

Literaturauszüge

Narkosen - Succinylcholin

Guang-dan Zhu et. al, 2020, Genetic Testing for BCHE Variants Identifies Patients at Risk of Prolonged Neuromuscular Blockade in Response to Succinylcholine, *Pharmgenomics Pers Med.* 2020; 13: 405–414. doi: 10.2147/PGPM.S263741, <https://doi.org/10.2147/PGPM.S263741>

Im Gegensatz zur gängigen Definition des BChE-Mangels als einer einzigen autosomal-rezessiven Erkrankung haben wir drei Schweregrade des BChE-Mangels definiert, die Patienten in Risikokategorien einteilen. Patienten mit Genotypen, die ≥ 2 stark funktionsreduzierte Varianten aufweisen, wurden der höchsten Risikokategorie, dem schweren BChE-Mangel, zugeordnet. Bei diesen Patienten sollte der Arzt die Anwendung von Succinylcholin vermeiden. Ein moderater BChE-Mangel wurde für Genotypen mit einer stark funktionsreduzierten Variante definiert. Veröffentlichte Daten deuten darauf hin, dass auch Patienten mit moderatem BChE-Mangel ein Risiko für eine verlängerte, durch Succinylcholin induzierte neuromuskuläre Blockade aufweisen und Succinylcholin daher mit Vorsicht angewendet werden sollte. Der Phänotyp des milden BChE-Mangels ermöglichte es uns schließlich, Patienten mit niedrigem Risiko zu identifizieren. Bei Patienten mit mildem und moderatem BChE-Mangel kann das Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren den Arzt veranlassen, die Anwendung von Succinylcholin zu vermeiden. Zu den häufigen nicht-genetischen Risikofaktoren zählen Schwangerschaft, Krebs, Nierenerkrankungen und Lebererkrankungen.

Die Phänotypkategorien des BChE-Mangels korrelieren auch mit dem Ausmaß der verlängerten neuromuskulären Blockade durch Succinylcholin. Unsere Literaturrecherche zeigt, dass Patienten mit schwerem BChE-Mangel zwar häufiger eine stark verlängerte Blockade aufweisen, aber auch Patienten mit moderatem und leichtem BChE-Mangel im Vergleich zu Personen ohne BChE -Funktionsvarianten eine längere Blockade zeigen können. Bei kürzeren Eingriffen wie der Elektrokrampftherapie kann bereits eine geringfügige Steigerung der Succinylcholinwirkung klinisch relevant sein. In solchen Fällen könnten Patienten mit leichtem und moderatem BChE-Mangel empfindlicher auf Succinylcholin reagieren.

Die BChE-Aktivität kann durch genetische und nicht-genetische Faktoren beeinflusst werden, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Beispielsweise haben wir keine BCHE- Varianten in nicht-kodierenden Regionen untersucht, die funktionelle Auswirkungen haben könnten.

Normale BChE-Aktivität	Keine Varianten gefunden	Es wird erwartet, dass der Patient eine normale Pseudocholinesterase-Aktivität und eine normale Reaktion auf Succinylcholin aufweist.
Leichter BChE-Mangel K	1) Die Kriterien für einen mittelschweren oder schweren BChE-Mangel werden nicht erfüllt, und 2) es liegt eine Kopie von K vor.	Der Genotyp des Patienten ist mit einer leicht reduzierten Pseudocholinesterase-Aktivität und einer leicht verlängerten Wirkdauer von Succinylcholin assoziiert; die Unterschiede dürften jedoch gering sein, sofern beim Patienten nicht weitere Faktoren vorliegen, die zu einer reduzierten Pseudocholinesterase-Aktivität führen.
Mäßiger BChE-Mangel	1) Die Kriterien für einen schweren BChE-Mangel werden nicht erfüllt, und 2) es liegt eine Kopie von A,	Der Genotyp des Patienten ist mit einer reduzierten Pseudocholinesterase-Aktivität assoziiert. Bei Patienten mit ähnlicher Pseudocholinesterase-Aktivität wurde über eine klinisch relevante Verlängerung der neuromuskulären Blockade nach Succinylcholin-Gabe berichtet, dies dürfte

KK, AK, F ₂ , AKK, A, F ₂ K, F ₁ , S ₁ , F ₁ K, KS ₁	F1, F2 oder S1 oder zwei Kopien von K vor.	jedoch selten sein. Succinylcholin sollte bei Patienten mit reduzierter Pseudocholinesterase-Aktivität mit Vorsicht angewendet werden.
Schwerer BChE-Mangel AAKK, AF ₁ K, AF ₂ K, F ₁ F ₂	Homozygote Träger der Varianten A, F ₁ , F ₂ oder S ₁ , oder Träger von zwei oder mehr der vier Varianten	Bei Patienten mit einer niedrigen Pseudocholinesterase-Aktivität und einer verlängerten neuromuskulären Blockade zu rechnen. empfiehlt: Succinylcholin sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Homozygotie für das atypische Pseudocholinesterase-Gen nur mit Vorsicht angewendet werden. Für diese Patienten werden zudem spezifische Testdosen empfohlen.

