

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Butyrylcholinesterase deficiency: Literature Analysis

Paulius Burkauskas¹, Karolina Baltrušaitytė¹, Kęstutis Rimaitis²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics, Department of Anesthesiology, Lithuania

Abstract

Butyrylcholinesterase (BChE) deficiency is an acquired or autosomal recessive inherited disorder caused by a mutation in the BChE gene located on chromosome 3 of the E1 locus. However, decreased activity of this enzyme is affected not only by genetic factors but also by age, kidney or liver diseases, malnutrition, severe burns, cancer or pregnancy. Plasma cholinesterase, also known as butyrylcholinesterase or pseudocholinesterase, is responsible for the hydrolysis of muscle relaxants, succinylcholine and mivacurium. Due to the deficiency of BChE, higher succinylcholine enters the neuromuscular junction, resulting in prolonged neuromuscular blockade time, which prolongs the duration of postoperative apnea. Consequently, it can be concluded that BChE deficiency results in unexpected prolonged muscle paralysis after the use of muscle relaxants.

Aim: To select and analyze current literature data presenting causes, diagnostics and recommendations for the treatment of butyrylcholinesterase deficiency. **Methods:** the review of literature was conducted using the medical database, selecting publications investigating the burden of cholinesterase deficiency. **Conclusions:** After analysis of the literature main causes, diagnostics and treatment methods of cholinesterase deficiency are presented.

Keywords: Plasma cholinesterase deficiency, butyrylcholinesterase deficiency, genetic variations.

Butirilcholinesterazės nepakankamumas: literatūros apžvalga

Paulius Burkauskas¹, Karolina Baltrušaitytė¹, Kęstutis Rimaitis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Anesteziologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Butirilcholinesterazės nepakankamumas- tai įgytas arba autosominiu recesyviniu būdu paveldimas sutrikimas, sukeltas mutacijos BChE gene, esančiame E1 lokuse 3 chromosomoje. Tačiau šio fermento aktyvumo sumažėjimui įtakos turi ne tik genetiniai veiksniai, bet ir amžius, inkstų arba kepenų ligos, mitybos nepakankamumas, dideli nudegimai, vėžys ar nėštumas. Plazmos cholinesterazė, taip pat žinoma kaip butirilcholinesterazė ar pseudocholinesterazė, yra atsakinga už raumenis atpalaiduojančių vaistų, sukcinilcholino ir mivakurium hidrolizę. Dėl BChE trūkumo didesnis sukcinilcholino kiekis patenka į neuroraumeninę jungtį, todėl pacientams, su butirilcholinesterazės nepakankamumu, po sukcinilcholino pavartojimo pailgėja neuroraumeninės blokados laikas, o tai didina pooperacinės apnėjos trukmę. Vadinasi, galima daryti išvadą, jog BChE deficitas nulemia prailgintą raumenų paralyžių po depoliarizuojančių raumenų relaksantų pavartojimo.

Tikslas: atrinkti ir išanalizuoti ekspertų pateiktas butirilcholinesterazės nepakankamumo priežastis, diagnostikos bei gydymo rekomendacijas. **Metodai:** literatūros apžvalga atlikta remiantis mokslinių duomenų baze, atrenkant publikacijas, kuriose nagrinėjama butirilcholinesterazės nepakankamumo problema. **Išvados:** atlikus literatūros analizę pateiktos pagrindinės butirilcholinesterazės nepakankamumo priežastys, diagnostikos bei gydymo principai.

Raktažodžiai: plazmos cholinesterazės nepakankamumas, butirilcholinesterazės nepakankamumas, genetiniai variantai.

