

Atypische Serumcholinesterase – Information für Mediziner und Fachpersonal

Die Plasmacholinesterase (auch Pseudocholinesterase, unspezifische Cholinesterase, Serumcholinesterase, S-Typ-Cholinesterase, Cholinesterase II, Acylcholin-acylhydrolase, Butyrylcholinesterase) ist ein Enzym, dessen physiologische Funktion noch nicht genau bekannt ist. Die Plasmacholinesterase kommt im Plasma, in der Leber, der Darmschleimhaut, in Milz und Pankreas, sowie in der weißen Substanz des ZNS vor. Im Gegensatz zur Acetylcholin-acetylhydrolase (auch spezifische oder wahre Cholinesterase, Cholinesterase I) der Synapsen (und Erythrozyten) spaltet die Plasmacholinesterase außer Acetylcholin auch andere Esterverbindungen. Dazu zählen Medikamente, die vor allem in der Anästhesie verwendet werden: die Muskelrelaxantien Succinylcholin und Mivacurium sowie alle Lokalanästhetika vom Estertyp (z.B. Procain und Cocain).

Die Aktivität der Plasmacholinesterase im Serum kann im Routinelabor bestimmt werden und variiert abhängig von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körperfettanteil.

Eine verminderte Aktivität der Plasmacholinesterase wird relativ häufig beobachtet. Schwangerschaft, chronische Leber- oder Nierenerkrankungen, Malignome, ausgedehnte Verbrennungen oder schwere Verletzungen, Herzkrankheiten und Mangelernährung reduzieren die Aktivität des Enzyms. Eine Plasmapherese oder ein kardiopulmonaler Bypass können die Konzentration der Plasmacholinesterase ebenfalls deutlich reduzieren.

Auch die Einnahme bestimmter Medikamente beeinträchtigt die Plasmacholinesteraseaktivität: Echothiophat-Augentropfen, Bambuterol, Neostigmin-, Pyridostigmin- oder Edrophonium-Therapie bei Myasthenia gravis, orale Kontrazeptiva oder auch Metoclopramid seien genannt. Irreversible Hemmer von Cholinesterasen (Organophosphate und Carbamate) finden teilweise immer noch als Insektizide bzw. chemische Waffen Anwendung und wirken sich naturgemäß auf die Aktivität des Enzyms aus.

Ist die Aktivität der Plasmacholinesterase deutlich vermindert kann die Wirkdauer insbesondere von Mivacurium klinisch relevant verlängert sein.

Eine erhöhte Aktivität der Plasmacholinesterase ist seltener (Schilddrüsenerkrankungen, Nephrotisches Syndrom, Adipositas, Down Syndrom, Depression...).

Genetische Varianten der Plasmacholinesterase

Es gibt (autosomal rezessiv vererbte) genetische Varianten der Plasmacholinesterase. Diese führen normalerweise zu keinerlei Symptomen und können nicht durch eine Routineblutuntersuchung erkannt werden. Oft ist bei Trägern einer atypischen Variante der Plasmacholinesterase die Gesamtaktivität des Enzyms normal oder nur leicht erniedrigt.

Bei der H, J und K-Variante ist die Konzentration der Plasmacholinesterase, die in ihrer katalytischen Aktivität der Normalvariante entspricht, unterschiedlich stark vermindert.

In Europa ist vor allem die atypische Form recht häufig. Ein von 1.400 - 2800 Kaukasiern ist homozygot für das atypische Gen. Die anderen Plasmacholinesterase-Varianten sind in Europa seltener. So findet sich die fluoridresistente Variante z.B. bei Punjabi-Indern oder in Island, während die stumme Variante bei Inuit, Afrikanern und Vysya-Indern beobachtet wurde.

Die exakte Zuordnung einer Plasmacholinesterase-Variante erfordert eine genetische Untersuchung. Für die klinische Routine ist der funktionelle Nachweis einer atypischen Plasmacholinesterasevariante mit der von Kalow und Genest 1957 eingeführten Bestimmung der Dibucainzahl ausreichend.

Gesamtaktivität der Plasmacholinesterase, Dibucain- und Fluoridzahl

Zur Aktivitätsbestimmung der Plasmacholinesterase wird in unserem Labor die Benzoylcholinmethode angewandt. Benzoylcholin wird durch die Plasmacholinesterase hydrolytisch in Benzoyl und Cholin gespalten. Die Absorptionsabnahme von Benzoylcholin nach Zugabe von Plasma wird mittels UV-Spektrometrie bei 240 nm gemessen und gibt die Gesamtaktivität der Plasmacholinesterase wieder.

