

Sevoflurane 마취 중 발생한 악성 고열증

- 증례 보고 -

원광대학교 의과대학 마취통증의학교실

정용관 · 전철용 · 이 철 · 송운강 · 김태요 · 최덕화

A Case of Malignant Hyperthermia during General Anesthesia with Sevoflurane -A case report-

Yong Kwan Cheong, M.D., Cheol Yong Jeon, M.D., Cheol Lee, M.D., Yoon Kang Song, M.D., Tai Yo Kim, M.D., and Deok Hwa Choi, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

We experienced a malignant hyperthermia in 24-year-old male with sevoflurane during the mandibular prognathism surgery. The malignant hyperthermia emerged 150 minutes after induction of general anesthesia using propofol, rocuronium, sevoflurane, N₂O and O₂.

Sevoflurane has been reported that it can induce delayed onset of malignant hyperthermia under absence of succinylcholine. The prognosis of malignant hyperthermia is determined by early recognition, vigorous treatment and the time of dantrolene injection.

In our case, when we suspected episode, all anesthetics were stopped and dantrolene injection was immediately given intravenously. The patient recovered normal temperature and consciousness without any complication. (**Korean J Anesthesiol 2004; 47: 449~53**)

Key Words: dantrolene, malignant hyperthermia, sevoflurane.

악성 고열증은 전신 마취 중에 관찰되는 임상 증후군으로 5분에 1°C 정도로 빠르게 체온이 상승하고 골격 근육의 심한 횡문근 용해(rhabdomyolysis)를 초래하는 골격근 내의 급격한 대사 증가가 원인으로 사망률이 매우 높은 질환이다.¹⁾ 악성 고열증의 유발 인자로는 모든 종류의 휘발성 흡입 마취제와 탈분극성 근이완제,¹⁾ stress, caffeine,²⁾ chlorpromazine³⁾ 등이 있다. 1960년 Denborough와 Lovell에⁴⁾ 의해 처음 보고 된 후 70% 이상이었던 사망률은 최근 더 빠른 진단과 dantrolene의 사용에 의해 5% 이하로 감소되었다.^{1,5)}

저자들은 sevoflurane 마취 하에 구강외과 수술 중 발생한 악성 고열증을 경험하였고 특별한 합병증 없이 회복되었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

논문접수일 : 2004년 3월 11일

책임저자 : 김태요, 전북 익산시 신용동 344-2번지
원광대학교 의과대학 마취통증의학교실
우편번호: 570-749
Tel: 063-850-1376, Fax: 063-857-5472
E-mail: kimty@wonkwang.ac.kr

증례

신장 175 cm, 체중 70 kg의 24세 남자 환자가 하악골 전 돌증(mandibular prognathism)에 의한 부정교합을 주소로 양측 하악지 시상 분할 절단술(bilateral sagittal split ramus osteotomy)과 이부 성형술(genioplasty)을 받기 위해 입원하였다. 환자는 평소 건강하였고 과거력에서 내원 8개월 전에 급성 충수염으로 전신 마취 하에 수술을 한 병력을 빼고는 특이사항은 없었고 가족력은 특이소견이 없었다. 8개월 전 수술은 복강경적 충수절제술을 시행했고 마취유도는 propofol 120 mg과 lidocaine 40 mg을 혼합하여 정주한 후 rocuronium 50 mg을 정주했고 마취유지는 sevoflurane 2-4 vol%, O₂ 2 L/min, N₂O 2 L/min로 유지했고 수술시간은 20분이 소요되었으며 어떠한 합병증 없이 회복이 되었다. 마취 유도 전 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수는 분당 78회, 호흡수는 분당 22회, 체온은 36.5°C였다. 환자의 술 전 진찰소견과 검사상 전혈구 계산치, 요검사, 출혈 및 응고시간, 혈소판수, 혈청 전해질, 간기능, 신장기능, 흉부 방사선사진,

심전도는 모두 정상 소견을 보였다.

