

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24356>

Please be advised that this information was generated on 2020-09-18 and may be subject to change.

Maligne hyperthermie als complicatie van anesthesie: aanleg is erfelijk

M.M.J.SNOECK, M.J.M.GIELEN, R.C.A.SENGER, G.W.A.M.PADBERG, D.E.WILES EN L.H.D.J.BOOIJ

Maligne hyperthermie, een zeldzame, potentieel dodelijke peroperatieve crisis, werd voor het eerst als anesthesiecomplicatie onderkend in 1960.¹ In 1986 werd in dit tijdschrift de methode beschreven om risicodragers op te sporen.² Sindsdien zijn de inzichten danig gewijzigd. Inmiddels is bekend dat maligne hyperthermie berust op een defect in het ryanodine-dihydropyridine-receptorcomplex, gelokaliseerd in het sarcoplasmatisch reticulum in de skeletspiercel.^{3,4} Onder bepaalde omstandigheden tijdens anesthesie geeft dit aanleiding tot een abnormale regulatie van de myoplasmatische calciumconcentratie.⁵ Door middel van genetische koppelingsonderzoeken is bij enkele families een verband aangetoond tussen mutaties in het ryanodine-receptorgen (*RYR*) en gevoeligheid voor maligne hyperthermie.^{6,7} Dit *RYR* is bij de mens gelokaliseerd op chromosoom 19.⁸

KLINISCHE KENMERKEN

Een maligne-hyperthermiecrisis treedt op bij daarvoor gevoelige personen tijdens algehele anesthesie als reactie op toediening van suxamethonium en (of) gehalogeneerde inhalatieanaesthetica (halothaan, isofluraan, enfluraan, sevofluraan en desfluraan). Er ontstaan spierrigiditeit en symptomen van hypermetabolisme en ischemie van de skeletspieren, leidende tot rhabdomyolyse met levensbedreigende metabole stoornissen.

Symptomen zoals rigiditeit, cyanose, hyperthermie, tachycardie en tachypnoe, in combinatie met laboratoriumbevindingen zoals acidose, hyperkaliëmie en toegenomen activiteit van creatinekinase (CK), maken de aanwezigheid van maligne hyperthermie waarschijnlijk. Door deze bevindingen te scoren volgens een graderingsschaal kan men schatten hoe waarschijnlijk het is dat een patiënt maligne hyperthermie heeft (tabel).⁹ Indien de score bij meer symptomen positief is en indien er in de familie eerder soortgelijke anesthesie-incidenten zijn voorgevallen, is de kans op maligne hyperthermie groter. Helaas gaat bij de commotie in verband met een maligne-hyperthermiecrisis meestal informatie verloren, waardoor er retrospectief onvoldoende gegevens

SAMENVATTING

– De frequentie van maligne hyperthermie in Nederland is 1 op 200.000 anesthesieën. Per jaar wordt 5 maal een anesthesie gecompliceerd door een toestand van hypermetabolisme die de dood van de patiënt tot gevolg kan hebben indien niet tijdig wordt gestart met de behandeling (met onder meer dantroleen).

– Door suxamethonium en (of) gehalogeneerde inhalatieanaesthetica kan een maligne-hyperthermiecrisis worden uitgelokt bij mensen met een mutatie in het ryanodine-receptorgen *RYR*, die overigens geen enkel gezondheidsprobleem hiervan ondervinden.

– Deze aanleg voor maligne hyperthermie erft autosomaal dominant over. Vanwege genetische heterogeniteit is er tot op heden geen genetische diagnostische test voorhanden die voldoende betrouwbaar is.

– Als diagnostische test geldt de in-vitrocontractietest op gebiopteerd spierweefsel. Patiënten die op klinische gronden waarschijnlijk de aanleg hebben (er is een klinisch graderingssysteem ontworpen) en familieleden met een kans op dragerschap van tenminste 25% komen in aanmerking voor deze test.

kunnen zijn voor het bepalen van de scores. Ter illustratie beschrijven wij 2 recente casussen.

