

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 57, No 2 (2006)



Porcine malignant hyperthermia during sevoflurane anaesthesia

N. G. KOSTOMITSOPOULOS (Ν.Γ. ΚΩΣΤΟΜΗΤΣΟΠΟΥΛΟΣ), E. BALAFAS (Ε. ΜΠΑΛΑΦΑΣ), G. MANGIARAS (Γ. ΜΑΝΤΖΙΑΡΑΣ), E. PARONIS (Ε. ΠΑΡΩΝΗΣ), P. ALEXAKOS (Π. ΑΛΕΞΑΚΟΣ), P. E. KARAYANNAKOS (Π.Ε. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΑΚΟΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15015](https://doi.org/10.12681/jhvms.15015)

To cite this article:

KOSTOMITSOPOULOS (Ν.Γ. ΚΩΣΤΟΜΗΤΣΟΠΟΥΛΟΣ) N. G., BALAFAS (Ε. ΜΠΑΛΑΦΑΣ) E., MANGIARAS (Γ. ΜΑΝΤΖΙΑΡΑΣ) G., PARONIS (Ε. ΠΑΡΩΝΗΣ) E., ALEXAKOS (Π. ΑΛΕΞΑΚΟΣ) P., & KARAYANNAKOS (Π.Ε. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΑΚΟΣ) P. E. (2017). Porcine malignant hyperthermia during sevoflurane anaesthesia. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 57(2), 122–126. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15015>

Περίπτωση κακοήθους υπερθερμίας σε χοίρο κατά τη διάρκεια αναισθησίας με τη χρησιμοποίηση σεβοφλουρανίου

Ν.Γ. Κωστομητσόπουλος, Ε. Μπαλάφας,
Γ. Μαντζιάρας, Ε. Παρώνης, Π. Αλεξάκος,
Π.Ε. Καραγιαννάκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Περιγράφεται περιστατικό κακοήθους υπερθερμίας, που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια χειρουργικής αναισθησίας σε χοίρο με τη χρησιμοποίηση σεβοφλουρανίου. Η ιδιαιτερότητα του συγκεκριμένου περιστατικού έγκειται στο γεγονός ότι το σύνδρομο εκδηλώθηκε με μόνο σύμπτωμα την υπερθερμία του ζώου, ενώ υπήρχε σημαντική καθυστέρηση στην εκδήλωση συμπτωμάτων από το καρδιααναπνευστικό σύστημα. Η καθυστέρηση αυτή οφείλεται πιθανώς στη συγχρόνηση φαρμακευτικών ουσιών τόσο κατά τη διάρκεια της προαναισθητικής αγωγής όσο και κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας θα πρέπει να αναλαμβάνεται μόνον εφόσον αυτή δεν επηρεάζει την εξέλιξη του εφαρμοζόμενου πειραματικού πρωτοκόλλου και εφόσον το ζώο δεν προβλέπεται να υποστεί επιπλέον πόνο ή ταλαιπωρία μετά την ανάνηψή του.

Λέξεις ευρετηρίασης: κακοήθης υπερθερμία, χοίρος, σεβοφλουράνιο, αναισθησία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κακοήθης Υπερθερμία (ΚΥ) αποτελεί επιπλοκή που μπορεί να παρατηρηθεί σε ευπαθείς χοίρους κατά τη διάρκεια έντονου stress, έντονης άσκησης, χορήγησης αποτολωτικών μυοχαλαρωτικών ουσιών, καθώς και κατά τη χορήγηση εισπνευστικού αναισθητικού, όπως αλοθανίου, ισοφλουρανίου, ενφλουρανίου, δεσφλουρανίου και σεβοφλουρανίου (Hall et al. 1966, Woolf et al. 1970, Hall et al. 1972, Ehler et al. 1985, Swindle et al. 1988, Kaplan 1991).

Η ΚΥ εκδηλώνεται κυρίως με αύξηση του τελοεκπνευστικού CO₂ (end-tidal CO₂) κατά 5-10 mmHg.

Porcine malignant hyperthermia during sevoflurane anaesthesia

Kostomitsopoulos N.G., Balafas E., Mantziaras G., Paronis E., Alexakos P., Karayannacos P.E.

ABSTRACT. During a surgical procedure, in a pig, under general anaesthesia with sevoflurane, the animal developed malignant hyperthermia. Malignant hyperthermia was expressed only by a progressive increase of rectal temperature without early symptoms from the cardiopulmonary system. The delayed onset of the malignant hyperthermia may be due to the co-administration of a number of drugs at the pre-anaesthetic phase as well as during the surgical procedure.