마취 전 투약으로는 midazolam 3 mg을 수술 30분전에 근주하고 ondansetron 8 mg을 수술 1시간 전에 경구 투여하였다. 수술실 도착 후 비침습적 혈압 측정기, 심전도, 산소포화도 측정기를 거치하고 감시하면서 18 G 말초 정맥 도관을 통해 propofol 120 mg과 lidocaine 40 mg을 혼합하여 주입하고 의식소실을 확인한 다음 rocuronium 60 mg을 정주하였고 경비형 RAE 기관내 튜브(nasal Ring-Adair-Elwyn endotracheal tube)로 기관 내 삽관하였다. 마취는 sevoflurane 2-3 vol%, O₂ 2 L/min, N₂O 2 L/min로 유지하였다.

마취 유도시 혈압 상승이나 빈맥 그리고 개구장애는 없었으며 양와위를 유지하여 수술은 시작되었다. 마취 시작 후 1시간 동안 혈압은 수축기는 120-130 mmHg, 이완기는 70-80 mmHg로 유지되었고 맥박수는 분당 80-90회로 유지되었다. 마취 1시간이 지나면서 출혈을 1 L 정도 하였고 혈압은 정상범위를 유지하였으나 맥박수가 분당 100-110회로 빨라져서 경질용액과 교질용액을 투여하여 맥박수도 정상화되었다. 하지만 다시 출혈을 하였고 마취 2시간이 지나면서 혈압은 수축기는 100-110 mmHg, 이완기는 60-70 mmHg로 약간 감소하였고 맥박수는 분당 110회 이상으로 증가하는 소견을 보이고 이 때부터 계속 분당 110회 이상을 유지하게 되었다.

마취 후 2시간 30분이 되면서 혈압의 변화는 없었으나 맥박수가 갑자기 분당 120-130회로 증가하였고 출혈을 계속 하고 있었으며 산소 포화도가 99-100%에서 96-97%로 감소하는 소견을 보여 동맥혈 가스 분석을 시행했다. 이때 pH는 7.124, 이산화탄소 분압은 83.5 mmHg, 산소 분압은 120.1 mmHg, base excess -2.5 mmol/L여서 검사가 잘못 되었다 확인하기 위하여 동맥혈 가스 분석을 바로 다시 시행한 결과 pH는 7.066, 이산화탄소 분압은 103.6 mmHg, 산소 분압은 104.4 mmHg, base excess -1.2 mmol/L였다. 이때 환자의 액와부 체온은 37.4°C였고 기관내관의 문제인가 확인하기 위하여 수술을 일시 중지시키고 기관내관의 커피와 위치를 확인하고 흡인을 시행하고 환기를 시행했으나 특이한 사항을 발견할 수 없었다. 이때 즉시 호기말 이산화탄소 분압 측정기를 연결해 감시하고 연속적인 혈압측정을 위해 왼쪽 요골 동맥에 도관을 거치하였다. Sevoflurane과 N₂O의 투여를 중지하고 O₂ 10 L/min만으로 과환기 시키면서 시행한 호기말 이산화탄소 분압은 109.0 mmHg였고, 동맥혈 가스분석에서 pH는 7.027, 이산화탄소 분압은 114.4 mmHg, 산소 분압은 416.9 mmHg, base excess -1.5 mmol/L였으며 액와부 체온은 38.5°C였다. 5분후 액와부 체온은 39.6°C로 증가했고 동맥혈 가스분석은 pH는 7.015, 이산화탄소 분압은 121.8 mmHg, 산소 분압은 465.2 mmHg, base excess -0.6 mmol/L로 이산화탄소 분압이 계속 증가하는 양상을

보였다. 다시 5분 후 측정된 액와부 체온은 40.3°C까지 증가했고 악성 고열증을 의심하여 찬 식염수와 얼음으로 전신 마사지를 시행하였다. 수술이 아직 끝나지 않아서 propofol로 마취를 유지하면서 수술을 진행시키고 dantrolene 40mg을 정맥내 주사하였다. 그리고 이때까지 대사성 산증은 보이지 않았고 potassium 수치도 5.5 mEq/L로 정상 범위 수준이었으나 악성 고열증이 계속 진행되고 있다고 생각되어 대사성 산증과 potassium 증가가 있을 것으로 예상하여 sodium bicarbonate 80 mEq를 정주하고 5% 포도당 500 ml에 regular insulin 20 IU를 섞어 주입하기 시작하였다. 심박수는 계속 분당 130회 이상이었던 때문에 esmolol 20 mg을 정주했고 심박수는 분당 100회까지 감소하였으나 다시 분당 130회 이상으로 증가하였다. 처음 정주한 dantrolene 40 mg을 준 후 2분정도 후부터 호기말 이산화탄소 분압이 조금씩 감소하였고 dantrolene을 정주한 5분 후 20 mg을 추가로 주입하였다. 처음 dantrolene을 정주한 20분 후에 시행한 동맥혈 가스분석에서 pH는 7.197, 이산화탄소 분압은 78.8 mmHg, 산소 분압은 515.6 mmHg, base excess 1.8 mmol/L를 보였고, 처음 dantrolene을 정주한 35분 후 시행한 동맥혈 가스분석에서는 pH 7.404, 이산화탄소 분압은 43.5 mmHg, 산소 분압은 625.1 mmHg, base excess 1.9 mmol/L를 나타냈다. 찬 식염수와 얼음 마사지는 처음 dantrolene을 정주한 후 25분이 지나서 38.4°C로 감소하여 중지시키고 체온감시만 하였다.