Ziektegeschiedenissen. Patiënt A was een jongen van 4 jaar die een orchidopexie onder algehele anesthesie onderging. De anesthesie werd ingeleid met halothaan in een lachgas-zuurstofmengsel (verhouding 2:1) via een beademingsmasker. Na toediening van de spierverslapper suxamethonium ter vergemakkelijking van de intubatie van de trachea ontstond trismus en voelden de armen van patiënt stijf aan. Op grond hiervan werd maligne hyperthermie vermoed. De anesthesie werd, nog voor de ingreep, gestaakt en er vond behandeling met onder andere dantroleen plaats. De klinische toestand van de patiënt verbeterde hierna. Controle van bloedgassen in bloed dat was afgenomen vóór de behandeling toonde een respiratoire acidose. De maximaal gemeten CK-activiteit bedroeg 24.840 U/l, wijzend op rhabdomyolyse. Deze patiënt scoorde D5 op de klinische graderingsschaal voor maligne hyperthermie (zie de tabel), een uitslag die overeenkomt met de constatering 'maligne hyperthermie erg waarschijnlijk'. Van beide ouders werd spierweefsel onderzocht (de patiënt was zelf te jong); bij de moeder werd een positieve uitslag van de in-vitrocontractietest gevonden (deze test wordt verderop besproken).

Patiënt B was een jongen van 11 jaar bij wie onder algehele anesthesie een onbloedige repositie van een onderarmfractuur moest worden verricht. Na intraveneuze inleiding van de anesthesie met thiopental, fentanyl en

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Anesthesiologie: M.M.J.Snoeck, assistent-geneeskundige; dr.M.J.M. Gielen en prof.dr.L.H.D.J.Booij, anesthesiologen.
Afd. Kindergeneeskunde: prof.dr.R.C.A.Sengers, kinderarts.
Afd. Neurologie: prof.dr.G.W.A.M.Padberg, neuroloog.
Katholieke Universiteit, Faculteit der Medische Wetenschappen, Instituut voor Celbiologie en Histologie, Nijmegen.
Dr.D.E.W.Iles, moleculair bioloog.
Correspondentie-adres: M.M.J.Snoeck.

Klinische graderingsschaal voor maligne hyperthermie (MH) volgens Larach et al.⁹ (vereenvoudigde weergave) waarbij een puntenwaarde-
ring wordt toegekend aan de ernst en aard van symptomen

symptoom	omschrijving	score
1. rigiditeit	gegeneraliseerd, trismus	0-15
2. spierafbraak	stijging CK-activiteit, theekleurige urine, hyperkaliëmie	0-15
3. respiratoire acidose	hypercapnie, tachypnoe	0-15
4. temperatuurstijging	snelle toename, onverklaarbare hoogte	0-15
5. cardiaal	sinustachycardie, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren	0-3
6. familiekenmerk	anamnese positief voor MH bij (al dan niet eerstegraads)familieleden	0-15

totaalscore	gradering volgens de schaal	diagnose
0	D1	MH zeer onwaarschijnlijk
3-9	D2	MH onwaarschijnlijk
10-19	D3	MH iets minder dan onwaarschijnlijk
20-34	D4	MH waarschijnlijk
35-49	D5	MH erg waarschijnlijk
≥ 50	D6	MH bijna zeker

CK = creatinekinase.

suxamethonium werd de trachea geïntubeerd, waarna de anesthesie werd voortgezet met halothaan in een lachgas-zuurstofmengsel, verhouding 2:1. Na circa 15 min ontstond een sinustachycardie met veel ventriculaire en supraventriculaire extrasystolen. De perifeer gemeten zuurstofsaturatie daalde tot 92%, de lichaamstemperatuur bleek 41,5°C te zijn en de chirurg constateerde een hoge tonus in de armspieren. De anesthesioloog vermoedde maligne hyperthermie, waarop de anesthesie werd gestaakt en dantroleen intraveneus werd toegediend. Op de afdeling Intensive Care herstelde de patiënt snel en zonder restverschijnselen. De maximaal gemeten CK-activiteit bedroeg 34.550 U/l en de hoogste kaliumconcentratie was 5,7 mmol/l. Bij navraag bleek dat patiënt eenmaal eerder zonder complicaties anesthesie had gehad voor een tonsillectomie. In de familie van de vader had eenzelfde anesthesie-incident met gunstige afloop plaatsgevonden. Op de schaal die in de tabel is weergegeven scoorde deze patiënt D6, een uitslag die overeenkomt met de constatering 'bijna zeker maligne hyperthermic'. Ook deze tweede patiënt was zelf te jong voor spierweefselonderzoek, om welke reden spierweefsel van beide ouders werd getest. De in-vitro-contrastietest bij de vader had een positieve uitslag. Bij verdere screening van de familie bleken de testuitslagen van een broer en een zus van de vader eveneens positief.

