

## Abstract

Die maligne Hyperthermie (MH) ist eine potentiell lebensgefährliche, hereditäre, akute pharmakogenetische Erkrankung, der eine Dysregulation der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase zugrunde liegt. Das Lokalanästhetikum Dibucain erhöht dosisabhängig die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im menschlichen Skelettmuskel. Daher wurde gefolgert, dass Dibucain zum einen als additive Testsubstanz zum etablierten In-Vitro-Kontrakturtest mit Halothan und Koffein eine in-vitro-Diagnostik der MH ermöglichen, zu anderen in-vivo Triggersubstanz der MH sein könnte. In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Vermutungen überprüft.

Der Versuch einer MH-Triggerung in-vivo wurde im etablierten Schweinmodell an je 7 MH-Normalen- (MH-N) und MH-Suszeptiblen-Schweinen (MH-S) durchgeführt. Bei allen Tieren wurden Parameter, die auf die Entwicklung einer MH hindeuten, überwacht. Dibucain führte weder bei MH-S- noch bei MH-N-Schweinen zu Entwicklung einer MH-Episode. Unterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen im Sinne einer MH-Entwicklung wurden nicht beobachtet, alle Tiere verstarben nach Gabe der höchsten Dibucain-Dosis im Herz-Kreislauf-Versagen. In-vivo ist Dibucain folglich keine Triggersubstanz der MH bei disponierten Schweinen. Der therapeutische Einsatz von Dibucain bei MH-gefährdeten Patienten scheint daher unbedenklich zu sein.

Die in-vitro Kontrakturtests wurden an Skelettmuskelpräparaten von je 8 MH-S und MH-N Schweinen durchgeführt. Zusätzlich zur Standard-Diagnostik der MH wurden in-vitro Kontrakturtests mit kumulativer Zufuhr von Dibucain durchgeführt. Durch in-vitro Kontrakturtests mit kumulativer Applikation von 0,2 – 0,4 – 0,6 – 1,0 mmol/l Dibucain war, bedingt durch die Überlappung von Einzelwerten, keine klare Diskriminierung zwischen den diagnostischen Gruppen möglich. Einzig die Dibucain-Konzentration von 0,1 mmol/l erbrachte eine Diskriminierung zwischen MH-N und MH-S. Die Unterschiede zwischen den beiden diagnostischen Gruppen sind bei dieser Dibucain-Konzentration jedoch sehr gering. Dibucain eignet sich daher unter den in dieser Arbeit vorgestellten Versuchsbedingungen nicht zur MH-Diagnostik. Dibucain induzierte jedoch in allen Muskelproben eine Kontraktorentwicklung, die bei MH-S-Skelettmuskelpräparaten durchwegs ausgeprägter war als bei MH-N-Skelettmuskelpräparaten. Es besteht daher die Möglichkeit, dass eine klare Diskriminierung zwischen den diagnostischen Gruppen unter modifizierten Versuchsbedingungen – geänderte kumulative Dibucain-Dosierungsschemata oder Bolus-Applikation von Dibucain – zu erreichen wäre. Dieser Möglichkeiten sollte im Rahmen von Folgeuntersuchungen nachgegangen werden.