Key words: malignant hyperthermia, pig, sevoflurane, anaesthesia

INTRODUCTION

Malignant Hyperthermia (MH) is a complication presented in susceptible pigs during general anaesthesia with the use of depolarizing muscle relaxants, inhalation anaesthetics, such as alothane, isoflurane, enflurane, desflurane, sevoflurane, and following severe stress (Hall et al. 1966, Woolf et al. 1970, Hall et al. 1972, Ehler et al. 1985, Swindle et al. 1988, Kaplan 1991).

MH is presented with an increase of end-tidal CO₂ by 5-10 mmHg followed by tachycardia, increase in oxygen consumption and hyperthermia. The increase of the metabolic rate leads to an increase of PaCO₂ to 45-

Ακολουθεί ταχυκαρδία, ταχύπνοια και αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Ο αυξημένος μεταβολισμός έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μερικής πίεσης του CO₂ στο αρτηριακό αίμα (PaCO₂) πάνω από 45-50 mmHg, πτώση του pH κάτω του 7,45 και μείωση του κορεσμού σε οξυγόνο. Σε περίπτωση που δεν παρασχεθεί καμία μέριμνα στο ζώο, προκαλείται ραβδομυόλυση, υπερχαλαιμία, μυογλοβουναμία και μυογλοβουνορία, βραδυκαρδία και τελικά ασυστολία (Bradley et al. 1973, Smith et al. 1997). Η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι δυνατόν να καθυστερήσει ή και να επηρεαστεί, εάν συγχρόνως έχουν χορηγηθεί και άλλες φαρμακευτικές ουσίες, όπως νατριούχος θειοπεντάλη ή πανκουρόνιο (Gronert and Milde 1981, Brodbelt and Taylor 1998).

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται περιστατικό κακοήθους υπερθερμίας σε χοίρο, που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης υπό γενική εισπνευστική αναισθησία με τη χρησιμοποίηση σεβοφλουρανίου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Στα πλαίσια εκτέλεσης εγκεκριμένου, από την αρμόδια Κτηνιατρική αρχή, ερευνητικού πρωτοκόλλου, θηλυκός χοίρος σωματικού βάρους 80 kg της φυλής Landrace x Large White προετοιμάστηκε προκειμένου να υποβληθεί σε θωρακοτομή για την πρόκληση ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η προαναισθητική αγωγή περιελάμβανε την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης (Imalgen, Merial) (10 mg/kg), αζαπερόνης (Suicalm, Jansen-Cilag) (3,5 mg/kg) και ατροπίνης (0,05 mg/kg). Μετά την πάροδο 15 λεπτών έγινε εγκατάσταση της αναισθησίας με σταδιακή έγχυση συνολικά 200 mg προποφόλης (Diprivan 1% w/v, AstraZeneca). Ακολούθησε η διασωλήνωση του ζώου με τραχειοσωλήνα 7.0 mm με αεροθάλαμο (Murphy, Euromedical), μεταφορά του στη χειρουργική αίθουσα και σύνδεση με την αναισθητική συσκευή (MDS Matrix), με αναπνευστήρα (Hallowell EMC, Model 2000) για τη διατήρηση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο (Sevorane, Abbott, 3-5%), σε συνδυασμό με O₂. Καθ' όλην τη διάρκεια της επέμβασης γινόταν παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας, του κορεσμού του αίματος σε οξυγόνο, καθώς και της θερμοκρασίας του ζώου (Datascopie - Passport 2). Κατά την έναρξη χορήγησης του σεβοφλουρανίου η θερμοκρασία του σώματος καταγράφηκε στους 36,7°C και η καρδιακή συχνότητα στους 80 παλμούς/λεπτό. Μετά από 20 λεπτά και ενώ είχαν ήδη αρχίσει οι χειρουργικοί χειρισμοί, η θερμοκρασία του ζώου ανήλθε στους 37,6°C και η καρδιακή συχνότητα στους 85 παλμούς/λεπτό. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης το ζώο λάμβανε εν-

50 mmHg, a decrease of pH below 7.45, a decrease of oxygen saturation, all of which can be developed within 5-10 minutes after the occurrence of the first symptoms. If it escapes the attention of the anaesthesiologist, then a fulminant MH will progress very fast to rhabdomyolysis, severe hyperkalaemia, increase in concentration of serum creatine phosphokinase, myoglobinaemia, myoglobinuria, unstable blood pressure and bradycardia, which finally leads to asystole (Bradley et al. 1973, Smith et al. 1997). The onset of MH may be influenced, also, by other drugs, such as sodium thiopental or pancuronium (Gronert and Milde 1981, Brodbelt and Taylor 1998).