Organophosphate, Pestizide, Nervenkampfstoffe

Lockridge O, Norgren RB, Johnson RC, Blake TA. Naturally Occurring Genetic Variants of Human Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase and Their Potential Impact on the Risk of Toxicity from Cholinesterase Inhibitors. *Chemical Research in Toxicology*. 2016;29(9):1381-1392.

doi:10.1021/acs.chemrestox.6b00228 <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.6b00228>

Daraus leiten wir die Hypothese ab, dass Personen mit genetischen Varianten der BChE ein erhöhtes Risiko für Vergiftungen durch Nervenkampfstoffe, nicht aber durch Organophosphat-Pestizide haben könnten.

Mastzellen

Xu, H., Shi, X., Li, X. et al. Neurotransmitter and neuropeptide regulation of mast cell function: a systematic review. *J Neuroinflammation* 17, 356 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12974-020-02029-3> <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-02029-3>

Acetylcholin-Regulierung von Mastzellen Die strukturelle Beziehung zwischen vagalen Afferenzen und Mastzellen wurde untersucht, und die Daten stützen die Annahme, dass der Vagus einen gewissen Einfluss auf die MC-Funktion haben könnte. Die neuesten Erkenntnisse über die immunregulatorische Rolle des Vagusnervs konzentrieren sich auf den cholinergen entzündungshemmenden Signalweg [7]. In diesem Weg stimuliert Acetylcholin (ACh), der wichtigste cholinerge Neurotransmitter, der seine Wirkung normalerweise durch Bindung an nikotinische cholinerge Rezeptoren (nAChR) entfaltet, Makrophagen, um die Produktion proinflammatorischer Zytokine durch Bindung an den alpha7-nikotinischen Acetylcholinrezeptor (α7 nAChR) auf Makrophagen zu hemmen. Der homomere α7-Rezeptor ist einer der am häufigsten vorkommenden nAChRs im Nervensystem und kommt auch auf verschiedenen nicht-neuronalen Zellen vor, darunter auch MCs [8]. Dieser Rezeptor spielt eine wesentliche Rolle bei der Kognition, dem Gedächtnis, Schmerzen, der Neuroprotektion und Entzündungen, was darauf hindeutet, dass er ein potenzielles Ziel für diese pathologischen Prozesse ist [9].

Nachtschatten

Krasowski MD, McGehee DS, Moss J. Natural inhibitors of cholinesterases: implications for adverse drug reactions. *Can J Anaesth*. 1997 May;44(5 Pt 1):525-34. doi: 10.1007/BF03011943. PMID: 9161749; PMCID: PMC2877586.

Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase sind zwei eng verwandte Enzyme, die für den Stoffwechsel von Acetylcholin und Anästhetika wie Succinylcholin, Mivacurium und Kokain wichtig sind. Die solanösen Glycoalkaloide (SGAs) sind natürlich vorkommende Steroide in Kartoffeln und verwandten Pflanzen, die sowohl Acetylcholinesterase als auch Butyrylcholinesterase hemmen. Es gibt viele klinische Beispiele für eine direkte SGA-Toxizität aufgrund der Hemmung der Cholinesterase. Das Ziel dieser Studie war es, die Hypothesen zu überprüfen, dass (1) SGAs die evolutionäre Triebkraft für atypische Butyrylcholinesterase-Allele sein könnten und dass (2) SGAs sich nachteilig auf Experimentelle Belege zeigen, dass SGAs in der Lage sind, AChE und BuChE sowohl in vivo als auch in vitro zu hemmen. Die dokumentierten Fälle direkter SGA-Toxizität ähneln einer massiven cholinergen Stimulation infolge einer AChE-Hemmung. Die Hemmung von BuChE könnte dessen bekannte Rolle bei Wachstum und Entwicklung beeinflussen. Die Herkunft von Pflanzen mit hohem SGA-Gehalt entspricht der weltweiten Verbreitung des atypischen BuChE-Allels, das wesentlich weniger empfindlich auf eine SGA-Hemmung reagiert. Daher ist die Annahme plausibel, dass die Resistenz gegen eine SGA-Hemmung eine treibende Kraft für die hohe Häufigkeit atypischer Allele in einigen Regionen der Welt war.

Moon D. BChE: Nightshade sensitivity, Anesthesia risk, and more. Genetic Lifehacks. Updated June 24, 2020. [https://www.geneticlifehacks.com/bche-nightshade-sensitivity-anesthesia-risk-and-more/#What_is_butyrylcholinesterase_\(BChE\)](https://www.geneticlifehacks.com/bche-nightshade-sensitivity-anesthesia-risk-and-more/#What_is_butyrylcholinesterase_(BChE)).