GENETICA

Nadat maligne hyperthermie als syndroom onderkend was, viel het op dat deze dramatische gebeurtenis dikwijls binnen één familie meermalen voorkwam. Het overervingspatroon leek te passen bij autosomaal dominante overerving. Op grond van koppelingsonderzoek werd in 1990 het ryanodine-receptorgen *RYR* op de lange arm van chromosoom 19 (regio 19q13.1) gelokali-

seerd.⁸ Hierna werd het gen voor maligne hyperthermie in hetzelfde gebied gelokaliseerd en vervolgens werd aangetoond dat maligne hyperthermie gepaard gaat met mutaties in het *RYR* in gekoppelde families.^{6,7} Deze ontdekkingen hebben de verwachting gewekt dat de test op spierweefsel snel vervangen zou kunnen worden door een veel minder belastende genetische test.

Genetische heterogeniteit. Inmiddels is gebleken dat meer mutaties binnen het grote *RYR* de oorzaak kunnen zijn van het optreden van maligne hyperthermie.¹⁰ De maligne-hyperthermiegenetica werd nog complexer door de ontdekking dat ook mutaties in de genen voor andere receptoreiwitten die een rol spelen in de koppeling van excitatie en contractie van de skeletspier, zoals de dihydropyridinereceptor (DHPR), een maligne-hyperthermiecrisis kunnen veroorzaken. Deze kan klinisch niet worden onderscheiden van de crisis bij een mutatie in het *RYR*.¹¹ Door het probleem van genetische heterogeniteit biedt koppelingsonderzoek in kleine families geen diagnostische mogelijkheden, maar het kan wel waardevol zijn in het onderzoek naar andere genen die zijn betrokken bij maligne hyperthermie. Ondanks deze moeilijkheden heeft men door internationale samenwerking een koppeling tussen een mutatie in het *RYR* en maligne-hyperthermie-expressie kunnen aantonen in circa 50% van de 69 grote maligne-hyperthermiefamilies die in Europa zijn onderzocht (dr.C.R.Mueller-Reible, schriftelijke mededeling, 1996).

RISICOBEPALING EN INCIDENTIE

Maligne hyperthermie berust op een autosomaal dominant overervende aanleg; op grond daarvan kunnen de familieleden van een patiënt die een bewezen maligne-hyperthermiecrisis heeft doorgemaakt, ingedeeld worden naar de kans op dragerschap. Zo hebben de ouders en eventuele broers en zussen van de patiënt 50% kans om drager te zijn. Consanguïene ooms en tantes hebben 25% kans. Voor de broers en zussen van de moeder van de patiënt stijgt deze kans naar 50% als de in-vitro-contrastietest van de moeder positief uitvalt. Hoe vaak een mutatie in het ryanodine-receptorgen voorkomt in de algemene populatie is (nog) niet bekend.

Maligne hyperthermie kan alleen optreden als de drager tijdens anesthesie of daarbuiten medicijnen toegediend krijgt die dit syndroom uitlokken. Bij een maligne-hyperthermiecrisis is er sprake van een wisselende expressie dan wel van wisselende ernst. Zo kan het gebeuren dat eerdere anesthesieën met uitlokkende medicijnen probleemloos waren, zoals bij patiënt B, of dat maligne-hyperthermiekenmerken onopgemerkt bleven. Variatie in de gebruikte dosis van de uitlokkende medicijnen, in de duur van de blootstelling hieraan en in de wijze van toedienen – al of niet in combinatie – kan de wisselende ernst van een maligne-hyperthermiecrisis verklaren.