CASE REPORT

During the implementation of an approved, by the competent veterinary authority, research protocol, a 80 kg female Landrace x Large White pig underwent a left thoracotomy to induce ischemic heart failure. The animal was sedated intramuscularly with 10mg/kg ketamine (Imalgen, Merial), 3.5mg/kg azaperone (Suicalm, Jansen-Cilag) and 0.05 mg/kg atropine. Anaesthesia was induced, 15 minutes later, with intravenous administration of totally 200 mg propofol (Diprivan 1% w/v, AstraZeneca). The animal was intubated with a 7.0 mm cuffed endotracheal tube (Murphy, Euromedical) and connected to an anaesthetic machine (MDS Matrix) and a volume control respirator (Hallowell EMC, Model 2000). Sevoflurane (Sevorane, Abbott) 3-5 % (vaporizer setting) in oxygen was administered for the maintenance of anaesthesia. A 5% dextrose solution was infused intravenously at a rate of 30 ml/h. Continuous monitoring of the heart rate, oxygen saturation and rectal temperature was performed (Datascopie-Passport 2). At the initiation of sevoflurane administration the rectal temperature was 36.7°C and the heart rate 80 bpm (beats/minute). Twenty minutes later the body's temperature increased to 37.6°C and the heart rate to 85 bpm. Twenty minutes later, through a vertical neck incision, the right carotic artery was dissected and a Millar pressure catheter was inserted for the continuous measurement of the arterial pressure. At the same time the heart rate increased to 103 bpm, the systolic blood pressure was 59 mmHg and the diastolic blood pressure 29 mmHg, the rectal temperature 38.5°C and the blood oxygen saturation 100%. In order to start thoracotomy, 70 mg of atracurium (Tracrium, GlaxoSmithKline) were administered. One hundred thirty five minutes following the induction of general anaesthesia, an increase of heart rate to 163 bpm was noticed along with an increase of rectal temperature to 41.3°C. The skin, mainly in the area of the face and the neck, became cyanotic and severe muscle rigidity was

δοφλεβίως ορό Dextrose 5% (30 ml/h). Μετά την πα-
ρασκευή των καρωτίδων και την τοποθέτηση καθετή-
ρων Millar για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (πε-
ρίπου 40 λεπτά μετά την έναρξη χορήγησης του εισ-
πνευστικού αναισθητικού), η καρδιακή συχνότητα ήταν
103 παλμοί/λεπτό, η συστολική πίεση 59 mmHg και η
διαστολική 29 mmHg, η θερμοκρασία 38,5°C και ο
κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο 100%. Τη χρονική
αυτή στιγμή έγινε χορήγηση 70 mg ατρακούριου
(Tracrium, GlaxoSmithKline) και άρχισε η θωρακο-
τομή. Εκατόν τριάντα πέντε λεπτά μετά την έναρξη
της χορήγησης του σεβοφλουρανίου διαπιστώθηκε αύ-
ξηση της καρδιακής συχνότητας του ζώου (163 παλ-
μοί/λεπτό), αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος
(41,3°C), κυάνωση του ζώου και έντονος μυϊκός σπα-
σμός. Αμέσως διακόπηκε η χορήγηση σεβοφλουρανί-
ου και χορηγήθηκε ενδοφλεβίως 250 mg υδροκορτι-
ζόνης (Solu-Cortef 250 mg, Pharmacia), 20 mEq δι-
τανθρακικού νατρίου και 80 mg δαντρολενίου
(Dantrium, Procter Gamble). Παράλληλα, τοποθετή-
θηκαν στο σώμα του ζώου παγοκύστες. Μετά την πά-
ροδο 15 περίπου λεπτών και δεδομένου ότι δεν υπήρ-
χε καμία ανταπόκριση του ζώου στη θεραπευτική αγω-
γή, αποφασίστηκε η ευθανασία του με ενδοφλέβια χο-
ρήγηση νατριούχου πεντοβαρβιτάλης (Dolethal,
Vetoquinol).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΚΥ αποτελεί επιπλοκή, που μπορεί να παρατηρη-
θεί σε ευπαθείς χοίρους κατά τη διάρκεια χειρουργι-
κής αναισθησίας με τη χρησιμοποίηση εισπνευστικών
αναισθητικών ουσιών. Η ευπάθεια των ζώων καθορί-
ζεται από την ύπαρξη στο γενότυπό τους ενός αυτοσω-
μικού υπολειπόμενου γονιδίου μεταβλητής διεισδυτι-
κότητας, το οποίο ελέγχει το κανάλι απελευθέρωσης
των ιόντων Ca^{++} στο σαρκοπλασματικό δικτυωτό του
σκελετικού μυός, με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία
του οργανισμού να ρυθμίσει τα επίπεδα των ενδοκυτ-
τάρων ιόντων Ca^{++} (Geers et al. 1992, Houde et al.
1993).