악성고열증이 의심되고 1시간 20분이 지나서 수술은 종료되었고 환자는 의식은 회복하였으나 구강외과 수술을 하고 나서 입을 벌릴 수가 없어서 완전히 회복될 때까지 기관내관을 유지하기로 하고 회복실로 이송하였다. 회복실에서 환자는 특별한 증상을 호소하지는 않았으나 15분 후에 실시한 동맥혈 가스분석상 pH는 7.347, 이산화탄소 분압은 51.3 mmHg, 산소 분압은 208.7 mmHg, base excess 1.9 mmol/L로 다시 이산화탄소 분압이 약간 증가되는 소견을 보여 dantrolene 20 mg을 추가로 정주하였다. 회복실에서의 체온은 36.5-37.2°C로 유지되었고, 수술종료 4시간 후에 시행한 동맥혈 가스분석에서 pH는 7.441, 이산화탄소 분압은 42.5 mmHg, 산소 분압은 165.2 mmHg, base excess 4.1 mmol/L였다(Table 1). 이때 기관내관은 발관하였고 환자는 완전히 의식을 회복하고 특별한 불편함을 호소하지 않았다.

전신 마취 중과 후에 시간 경과에 따른 혈청 생화학적 검사 소견(Table 2) 중에 악성 고열증의 진단 지표중 하나인 creatine phosphokinase는 수술 중 증상 발생시 123 U/L로 정상범위를 보였으나 수술 종료 4시간 후에 시행한 검사에서는 316 U/L로 증가하였고 술 후 1일째에는 347 U/L로 조금 더 증가하다가 술 후 2일째 228 U/L로 감소하여 술 후 3일째에는 171 U/L로서 정상 범위로 회복되었다. 수술 중

Table 1. Serial Arterial Blood Gas Analysis and Serial Axillary Body Temperature Measurement Data of the Patient

	1	2	3	4	5	6	7	8
pH	7.12	7.06	7.02	7.01	7.19	7.40	7.34	7.44
PaCO ₂	83.5	103.6	114.4	121.8	78.8	43.5	51.3	42.5
PaO ₂	120.1	104.4	416.9	465.2	515.6	625.1	208.7	165.2
Bicarbonate	26.8	29.0	29.3	30.4	29.9	26.6	27.5	27.8
Base excess	-2.5	-1.2	-1.5	-0.6	1.8	1.9	1.9	4.1
Temperature		37.4	38.5	39.6	39.0	37.9	36.6	36.4

1: At 2 hours 30 minutes after induction of anesthesia, 2: At 2 hours 35 minutes after induction of anesthesia, 3: At 2 hours 55 minutes after induction of anesthesia, 4: At 3 hours after induction of anesthesia, 5: At 20 minutes after injection of intravenous dantrolene, 6: At 35 minutes after injection of intravenous dantrolene, 7: At 15 minutes after observation in the postanesthesia care unit, 8: At 4 hours after observation in the postanesthesia care unit, PaCO₂: arterial carbon dioxide tension, PaO₂: arterial oxygen tension.