De precieze frequentie van maligne hyperthermie is niet bekend. Schattingen lopen uiteen van 1 op 15.000 tot 1 op 200.000 anesthesieën, afhankelijk van de leeftijdsopbouw en de definitie van maligne hyperthermie.^{12,13} Maligne-hyperthermiesymptomen zijn zeld-

zaam bij kinderen jonger dan 3 jaar; ze treden meestal op bij personen die tussen 3 en 30 jaar oud zijn. De hogere frequentie bij kinderen hangt samen met de operatiefrequentie en de toegepaste anesthesietechniek. Vanaf de leeftijd van 15 jaar stijgt de incidentie bij jongens. De oorzaak hiervan is dat jongens vaker acute chirurgie wegens een trauma ondergaan dan meisjes.^{14 15}

Uit een enquête onder Nederlandse anesthesiologen over de periode 1985-1995 berekenden wij een incidentie van een serieus vermoeden van maligne hyperthermie van 1 op 210.254 anesthesieën.¹⁶ Gecorrigeerd voor de anesthesietechniek betekent dit 1 op 115.779 anesthesieën waarbij een of meer uitlokkende medicijnen gebruikt worden. In deze periode van 10 jaar zijn in Nederland geen gevallen gerapporteerd van overlijden ten gevolge van maligne hyperthermie. Dit gunstige resultaat hangt samen met de onmiddellijke toediening van dantroleen bij vermoeden van maligne hyperthermie en met preventieve maatregelen (zie verder) bij patiënten van wie bekend is dat zij gevoelig zijn voor maligne hyperthermie.

TEST VOOR MALIGNE HYPERTHERMIE

Indien men bij een patiënt tijdens anesthesie maligne hyperthermie vermoedt en er geen plausibele verklaring voor de verschijnselen gevonden wordt, komt de patiënt in aanmerking voor nadere diagnostiek. De werkgroep Maligne Hyperthermie van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen verzorgt sinds 1980 deze diagnostiek in Nederland.

Als gouden standaard geldt de in-vitrocontractietest op gebiopteerd spierweefsel. De test wordt uitgevoerd volgens het protocol van de European Malignant Hyperthermia Group, een samenwerkingsverband van alle Europese maligne-hyperthermiecentra.¹⁷ Gezien het invasieve karakter van de maligne-hyperthermiadiagnostiek wordt het onderzoek gereserveerd voor patiënten met aanwijzingen voor 'waarschijnlijk maligne hyperthermie' (een score \geq D4 volgens de tabel) en voor familieleden met een kans op dragerschap van tenminste 25%. Vanwege de grootte van het benodigde biopt wordt de test uitgevoerd bij personen met een (bijna) volgroeid spierstelsel (vanaf circa 15 jaar). Indien de probandus te jong is, wordt beide ouders geadviseerd de test te ondergaan, teneinde indirect aanwijzingen over hun kind te verkrijgen. Na een neurologisch onderzoek, speciaal gericht op spieraandoeningen, wordt onder regionale anesthesie een biopt uit de M. vastus lateralis of medialis van de M. quadriceps femoris genomen. Een deel wordt direct gefixeerd door middel van invriezen en bewerkt voor histopathologisch onderzoek. Het grootste gedeelte van het vitale spierweefsel wordt in het laboratorium verdeeld in spierstrips met intacte lengtebundels van 20-25 mm en met een gewicht van 100-300 mg. Volgens protocol worden halothaan en cafeïne in stijgende concentraties aan het badje waarin de spierstrips zijn opgespannen toegevoegd.¹⁷ Naar gelang van de graad van contractie die de spier onder invloed van vooraf bepaalde concentraties halothaan en cafeïne ver-

toont, wordt de onderzochte persoon als 'gevoelig voor maligne hyperthermie' (MHS) of als 'niet gevoelig voor maligne hyperthermie' (MHN) beschouwd. Indien een contractie optreedt als reactie op slechts 1 van de 2 teststoffen is het testresultaat niet eenduidig (MHE), maar personen met deze uitslag worden klinisch toch als gevoelig voor de aandoening beschouwd. Ryanodine is recentelijk aan de oorspronkelijke in-vitrocontractietest toegevoegd ter verbetering van het onderscheid, in het bijzonder in de groep personen met een niet eenduidige uitslag.¹⁸

De specificiteit van de cafeïne-halothaan-in-vitrocontractietest van de gezamenlijke Europese maligne-hyperthermiecentra, die alle de test volgens protocol uitvoeren, is 89,5%. De sensitiviteit is 83,1% voor MHS alleen, maar 100% voor MHS en (of) MHE.¹⁹ Belangrijke consequenties die verbonden zijn aan een fout-negatieve conclusie blijven hierdoor achterwege.