Įvadas

Butirilcholinesterazė - tai glikoproteino fermentas, sintetinamas kepenyse ir naudojamas daugelyje fiziologinių procesų žmogaus organizme [1–3]. Plazmos cholinesterazė (toliau BChE) yra atsakinga už egzogeninių esterių, įskaitant raumenis atpalaiduojančius vaistus, sukcinilcholino ir mivacurium, hidrolizę [4,5]. Mokslinių tyrimų duomenimis 1951 metais sukcinilcholinas kliniškai pradėtas naudoti kaip raumenų relaksantas. Pastebėta, jog asmenims, kuriems buvo diagnozuotas BChE aktyvumo sutrikimas, neuroraumeninės blokados laikas buvo prailgėjęs ir reikalavo ilgesnio dirbtinio kvėpavimo palaikymo [6]. Šis patologinis sutrikimas, kuris gali būti įgytas arba įgimtas ir daro įtaką sukcinilcholino skaidymui [4]. Taip pat žinoma, kad dėl BChE nepakankamumo reikšmingai prailgėja depoliarizuojančių neuroraumeninės jungties blokatorių skilimo pusperiodis [7]. *Succinylcholine* yra trumpo veikimo neuroraumeninės jungties blokatorius, užtikrinantis patikimiausias ir greičiausias sąlygas intubacijai ir dėl šios priežasties yra pripažįstamas kaip medikamentas, tinkamas greitos indukcijos metodui (angl. Rapid sequence induction) [2,5,6,8,9]. Taigi, šio fermento deficitas lemia netikėtą raumenų relaksacijos prailgėjimą po sukcinilcholino ar mivacurium panaudojimo [4,9–14].

Etiologija

BChE trūkumas yra daugiaveiksmis sutrikimas sukeltas mutacijos BChE gene, esančiame E1 lokuse 3 chromosomoje [7,15]. Genetiškai BChE trūkumas yra perduodamas autosominiu recesyviniu būdu. Nustatyta daugiau kaip 70 mutacijų BChE gene, kurios gali įvairiai paveikti fermento

funkcionavimą ir baltymų sintezę. Tai sukelia skirtingą poveikį į neuroraumeninę jungtį veikiantiems blokatoriams- *Succinylcholine* ir *Mivacurium* [7]. Žinomos kelios alelių variacijos: įprastasis, netipinis-A, atsparusis fluoridams-F, K variantas bei tylusis-S. Heterozigotams, turintiems vieną netipinį alelį, gali pasireikšti trumpai trunkantis raumenų relaksacijos prailgėjimas. Kita vertus, homozigotams stebima apnėja ir neuroraumeninė blokada, skirtingų šaltinių duomenimis trunkanti nuo 8 iki 18 valandų, priklausomai nuo varianto [4,16]. Asmenims, turintiems K variantą, fermentų aktyvumas sumažėja 30 proc. ir tai nulemia prailgėjusį raumenų relaksacijos laiką, trunkantį mažiau nei 1 valandą. Tyliojo varianto homozigotams pažymėtas visiškas pseudocholinesterazės aktyvumo trūkumas, nulemiantis kelias valandas trunkantį raumenų relaksacijos prailgėjimą, veikiant *Succinylcholine* ar *Mivacurium* [4]. Lyginant skirtingas alelių atmainas, stebimas nevienodas veikimo trukmės prailgėjimas. Pavyzdžiui, kliniškai reikšmingiausio A varianto homozigotams, pavartojusiems *Succinylcholine* 1mg/kg įv, diagnozuotas 2-3 h prailgėjimas. K tipą turinčių pacientų atveju, neuroraumeninė blokada prailgėja ir *Succinylcholine* veikimo laikas siekia 10-15min [9,11], bet toks prailgėjimas gali būti kliniškai reikšmingas tik reliatyviai trumpoms procedūroms ar nesėkmingos trachėjos intubacijos atveju [10].

Plazmos cholinesterazių nepakankamumas gali būti sukeltas ne tik genetinių veiksnių, bet ir amžiaus, inkstų arba kepenų ligų, mitybos nepakankamumo, didelių nudegimų, vėžio ar nėštumo [1,4,7,9,14,17–19]. Nutukimas ir hiperlipidemija, taip pat yra svarbūs veiksniai, turintys įtakos BChE aktyvumo sumažėjimui [20]. Vaistai, tokie kaip teofilinas, barbituratai, morfinas,

kodeinas, atropinas, ciklofosamidai, oraliniai kontraceptikai gali sumažinti BChE aktyvumą [7,13]. Po didelių trauminių sužalojimų per kelias valandas taip pat stebimas BChE aktyvumo sumažėjimas [18].