Die Zugabe eines Hemmstoffes dieser Reaktion erlaubt eine Differenzierung von atypischen Varianten.

Dibucain, ein Lokalanästhetikum, welches als Aminoamid selbst nicht von der Plasmacholinesterase metabolisiert wird, hemmt die Aktivität der normalen Plasmacholinesterase fast vollständig. Der Grad der Hemmung wird als sogenannte Dibucainzahl angegeben. Der Normalwert der Dibucainzahl ist > 70. Die Aktivität der atypischen Variante hingegen wird durch die Zugabe von Dibucain kaum beeinträchtigt. Bei homozygoten Anlageträgern der atypischen Plasmacholinesterase beträgt die Hemmung weniger als 30% (Dibucainzahl <30). Heterozygote PatientInnen haben Dibucainzahlen zwischen 30 und 70.

Die fluoridrestistente Form der Plasmacholinesterase wird, im Gegensatz zum normalen Enzym, nicht durch Fluoridionen gehemmt. Analog zur Dibucainzahl gibt hier die Fluoridzahl den Grad der Hemmung nach Zugabe von Natriumfluorid wieder.

Medikamente, die über die Plasmacholinesterase abgebaut werden

Probleme können auftreten, wenn bei Trägern einer der genannten (atypischen) Varianten des Enzyms die über die Plasmacholinesterase abgebauten Medikamente verwendet werden. Sowohl Succinylcholin als auch Mivacurium werden durch die atypischen Varianten nicht metabolisiert. Dadurch kommt es zu einer oft erheblichen Verlängerung der Wirkdauer dieser Relaxantien. Die postoperativ stark verzögerte neuromuskuläre Erholung führt zu einer, manchmal mehrere Stunden dauernden Apnoe.

Bei Anwendung von esterartigen Lokalanästhetika bei PatientInnen mit atypischer Plasmacholinesterase ist mit erhöhter Toxizität (kardiovaskuläre und zentralnervöse Nebenwirkungen) zu rechnen. Zu den esterartigen Lokalanästhetika zählt auch Kokain. Lebensbedrohliche Komplikationen nach Kokainabusus sind häufiger bei PatientInnen mit Plasmacholinesterasevarianten.

Esmolol wird über Esterasen in den Erythrozyten abgebaut. Seine Wirkdauer wird durch Plasmacholinesterasevarianten nicht beeinträchtigt. Auch Remifentanyl ist kein gutes Substrat für die Plasmacholinesterase und kann bei PatientInnen mit atypischen Varianten problemlos eingesetzt werden.

Vorgehen bei postoperativ verzögerter neuromuskulärer Erholung nach Succinylcholin oder Mivacurium bei Anlageträgern der atypischen Plasmacholinesterase

Die Verdachtsdiagnose eines Muskelrelaxansüberhangs kann, bei verzögertem postoperativen Erwachen, sehr einfach durch Verwendung eines Nervenstimulators gesichert werden. Zeigt sich bei Anwendung von Succinylcholin oder Mivacurium nach der üblichen Erholungszeit keine Reizantwort, so muss als Ursache eine quantitative oder qualitative Veränderung der Plasmacholinesterase in Betracht gezogen werden.

Eine Antagonisierung der solcherart verlängerten neuromuskulären Blockade durch Gabe von Neostigmin o.ä. Hemmsubstanzen der Acetylcholinesterase ist sinnlos. Deren Anwendung bei fehlender neuromuskulärer Reizantwort ist kontraindiziert.

Das früher teilweise verfügbare Cholinesterase-Konzentrat (aus gereinigter humaner Plasmacholinesterase) wird nicht mehr hergestellt. Die Infektionssicherheit dieses Präparats war letztlich nicht völlig geklärt. Die Zufuhr von Plasmacholinesterase in Form von FFP ist wegen der potentiellen Infektiosität und der erheblichen Volumsbelastung zur Therapie einer verlängerten neuromuskulären Blockade nach Succinylcholin oder Mivacurium ebenfalls nicht indiziert.

Somit gibt es keine kausale Therapie der verzögerten neuromuskulären Erholung bei PatientInnenen mit genetischen Varianten der Plasmacholinesterase. Geduld ist gefragt.

Das Vorgehen besteht in einer ausreichenden (Analgo-) Sedierung und Beatmung des betroffenen PatientInnen bis zum spontanen Abklingen der neuromuskulären Blockade. In Einzelfällen muß über mehrere Stunden sediert und beatmet werden.