BELEID BIJ PATIËNTEN MET EEN VERHOOGD RISICO

De patiënt die een maligne-hyperthermiecrisis heeft overleefd (en daarmee een maligne-hyperthermieprobandus in het familieonderzoek is geworden) heeft een toegenomen kans op maligne hyperthermie tot het tegendeel bewezen is met behulp van de in-vitrocontractietest. Dit bewijs kan pas na het herstel van de rabdomyolyse geleverd worden, op zijn vroegst 2 maanden na de maligne-hyperthermiecrisis. Tot die tijd dienen anesthesieën aan deze patiënt en aan diens directe familieleden aangepast te worden.

Wanneer een patiënt is overleden met het beeld van maligne hyperthermie komen eerstegraads verwanten van de overledene voor maligne-hyperthermiadiagnostiek in aanmerking. Als gevoeligheid bij iemand wordt vastgesteld (MHS als uitslag van de in-vitrocontractietest) wordt het advies gegeven familieleden met een kans op maligne hyperthermie \geq 25% hierover te informeren. De stamboom-kansberekening wordt herzien na nieuwe testresultaten (MHS of MHN). Bij een positief testresultaat (MHS of MHE) wordt de geteste persoon aangeraden een SOS-badge bij zich te dragen met de tekst 'maligne hyperthermie tijdens anesthesie'. Anesthesiologen in binnen- en buitenland weten dat zij in ieder geval geen suxamethonium of gehalogeneerde inhalatieanaesthetica aan deze persoon mogen toedienen. In geval van een vooraf bekend maligne-hyperthermerisico kan veilig anesthesie gegeven worden met medicamenten waarbij maligne hyperthermie niet zal optreden. Desgewenst kan hierover advies worden ingewonnen bij de anesthesiologen van de werkgroep Maligne Hyperthermie.

Genetische diagnostiek kan slechts in een zeer beperkt aantal families worden toegepast. Doorgaans zijn de families waarvan de leden door middel van de in-vitrocontractietest getest zijn zo klein dat het niet mogelijk is blind te varen op de voorspellingen. In de Europese maligne-hyperthermiegroep werken genetici samen om op langere termijn de genetische kennis over maligne hyperthermie beter toepasbaar te maken voor diagnostiek.

CONCLUSIE

Men heeft bij ongeveer 1 op de 200.000 anesthesieën die worden gegeven in Nederland een serieus vermoeden van maligne hyperthermie.¹⁶ Deze afwijking zal in de toekomst nog zeldzamer worden door veranderende anesthesietechnieken. Steeds meer operaties worden verricht onder locoregionale in plaats van algehele anesthesie en het gebruik van de totale intraveneuze anesthesietechniek neemt toe terwijl het gebruik van de gehalogeneerde inhalatieanaesthetica afneemt. Het andere uitlokkende medicijn, suxamethonium, wordt steeds vaker vervangen door een niet-depolariserende spierverlapper waarbij maligne hyperthermie niet optreedt. Toch zal men zo'n 4 keer per jaar in Nederland onaangenaam verrast worden door een maligne-hyperthermiecrisis; 1 op de 5 anesthesiologen krijgt tijdens zijn carrière ermee te maken. Gelukkig is de aandoening, indien die tijdig onderkend wordt, nu goed te behandelen. Wereldwijd is de sterfte ten gevolge van maligne hyperthermie gereduceerd van 80% tot minder dan 10%.¹⁵ Deze reductie is vooral te danken aan het gebruik van dantroleen. Dantroleen is op 92% van de Nederlandse operatiekamercomplexen aanwezig.¹⁶ Een verdere daling van het sterftecijfer kan worden bereikt wanneer de anesthesioloog voordat hij anesthesie toepast op de hoogte is van het feit dat de patiënt een verhoogd maligne-hyperthermierisico heeft. In zo'n geval past hij de anesthesie aan om de kans op het optreden van deze aandoening zo klein mogelijk te maken. Bij een vermoeden van maligne hyperthermie dient dus nadere diagnostiek plaats te vinden opdat de patiënt en diens familie beschermd worden tegen een maligne-hyperthermiecrisis in de toekomst.

Het diagnostisch onderzoek behelst naast de in-vitro-contractietest op spierweefsel een neurologisch onderzoek, DNA-isolatie uit lymfocyten, CK-bepaling en histopathologisch onderzoek van het spierbiopt.