Table 2. Serial Biochemical Data of the Patient

Test	Reference	Op	Op 4hr	POD#1	POD#2	POD#3	POD#4	POD#5	POD#14
Na	135-150 mEq/L	145.0	142.6	141.5	145.0	145.0	144.8	145.1	144.9
K	3.5-5.5 mEq/L	5.5	4.2	4.1	4.4	4.0	4.0	4.1	4.0
Ca	8.4-10.2 mEq/L	9.5	9.4	8.8	8.2	8.5	8.5	8.6	8.4
P	2.5-4.5 mEq/L	3.5	3.6	4.4	2.4	2.3	2.4	2.5	2.6
Mg	1.3-2.2 mEq/L	1.4	1.8	1.7	2.2	2.1	2.1	2.0	1.8
CPK	32-187 U/L	123	316	347	228	171	152	137	126
LDH	100-450 U/L	405	233	242	260	244	241	226	210
BUN	8-20 mEq/L	8.8	9.2	12.6	19.3	11.0	11.3	10.9	10.4
Cr	0.5-20 mEq/L	0.7	0.9	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Lac	4.5-19.8 mg/dl	17.6	16.9	9.3	8.6	10.4	10.3	9.8	8.7
Myo	28-72 ng/ml	212.4	149.0	84.4	38.8	31.2	30.8	31.0	29.7
U-myo	0-10 ng/ml	< 21	< 21	< 21	< 21	< 21	< 21	< 21	8.4

Op: intraoperative data, Op 4hr: postoperative 4 hours data, POD: postoperative day, Na: sodium, K: potassium, Ca: calcium, P: phosphorus, Mg: magnesium, CPK: creatine phosphokinase, LDH: lactic dehydrogenase, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, Lac: lactate, Myo: myoglobin, U-myo: urine myoglobin.

myoglobin은 212.4 ng/ml로 증가되었다가 수술 4시간 후에는 149 ng/ml로 감소하였고 술 후 1일째에는 84.43 ng/ml로 감소하였으며 술 후 2일째에는 38.85 ng/ml로 정상 수치를 회복하였다. 소변의 myoglobin은 술 후 5일째까지 지속적으로 검출되었다. 하지만 다른 전해질 검사나 lactic dehydrogenase (LDH), lactate, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) 등은 계속 정상 수치를 보였고 혈당치도 계속 정상 수치를 보였다. 술 후 1일째부터 환자는 보행을 하고 수술 부위의 통증을 제외하고는 전신 무력감 없이 회복이 되었다.

고 찰

모든 종류의 휘발성 흡입 마취제는 악성 고열증을 일으킬 수 있는데 특히 succinylcholine을 함께 사용한 경우에 발

생할 위험이 높다.¹⁾ 하지만 흡입 마취제 단독으로도 악성 고열증은 발생할 수 있고 이때는 마취유도 때 보다는 수술 중이나 심지어 수술 후에도 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{1,18)}

본 증례는 succinylcholine을 사용하지 않았고 sevoflurane이 유발약제로 생각되며 마취시작 2시간 30분이 지나서 발견된 경우이다. 일본에서는 1990년도부터 sevoflurane을 사용하였고 sevoflurane이 악성 고열증을 일으킨 약제로 생각된 4명의 환자에 대한 보고가 있었다.^{6,7,8)} Otsuka 등은⁶⁾ central core disease가 있는 4세된 여아에서 마취 시작 20분경부터 발생한 악성 고열증을 보고했다. Ochiai 등은⁷⁾ 2명의 환자를 보고했는데 1명은 12세 여아로 마취 시작 4시간 후에 발생한 악성 고열증을 보고했고, 다른 한명은 28세 남자 환자로 마취시작 2시간 동안은 isoflurane을 사용하다가 기화기의

고장으로 sevoflurane으로 교체한 후 30분만에 발생한 악성 고열증을 보고했다. Maeda 등은⁸⁾ 27세된 남자 환자에서 마취 시작 25분경에 발생한 악성 고열증을 보고했다.

모든 휘발성 마취제가 악성 고열증을 유발할 수 있지만 약제에 따라 보고된 악성 고열증의 발생 시간은 차이가 있다. Wedel 등은⁹⁾ 악성 고열증에 민감한 돼지에서 halothane에 노출된 후 가장 빠른 평균 20분, isoflurane은 평균 48분, desflurane은 평균 65분 후에 악성 고열증이 발생했다고 보고했다. Snoeck 등은¹⁰⁾ 시험관 내 구축(contracture) 검사를 sevoflurane에 노출시켜 실험을 한 결과 halothane과 비슷한 결과를 보였다고 보고하였다. 따라서 sevoflurane은 그 자체만으로도 악성 고열증을 유발할 수 있어 악성 고열증의 소인이 있는 환자에서는 피해야 한다고 했다.