Η έκθεση των ευαίσθητων ζώων στο βλαπτικό πα-
ράγοντα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγké-
ντρωσης των ιόντων Ca^{++} στο μυόπλασμα, αύξηση της
μυϊκής σύσπασης και μεγάλη αύξηση του μεταβολισμού
(Putney 1979, Endo 1997). Η έντονη μυϊκή σύσπαση
προκαλεί εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων,
αύξηση του CO_2 στο αρτηριακό αίμα και του γαλακτι-
κού οξέος, ενώ η περιφερική αγγειοσύσπαση συμβάλ-
λει στην άνοδο της θερμοκρασίας του σώματος. Η αύ-
ξηση της θερμοκρασίας, η οξείωση και η έλλειψη ATP
οδηγούν στη ραβδομυόλυση, με αποτέλεσμα την απε-
λευθέρωση μυοπλασματικών ενζύμων και ηλεκτρολυ-

observed. With a likely diagnosis of MH, sevoflurane
was discontinued immediately, 100% oxygen was given
with the anaesthetic machine and the animal was treated
with intravenous administration of 250 mg hydrocorti-
sone (Solu-Cortef 250 mg, Pharmacia), 20 mEq sodium
bicarbonate and 80 mg dantrolene (Dantrium, Procter
Gamble). Iced packs were placed over the animal's body
in an effort to lower its body's temperature.

Fifteen minutes later, and as the treatment was
without a beneficial result, it was decided to euthanize
the animal with a bolus dose of sodium pentobarbitale
(Dolethal, Vetoquinol).

DISCUSSION

MH is a complication that may be observed during
inhalation anaesthesia of susceptible pigs. The
sensitivity of those animals is defined by the presence of
an autosomal rescessive gene with variable penetrance,
which controls the sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{++} -
release channel, leading to the loss of the animal's
capacity to regulate the levels of intracellular Ca^{++}
(Geers et al. 1992, Houde et al. 1993).

The contact of susceptible swine with the volatile
anaesthetics leads to an excessive release of Ca^{++} from
the sarcoplasmic reticulum to the myoplasm, an increase
of skeletal muscle rigidity and to hypermetabolism
(Putney 1979, Endo 1997). Excessive myoplasmic
calcium is responsible for the activation of the con-
tractile elements, hydrolysis of ATP, heat production,
increased oxygen consumption, increased CO_2 and
lactate production, uncoupling of oxidative phospho-
rylation and eventually to cell breakdown and release of
intracellular contents, such as creatine kinase, K^+ , Ca^{++}
myoglobin. Cardiac dysrhythmia and finally heart arrest,
due to hyperkalaemia compounded by acidosis, is the
cause of death (Gronert 1980, Kaplan 1991).

From the authors' experience, at the Centre for
Experimental Surgery of IIBEAA with 300 pigs
undergone general inhalation anaesthesia only one had
presented symptoms of MH (incidence rate 0.33 %).

The only early symptom in the present case was the
increase in rectal temperature soon after the initiation
of the administration of sevoflurane, while an increase
of heart rate and muscle rigidity were noticed a bit more
than two hours later. It is postulated that the use of
azaperone, as a sedative, for premedication might have
influenced the early onset of the symptoms (Brodbelt
and Taylor 1999). The administration of atracurium
might also have delayed the symptoms from the
cardiovascular system (Gronert and Milde 1981).