Wij danken prof.dr.C.Festen, R.S.V.M.Severijnen, F.H.J.M. van der Staak en dr.P.N.M.A.Rieu, chirurgen, voor het nemen van de bipten en W.Kleinhans, instrumentatietechnicus, mw. F.van de Pol en mw.W.Janssen, zoölogisch laboranten, en dr. A.Tangerman, chemicus, voor de technische ondersteuning bij de in-vitrocontractietest.

ABSTRACT

Malignant hyperthermia as a complication of anaesthesia: predisposition is hereditary

– The frequency of malignant hyperthermia in the Netherlands is about 1 in 200,000 anaesthesias. Five times a year, an anaesthetic procedure will be complicated by a malignant hyperthermic metabolic disturbance, which can cause death if treatment is not instituted rapidly, by the administration of dantrolene.

– Suxamethonium and all the anaesthetic vapours can trigger such a reaction. Malignant hyperthermia patients are healthy patients who have a mutation of the ryanodine receptor gene *RYR*.

– Predisposition to malignant hyperthermia is inherited as an autosomal dominant condition. So far a genetic malignant

hyperthermia test is not available because of genetic heterogeneity.

– The in-vitro contracture test in skeletal muscle is currently used as a diagnostic test for malignant hyperthermia. Patients who are likely to be at risk based on a clinical grading score, and family members with at least a 25% chance of inheriting malignant hyperthermia, are eligible for this test.

LITERATUUR

- 1 Denborough M, Lovell R. Anaesthetic death in a family. *Lancet* 1960;2:45.
- 2 Viering WAL, Sengers RCA, Stadhouders AM, Gielen MJM, Festen C. Maligne hyperthermie: het opsporen van risicodragers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:1002-4.
- 3 Joffe M, Savage N, Silove M. The biochemistry of malignant hyperthermia: recent concepts. *Int J Biochem* 1992;24:387-98.
- 4 Fujii J, Otsu K, Zorzato F, Leon S de, Khanna VK, Weiler JE, et al. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 1991;253:448-51.
- 5 Lopez JR, Alamo L, Caputo C, Wikinski J, Ledezma D. Intracellular ionized calcium concentration in muscles from humans with malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 1985;8:355-8.
- 6 MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Korneluk RG, et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990;343:559-61.
- 7 McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990;343:562-4.
- 8 MacKenzie AE, Korneluk RG, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Iles D, et al. The human ryanodine receptor gene: its mapping to 19q13.1, placement in a chromosome 19 linkage group, and exclusion as the gene causing myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1990;46:1082-9.
- 9 Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80:771-9.
- 10 Deufel T, Golla A, Iles D, Meindl A, Meitinger T, Schindelbauer D, et al. Evidence for genetic heterogeneity of malignant hyperthermia susceptibility. *Am J Hum Genet* 1992;50:1151-61.
- 11 Iles DE, Lehmann-Horn F, Scherer SW, Tsui LC, Olde Weghuis D, Suijkerbuijk RF, et al. Localization of the gene encoding the $\alpha 2/\delta$ -subunits of the L-type voltage-dependent calcium channel to chromosome 7q and analysis of the segregation of flanking markers in malignant hyperthermia susceptible families. *Hum Mol Genet* 1994;3:969-75.
- 12 Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985;64:700-4.
- 13 Ellis FR, Halsall PJ. Malignant hyperpyrexia. *Br J Hosp Med* 1980;24:318-27.
- 14 Kaus SJ, Rockoff MA. Malignant hyperthermia. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:221-37.
- 15 Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 1993;77:297-304.
- 16 Snoeck M, Gielen M, Sengers R, Padberg G. De verdenking op maligne hyperthermie in Nederland 1985-1995. *Ned Tijdschr Anesth* 1997;10:31.
- 17 European Malignant Hyperthermia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984;56:1267-9.
- 18 Snoeck M, Gielen M, Sengers R, Padberg G, Iles D. Maligne hyperthermie diagnostiek; uitgebreid met de ryanodine-in-vitro-contractie-test. *Ned Tijdschr Anesth* 1995;8:104-9.
- 19 European Malignant Hyperthermia Group. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Br J Anaesth* 1997 [ter perse].

Aanvaard op 17 januari 1997