

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Beobachtung der Auslösbarkeit der malignen Hyperthermie (MH) durch Stimulation von Serotonin<sub>2</sub>(5-HT<sub>2</sub>)-Rezeptoren bei genetisch homozygot MH-empfindlichen (MH-positiven) Schweinen (LÖSCHER et al. 1990 a) führte zur Frage nach einer Beteiligung des Serotoninsystems an der MH-Induktion. Über die Effektivität von 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten zur Prophylaxe der durch Halothan induzierten malignen Hyperthermie existieren widersprüchliche Angaben (OOMS et al. 1983; ØRDING et al. 1986).

In der vorliegenden Arbeit wurde die prophylaktische bzw. therapeutische Wirksamkeit der 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten Ritanserin und Ketanserin gegen die Halothan-induzierte maligne Hyperthermie bei MH-positiven Schweinen untersucht. Die Versuchstiere waren mit Azaperon (4 mg/kg i.m.) und Metomidat (10 mg/kg i.p.) narkotisiert und wurden kontrolliert beatmet. Die MH-Induktion erfolgte durch Zumischung von 3 Vol. % Halothan zum Inhalationsvolumen über eine Dauer von 15 Minuten.

Ritanserin wurde in einer Dosierung von 0,5 mg/kg i.v. entweder prophylaktisch, d.h. vor Beginn der Halothanzufuhr oder therapeutisch, d.h. am Ende der Halothanphase eingesetzt. Bei Ketanserin wurden die Effekte einer prophylaktischen Dosis von 0,5 mg/kg i.v. untersucht. Als positive Kontrollsubstanz diente das etablierte MH-Therapeutikum Dantrolen (3,5 mg/kg i.v.). Die einzige unterstützende Maßnahme bestand in einer Hyperventilation der Tiere mit 100 Vol. % O<sub>2</sub>, sofern sich eine maligne Hyperthermie entwickelte.

Unbehandelte Kontrolltiere zeigten noch während der Halothanphase eine fulminante maligne Hyperthermie, die durch einen rapiden Anstieg der Körpertemperatur, eine deutliche Tachykardie, eine schwere metabolische und respiratorische Azidose infolge erhöhter CO<sub>2</sub>- und Laktatproduktion und durch einen Anstieg der Kaliumkonzentration sowie der CK- und ASAT-Aktivitäten im Blut gekennzeichnet war. Alle Tiere starben innerhalb von 65 Minuten nach Beginn der Halothanzufuhr.

Dantrolen konnte sowohl nach prophylaktischer Gabe die maligne Hyperthermie verhindern als auch nach therapeutischer Gabe eine vollentwickelte maligne Hyperthermie abbrechen. Alle mit Dantrolen behandelten Tiere überlebten den Versuch.

Die prophylaktische Gabe von Ritanserin oder Ketanserin führte nicht zur MH-Verhinderung. Alle vorbehandelten Tiere starben an den Folgen der malignen Hyperthermie. Auch die therapeutische Gabe von Ritanserin konnte den MH-Verlauf nicht abschwächen.

An Einzeltieren überprüfte höhere Dosierungen der 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten (bis zu 10 mg/kg) zeigten auch bei Verzicht auf die Prämedikation mit dem Neuroleptikum Azaperon keine Wirkung auf den MH-Verlauf. Deshalb scheint eine Manipulation von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren durch Azaperon, die die Wirkung von selektiven Liganden beeinträchtigen könnte, nicht für die fehlende Wirksamkeit der 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten verantwortlich zu sein.

An einer Untergruppe MH-positiver Schweine wurde eine atypische Halothanreaktion beobachtet, die durch ein rasch eintretendes Kreislaufversagen bei verzögerter Entwicklung der typischen MH-Symptomatik gekennzeichnet war. Die familiäre Häufung dieser Fälle gab Anlaß, eine über die grundsätzliche MH-Veranlagung hinausgehende Disposition zu vermuten.