Therapeutic attempts were started immediately as
soon as a great increase of the temperature, the heart

τών από το κύτταρο, ενώ επιπλέον ιόντα Ca^{++} εισέρχονται στο μυόπλασμα. Ο θάνατος του ζώου οφείλεται στην καρδιακή αρρυθμία και τελικά στην αυστολία που προκαλείται από την αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων του K^+ (Gronert 1980, Kaplan 1991).

Από την εμπειρία του Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του ΙΒΕΑΑ, μόλις ένας χοίρος στους 300 περίπου, στους οποίους έχει χορηγηθεί εισπνευστικό αναισθητικό, εκδήλωσε συμπτώματα ΚΥ (ποσοστό 0,33%).

Η ιδιαιτερότητα του συγκεκριμένου περιστατικού ήταν ότι ενώ υπήρχε σταδιακή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος του ζώου, μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την έναρξη χορήγησης του εισπνευστικού αναισθητικού, υπήρξε καθυστέρηση στην εκδήλωση των υπόλοιπων συμπτωμάτων που συνοδεύουν την ΚΥ, όπως αύξηση της καρδιακής συχνότητας και μυϊκός σπασμός. Η χρησιμοποίηση αζαπερόνης είναι πιθανό να συνέβαλε στην καθυστέρηση εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Σύμφωνα με τη μελέτη των Brodbelt and Taylor (1999), η χρησιμοποίηση της αζαπερόνης ως ηρεμιστικού κατά τη διάρκεια της προαναισθητικής αγωγής πλεονεκτεί έναντι της δετομιδίνης στη μη εμφάνιση της ΚΥ.

Η χορήγηση ατρακούριου, πριν από την έναρξη της θωρακοτομής, είναι επίσης πιθανό να συνέβαλε στην αναστολή της άμεσης εκδήλωσης των συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα (Gronert and Milde 1981).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΥ άρχισε μόλις διαπιστώθηκε η μεγάλη αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η κνάνωση του δέρματος και ο μυϊκός σπασμός και περιελάμβανε τη χορήγηση δαντρολενίου, υδροκορτιζόνης και διπτανθρακικού νατρίου, χωρίς όμως να σημειωθεί υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Το δαντρολένιο αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της ΚΥ. Πρόκειται για λιποδιαλυτό παράγοντα της υδαντοΐνης, ο μοριακός μηχανισμός δράσης του οποίου δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί. Μέχρι στιγμής μελέτες δείχνουν ότι το δαντρολένιο αναστέλλει την έξοδο των ιόντων Ca^{++} από το σαρκοπλασματικό δικτυωτό προς το μυόπλασμα, δρώντας στους υποδοχείς ρυανοδίνης (RYR1) (Fruen et al. 1997, Palnitkar et al. 1997, Kobayashi et al. 2005). Στο παρόν περιστατικό, η μη ανταπόκριση του ζώου στη θεραπεία με δαντρολένιο ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι η δόση του 1 mg/kg που χορηγήθηκε δεν ήταν ικανή να αναστρέψει την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Προτεινόμενη δόση άμεσης χορήγησης είναι 2,5 mg/kg, η οποία μπορεί να αυξηθεί έως 10-20 mg/kg και μέχρι την αναστροφή των συμπτωμάτων (Smith et al. 1997). Ο Swindle (1988) αναφέρει ως θεραπευτική, αλλά και ως προληπτική δόση χορήγησης του δαντρολενίου τα 5mg/kg.

rate, the muscle rigidity and cyanosis of the skin were noticed. The treatment consisted of the immediate removal of the stimulus (i.e. discontinuation of the administration of sevoflurane), the administration of dantrolen as the drug of choice for MH, hydrocortisone and sodium bicarbonate without any positive sign in suppressing the symptoms.

Dantrolene is an intracellularly direct-acting skeletal muscle relaxant used for the treatment of MH. The drug is known to inhibit excitation – contraction coupling of skeletal muscle by suppressing depolarization-induced sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{++} - release in normal and MH-susceptible muscle. Its main action is on dantrolen-binding site within the primary structure of ryanodine receptors (RYR1), without affecting voltage sensor activation (Fruen et al. 1997, Palnitkar et al. 1997, Kobayashi et al. 2005). The ineffective use of dantrolen, in the present case, might be due to the fact that the administered dose (1 mg/kg) was low. Proposed dose for immediate administration is 2.5 mg/kg, which could be increased to 10-20 mg/kg until the total reverse of symptoms (Smith et al. 1997). Swindle (1998) suggests 5 mg/kg of dantrolen as a therapeutic and preventive dose.