두번째 원인으로는 수술 자체가 악성 고열증의 위험을 증가시키는 것으로 보인다. 여기에 해당되는 수술로는 정형외과 수술 중 관절 탈구 재건술, 안과 수술 중 안검하수와 사시 교정술, 두정부 수술 중 구개열 교정, 편도 적출술, 아테노이드 절제술, 치아 수술 등이 있는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 본 환자에서도 구강 외과 수술이 악성 고열증을 유발하는 데 원인이 되었을 것으로 추정할 수 있다.

현재 악성 고열증을 진단할 수 있는 방법으로는 미국과 유럽의 몇몇 기관에서 시행하고 있는 골격근 생검 시료의 halothane-caffeine 구축검사법과¹²⁾ 시험관 내 구축 검사¹³⁾ 있으나 우리나라에서는 시행하기 어려운 문제점이 있다. 그 외에 ryanodine 구축 반응 검사법이 시도되고 있으나 악성 고열증에 대한 특이성은 입증되지 않았고 halothane-caffeine 구축검사법에 추가적인 진단 가치만 있게 되었다.¹⁴⁾ 최근에는 안전하고 비침습적 방법으로 악성 고열증 진단을 시도하는 방법으로 인산 자기공명 분광법이 소개되어 검사의 특이성과 감수성이 각각 95%와 93%로 높은 신뢰도를 나타냈다고 하였으나 아직 실용화 되고 있지는 않다.¹⁵⁾

따라서 본 증례에서는 Larach 등이¹⁶⁾ 1994년에 발표한 clinical grading scale에 의해 확진을 하게 되었다. clinical grading scale은 6개 과정의 항목과 일곱 번째로는 5개의 다른 항목에 각각 점수를 매겨 악성 고열증 여부를 판단하는 방법으로 50점이 넘으면 악성 고열증으로 확진할 수 있고 35-49점이면 아주 가능성이 높은 것으로 생각할 수 있다. 6개의 항목으로는 근강직, 근육 파괴 정도, 호흡성 산증, 체온 증가, 심장 침범에 의한 부정맥 여부, 가족력이 있고, 일곱 번째 항목인 5개 다른 분류에는 동맥혈 염기 과잉 정도, 동맥혈 pH, dantrolene 정주 후 대사성과 호흡성 산증의 빠른 회복, 환자 자신의 마취제 노출과 함께 가족력, 빠르게 증가된 혈장 creatine kinase가 있다. 본 증례의 경우에는 근강직은 없었고, 근육파괴는 5점, 호흡성 산증 15점, 체온 증가 15점, 부정맥 3점, 동맥혈 pH 10점, dantrolene 정주 후

회복 5점으로 총점은 53점으로 악성 고열증이 확실하다고 생각되었다.

본 환자의 경우 수술이 진행 중이었기 때문에 흡입마취제 대신 propofol로 지속적 주입을 하였는데 propofol은 실험상 임상농도의 100배를 투여하여도 칼슘이온 유리에 영향이 없어 악성 고열증 소인이 있는 환자의 마취에 유용하다는 보고가 있다.¹⁷⁾ 그리고 barbiturate와 같은 진정제와 비탈분극성 근이완제는 돼지 실험에서 악성 고열증의 시작을 늦춘다는 보고가 있다.¹⁸⁾ 예를 들어 halothane으로 마취 유도한 돼지에서는 2-3분 후에, 같은 실험 돼지를 sevoflurane에서는 3-4분 후에 악성 고열증이 유발되었는데 thiopental로 먼저 마취 유도를 한 후 sevoflurane을 투여하면 10분 후에, pancuronium을 정주하고 halothane을 투여하면 30분 후에 악성고열증이 유발되었다.¹⁸⁾

