



Doctoral Thesis

Malignant hyperthermia a biochemical study

Author(s):

Sengupta, Christine

Publication Date:

1980

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000221057> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS ETH 6718

MALIGNANT HYPERTHERMIA -
A BIOCHEMICAL STUDY

A DISSERTATION SUBMITTED TO THE
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH
FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF NATURAL SCIENCE

PRESENTED BY
CHRISTINE SENGUPTA
DIPL. NATW. ETH
BORN 10TH DEC. 1953
CITIZEN OF OBERWIL/BL

ACCEPTED ON THE RECOMMANDATION OF
PROF. DR. E. CARAFOLI, REFEREE
PROF. DR. U.A. MEYER, COREFEREE

1980

6. SUMMARY

This work has been performed in order to study different mechanisms which can lead to the pharmacogenetic disease malignant hyperthermia. The following results were obtained:

- Dantrolene sodium (a drug which reverses malignant hyperthermia) affects the calcium transport of porcine skeletal muscle sarcoplasmic reticulum in a concentration range that is therapeutically easily obtainable. The drug inhibits the release of calcium from SR.
- Skeletal muscle SR and reconstituted purified Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase from skeletal muscle SR have two classes of non-cooperative binding sites for dantrolene sodium, a high affinity binding site and a low affinity binding site. Skeletal muscle mitochondria and cardiac SR have only the low affinity binding site which reflects probably binding of dantrolene sodium to the lipid phase of these membranes.
- SR of malignant hyperthermia susceptible pigs has a diminished calcium storing ability compared to littermate controls. V_{max} of the calcium transport is lowered, K_m of the calcium transport is not changed.
- The fatty acid compositions of the phospholipid extracts of the whole skeletal muscle, skeletal muscle SR and erythrocytes ghosts are not changed in MHS pigs compared to littermate controls. The fraction

of oleic acid is raised in MHS mitochondria, suggesting an elevated calcium permeability and a raised transition temperature.

- The protein pattern of MHS-SR is essentially not different from control. Yet MHS-SR shows a lower fraction of the 67'000 MW band, which is probably the calcium binding protein calsequestrin.
- Endogenous calcium content of MHS mitochondria is not different from littermate control.
- The enzyme adenylate kinase of a MHS family showed no differences to control concerning the specific activity, resistance to succinylcholin and isoenzymatic pattern.

It is concluded that an impaired calcium regulating intracellular membrane system is essentially involved in triggering malignant hyperthermia. Yet it is not clear whether mitochondria or SR or both are involved. Our own results favour SR and not mitochondria as the primary site of a defect.

ZUSAMMENFASSUNG:

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Mechanismen, welche möglicherweise zu der pharmakogenetischen Krankheit maligne Hyperthermie führen können, untersucht.

Es wurden die folgenden Resultate erzielt:

- Dantrolennatrium (ein Medikament, welches bei maligner Hyperthermie wirksam ist) beeinflusst den Calciumtransport im sarkoplasmatischen Retikulum (SR) aus Skelettmuskel des Schweins in einem Konzentrationsbereich, der therapeutisch leicht erreicht werden kann. Das Medikament hemmt die Calciumabgabe des SR's.
- Skelettmuskel-SR und rekonstituierte gereinigte Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase aus Skelettmuskel-SR haben zwei Klassen nicht kooperativer Bindungsstellen für Dantrolen : eine hochaffine Bindungsstelle und eine niedrigaffine. Skelettmuskelmitochondrien und SR aus Herz haben dagegen nur die niedrigaffine Bindungsstelle, welche wahrscheinlich Bindung des Medikaments an die Lipidphase dieser Membranen darstellt.
- SR, welches aus Skelettmuskel von Schweinen präpariert wurde, die für maligne Hyperthermie genetisch determiniert sind (MHS), haben verminderte Calciumspeicherungsfähigkeit im Vergleich zu Kontrolltieren ohne diese genetische Prädisposition aus dem gleichen Wurf.
 V_{\max} des Calciumtransports im SR ist vermindert, während das K_m des Calciumtransports nicht verändert ist.

- Die Fettsäurezusammensetzung der Phospholipidextrakte aus dem ganzen Skelettmuskel, Skelettmuskel-SR und Erythrocytenmembranen unterscheidet sich nicht in MHS-Schweinen verglichen mit Kontrollschweinen aus dem gleichen Wurf. Dagegen ist der Anteil der Oelsäure bei Skelettmuskelmitochondrien von MHS-Schweinen erhöht. Dieser erhöhte Oelsäureanteil kann zu erhöhter Calciumpermeabilität und erhöhter Uebergangstemperatur der Membran führen.
- Das Proteinmuster des MHS-SR ist im wesentlichen gleich wie das Proteinmuster des Kontroll-SR. Das MHS-SR hat aber einen geringeren Anteil der 67'000- Molekulargewichtsbande, welche wahrscheinlich das Calcium bindende Protein Calsequestrin darstellt.
- Der Gehalt des endogenen Calciums in Skelettmuskelmitochondrien unterscheidet sich nicht bei MHS- und Kontrollschweinen.
- Die Adenylatkinase einer Familie, mit sicherer Disposition für maligne Hyperthermie zeigte keine Abweichungen gegenüber den Kontrollen bezüglich der spezifischen Aktivität, dem Isoenzymmuster und dem Verhalten gegenüber Succinylcholinchlorid.

Es wird geschlossen, dass ein nicht vollständig funktionsfähiges Calcium regulierendes Membransystem bei der Auslösung der malignen Hyperthermie grundlegend

beteiligt ist. Es ist jedoch noch nicht klar, ob es sich dabei um die Mitochondrien, das sarkoplasmatische Retikulum oder beide Systeme handelt. Es existieren aber mehr Argumente dafür, dass das SR und nicht die Mitochondrien beeinträchtigt sind.