In summary, MH is a syndrome triggered, in genetically susceptible pigs, by volatile anaesthetics. Variations in the onset of MH could be observed depending on the sedatives used before anaesthetizing the animal and the muscle relaxant drugs used during the surgical procedure. Treatment should be attempted only if there is no contraindication to the experimental protocol and it will not produce additional pain and distress to the animal after its recovery. □

Συμπερασματικά, η ΚΥ αποτελεί επιπλοκή που είναι δυνατόν να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια αναισθησίας του χοίρου με τη χρησιμοποίηση εισπνευστικού αναισθητικού. Ο χρόνος εκδήλωσης, αλλά και τα συμπτώματα εξαρτώνται άμεσα από τις φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται τόσο κατά την προαναισθητική αγωγή όσο και κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΥ θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο εάν αυτή δεν επηρεάζει την εξέλιξη του εφαρμοζόμενου πειραματικού πρωτοκόλλου και εφόσον το ζώο δεν θα υποστεί επιπλέον πόνο ή ταλαιπωρία μετά την ανάνηψή του. □

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Bradley WG, Ward M, Murchison D, Hall LW, Woolf N (1973) Clinical, electrophysiological and pathological studies in malignant hyperpyrexia. Proc R Soc Med, 66:67-68
- Brodelt DC, Taylor PM (1998) Delayed onset malignant hyperthermia in two pigs. Vet Rec, 143:76-78
- Brodelt DC, Taylor PM. (1999) Comparison of two combinations of sedatives before anaesthetising pigs with halothane and nitrous oxide. Vet Rec, 145(10):283-287
- Ehler W.J, Mack JW, Jr Brown D.L., Davis RF (1985) Avoidance of malignant hyperthermia in a porcine model for experimental open heart surgery. Lab Anim Sci, 35:172-175
- Endo M. (1997) Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Phys Rev, 57:71-108
- Fruen BR, Mickelson JR, Louis CF (1997) Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{++} release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. J Biol Chem, 272(43):26965-26971
- Geers R, Decanniere C, Ville H, Van Hecke P, Goedseels V, BosschaertsL, Deley J, Janssens S, Nieryneck W (1992) Identification of halothane gene carriers by use in vivo 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy in pigs. Am J Vet Res, 53(9):1711-1714
- Gronert GA, Milde JH (1981) Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. Anesth Analg, 60(7):499-503
- Gronert GA (1980) Malignant hyperthermia. Anesthesiology, 53(5):395-423
- Hall LW, Trim CM, Woolf N (1972) Further studies of porcine malignant hyperthermia. BMJ 1972,ii:145-148
- Hall LW, Woolf N, Bradley JWP, Jolly DW (1966) Unusual reaction to suxamethonium chloride. BMJ, ii:1305
- Houde A, Pommier SA, Roy R (1993) Detection of the ryanodine receptor mutation associated with malignant hyperthermia in purebred swine populations. J Anim Sci, 71(6):1414-1418
- Kaplan RF (1991) Malignant hyperthermia. Am Soc Anesthesiol, Ann Refresher Course Lec., San Francisco, No 231:1-7
- Kobayashi S, Bannister ML, Gangopadhyay JP, Hamada T, Parness J, Ikemoto N (2005) Dantrolene stabilizes domain interactions within ryanodine receptor. J Biol Chem, 280(8):6580-6587
- Palnitkar SS, Mickelson JR, Louis CF, Parness J (1997) Pharmacological distinction between dantrolene and ryanodine binding sites: evidence from normal and malignant hyperthermia – susceptible porcine skeletal muscle. Biochem J, 326:847-852
- Putney JW Jr (1979) Stimulus-permeability coupling: Role of calcium in the receptor regulation of membrane permeability. Pharmacol Rev, 30:209-245
- Smith AC, Ehler WJ, Swindle MM (1997) Anesthesia and analgesia in swine. In Anesthesia and analgesia in laboratory animals. Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ ed., Academic Press,; 324-326
- Swindle MM (1998) Surgery, anesthesia and experimental techniques in swine. Iowa State Press ed.,; 37-38
- Swindle MM, Smith AC, Hepburn BJS (1988) Swine as models in experimental surgery. J Invest Surg, 1(1): 65-79
- Woolf N, Hall LW, Thorne C, Down M, Walker RG (1970) Serum creatine-phosphokinase levels in pigs reacting abnormally to halogenated anaesthetics. BMJ, iii:386-387