환자의 예후를 결정하는 인자로서 증상 발현과 dantrolene이 투여되는 시간이 짧을수록 예후는 좋기 때문에 가능하면 빨리 dantrolene을 투여해야 한다.¹⁹⁾ Dantrolene의 투여는 2 mg/kg을 빨리 투여하고 증상이 소실될 때까지 5분 간격으로 총용량이 10 mg/kg을 넘지 않게 다시 2 mg/kg을 투여하면 된다.¹⁾ 본 증례의 경우는 권장 용량에 못 미치는 40 mg을 먼저 정주하였는데 dantrolene을 빨리 용해시키지 못해 2 mg/kg을 바로 주입하지 못했으나 바로 호전반응이 보여 5분 후 20 mg을 추가로 투여하게 되었다. 회복실로 나가기 전까지 총 60 mg만을 투여하게 되었으나 환자는 체온도 정상으로 회복이 되고 동맥혈 이산화탄소 농도도 정상으로 회복되었기 때문에 추가 용량은 주지 않고 회복실에서 다시 동맥혈 이산화탄소 농도가 증가하는 양상을 보여 20 mg을 투여하고 정상으로 회복이 되어 더 이상의 추가 용량은 투여하지 않게 되었다.

악성 고열증은 환자들마다 조금씩 다른 양상으로 임상 증상이 나타나고 치료에 대한 반응도 얼마나 빨리 치료를 시작했는지에 따라 달라질 수 있기 때문에 심박수, 체온, 호기말 이산화탄소 분압 등을 철저히 감시하여야 한다.

요약하면 본 증례는 sevoflurane과 수술의 특성이 악성 고열증의 유발인자로 생각되었으며 다른 보존적 치료도 하였지만 dantrolene 투여 후 합병증 없이 회복된 경우이다.

참 고 문 헌

1. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN: Malignant hyperthermia. In: Anesthesia. 5th ed. Edited by Miller RD: New York, Churchill Livingstone. 2000, pp 1033-52.
2. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR, The North American Malignant hyperthermia Registry of MHAUS: The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test: A report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. Anesthesio-

- logy 1998; 88: 579-88.
3. Rosenberg H: Malignant hyperthermia syndrome. *Anesth Analg* 1977; 56: 466.
 4. Denborough MA, Lovell RRH: Anesthetic deaths in a family. [Letter] *Lancet* 1960; 2: 45.
 5. Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS: Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anesthesia in 402 probands. *Anaesthesia* 1990; 45: 838-41.
 6. Otsuka H, Komura Y, Mayumi T, Yamamura T, Kemmotsu O, Mukaida K: Malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia in a child with central core disease. *Anesthesiology* 1991; 75: 699-701.
 7. Ochiai R, Toyoda Y, Nishio I, Takeda J, Sekiguchi H, Fukushima K, et al: Possible association of malignant hyperthermia with sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74: 616-8.
 8. Maeda H, Iranami H, Hatano Y: Delayed recovery from muscle weakness due to malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 425-6.
 9. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH, Iaizzo PA: Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology* 1993; 78: 1138-44.
 10. Snoeck MM, Gielen MJ, Tangerman A, Van Egmond J, Dirksen R: Contractures in skeletal muscle of malignant hyperthermia susceptible patients after in vitro exposure to sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44: 334-7.
 11. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York, McGraw-Hill. 2002, pp 869-73.
 12. Larach MG, The North American Malignant Hyperthermia Group: Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesth Analg* 1989; 69: 511-5.
 13. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. The European Malignant Hyperpyrexia Group: *Br J Anaesth* 1984; 56: 1267-9.
 14. Hopkin PM, Ellis FR, Halsall PJ: Comparison of in vitro contracture testing with ryanodine, halothane and caffeine in malignant hyperthermia and other neuromuscular disorders. *Br J Anaesth* 1993; 70: 397-401.
 15. Payen JF, Bosson JL, Bourdon L, Jacquot C, LeBas JF, Stiealitz P, et al: Improved noninvasive diagnostic testing for malignant hyperthermia susceptibility from a combination of metabolites determined in vitro with ³¹P-magnetic resonance spectroscopy. *Anesthesiology* 1993; 78: 848-55.
 16. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al: A clinical grading scale the predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80: 771-9.
 17. Pruen BR, Mickelson JR, Roghair TJ, Litterer LA, Louis CF: Effect of propofol on Ca²⁺ regulation by malignant hyperthermia-susceptible muscle membranes. *Anesthesiology* 1995; 1274-82.
 18. Gronert GA, Milde JH: Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1981; 60: 499-503.
 19. Hopkins PM: Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85: 118-28.