Während der MH-Induktion durch Halothan kam es zu einem Anstieg der Konzentration freien Serotonins im Plasma, der gegenüber den Veränderungen klinischer und biochemischer Parameter schwächer ausgeprägt war und langsamer verlief. Es ist offen, ob dieser Anstieg an der MH-Induktion beteiligt ist oder eine Folge der initialen metabolischen Veränderungen darstellt.

Die prophylaktische und therapeutische Effektivität von Dantrolen wurde im verwendeten MH-Modell bestätigt. Dagegen waren 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten nicht wirksam gegen die Halothan-induzierte maligne Hyperthermie.

## SUMMARY

Christoph Gerdes

The role of the serotonergic system in the induction of malignant hyperthermia triggered by halothane in the pig.

The observation of malignant hyperthermia (MH) triggered by stimulation of serotonin<sub>2</sub>(5-HT<sub>2</sub>)-receptors in genetically homozygous MH-susceptible (MH-positive) pigs (LÖSCHER et al. 1990 a) raised the question of a possible role of the serotonergic system in the induction of malignant hyperthermia. There are contradictory reports about the effectiveness of 5-HT<sub>2</sub>-antagonists in the prevention of halothane-induced MH in pigs (OOMS et al. 1983; ØRDING et al. 1986).

The present study investigated the prophylactic or therapeutic effects of the 5-HT<sub>2</sub>-antagonists ritanserin and ketanserin on halothane-induced malignant hyperthermia in MH-positive pigs. The animals were anaesthetized by azaperone (4 mg/kg i.m.) and metomidate (10 mg/kg i.p.) and mechanically ventilated. MH was induced by adding 3 Vol. % halothane for 15 minutes to the inhaled volume.

Ritanserin (0,5 mg/kg i.v.) was administered either for prophylaxis, i.e. prior to the halothane challenge or for therapeutic use, i.e. at the end of the halothane period. The effects of ketanserin (0,5 mg/kg i.v.) were examined after prophylactic application. The established therapeutic agent for MH, dantrolene (3,5 mg/kg i.v.), served as a positive

control substance. As the only supportive therapy, animals were hyperventilated with 100 Vol. % oxygen, if a malignant hyperthermia developed.

During the halothane period untreated controls developed a fulminant malignant hyperthermia with sudden rise of body temperature, marked tachycardia, severe metabolic and respiratory acidosis due to enhanced production of carbon dioxide and lactate and an increase of blood potassium concentration and activities of creatin-kinase (CK) and aspartate-transaminase (AST). All animals died within 65 minutes after starting the halothane administration.

Dantrolene both prevented malignant hyperthermia after prophylactic administration and reversed a full blown malignant hyperthermia after therapeutic administration. All animals treated by dantrolene survived the experiment.

Prophylactic use of ritanserlin or ketanserlin could not prevent malignant hyperthermia. All pretreated animals died as a consequence of malignant hyperthermia. Therapeutic use of ritanserlin could not alleviate the course of malignant hyperthermia.

Higher dosages of 5-HT<sub>2</sub>-antagonists (up to 10 mg/kg) that were investigated in single pigs, did not change the course of malignant hyperthermia, even when the animals were not premedicated with azaperone. Thus, manipulation of 5-HT<sub>2</sub>-receptors by azaperone, which might interfere with the action of selective 5-HT-ligands, is apparently not responsible for the lack of effectiveness of 5-HT<sub>2</sub>-antagonists.

In a subgroup of MH-positive pigs an atypical reaction to halothane was observed, that was characterized by early cardiovascular failure and retarded development of typical MH-symptoms. Because of the high incidence of these cases in certain litters a genetic predisposition for this atypical reaction in addition to the primary MH-susceptibility is suggested.

During induction of malignant hyperthermia by halothane an increase in the concentration of free serotonin in plasma was observed. This change occurred not as rapidly and severely as the change in clinical and biochemical parameters. Therefore the question remains to be elucidated, if the increase in plasma 5-HT level is involved in the induction of malignant hyperthermia or if it is rather a consequence of the initial metabolic changes.

The present study confirmed the effectiveness of dantrolene in prevention and treatment of malignant hyperthermia. 5-HT<sub>2</sub>-antagonists were not effective against malignant hyperthermia induced by halothane.