Epidemiologija

Butirilcholinesterazės nepakankamumo paplitimas skirtingų šaltinių duomenimis skiriasi. Apytiksliai pasireiškia 1 iš 3200-5000 atvejų [4]. Remiantis moksliniais tyrimais, pastebėta reikšminga koreliacija tarp ligos paplitimo ir jos homozigotinės (2 pakitę pseudocholinesterazės aleliai) ar heterozigotinės (1 normalus ir 1 pakitęs pseudocholinesterazės alelis) formų [11,21]. Apie 3 proc. Europos gyventojų turi netipiską heterozigotinį BChE geną, o mutavęs homozigotinis variantas pasitaiko tik 0,3 proc. [22,23]. Tačiau BChE nepakankamumo skirstymas apsiriboja ne tik zigotiškumo kriterijais, bet ir skirtingais aleliais, koduojančiais BChE. Apie 96 proc. populiacijos priklauso homozigotiniam normaliam BChE genotipui, o likę 4 proc. turi 1 ar daugiau pakitusių genų aleliuose [4]. Dažniausiai pasitaikantis yra K variantas (20 proc.), o rečiausias - tylysis-S [9,13]. Atsižvelgiant į duomenis, gautus Danijos cholinesterazės tyrimų skyriaus (toliau DCRU), nustatyta, kad visiškas fermento nebuvimas pasitaiko tik 1/100000 atvejų. Tarp heterozigotų A variantas diagnozuotas 4 proc., o homozigotų - 0,04 proc., vadinasi, ekonomiškai yra neįmanoma prieš kiekvieną operaciją testuoti pacientus dėl galimos mutacijos [7].

Patogeneze

Succinylcholine yra depoliarizuojantis raumenų relaksantas, metabolizuojamas BChE. Pastarojo neveiksnumas gali būti susijęs su amino rūgščių mutacijomis fermento jungimosi aktyviajame centre, dėl ko sumažėja afinitetas prisijungti *Succinylcholine* [1]. Normos atveju apie 95 proc. *Succinylcholine* hidrolizuoja ir inaktivuoja BChE prieš jam patenkant į neuroraumeninę jungtį [1,20]. *Succinylcholine* veikia kaip acetilcholino receptorių agonistas, relaksacijos fazės metu sukeldamas desensitizaciją nikotininiuose cholinoreceptoruose ir sukeldamas visišką skeleto raumenų paralyžių [19]. Šio fermento trūkumas sąlygoja mažesnę sukcinilcholino metabolizmą, lemiantį prailgintą paralyžių. Esant BChE nepakankamumui ir naudojant *Succinylcholine* ilgėja pooperacinė apnėja ir galima hipoksija, kuri nėra dažna, bet grėsminga komplikacija [1,4,20].

Diagnostika

Vienas svarbiausių elementų BChE nepakankamumo diagnostikoje yra gerai surinkta šeimos anamnezė bei išsiaiškintos buvusios anestezijos komplikacijos, padėsiančios įvertinti paciento riziką [4]. Žinoma, jog pacientai, kuriems diagnozuotas BChE nepakankamumas, yra besimptomiai [4,7]. Diagnostika gali būti atliekama fermento kiekiui nustatyti matuojant cholinesterazę kraujo serume, kuri skirtingų šaltinių duomenimis turėtų būti 5300-12900 U/L [1,12], bet esant tyliajam fenotipui, šis tyrimas nebus tikslus [13]. Plazmos cholinesterazės aktyvumą taip pat galima išmatuoti pridendant plazmos į benzocholiną ir sekant reakciją spektrofotometriškai [3]. Diagnozė patvirtinama atliekant serumo cholinesterazės aktyvumo

nustatymą. Dažniausiai naudojamas testas yra *dibucaine* inhibavimo testas, kuris matuoja plazmos cholinesterazės slopinimą vietiniu anestetiku *dibucaine*. Pacientams, turintiems normalią pseudocholinesterazę, šis vaistas slopina fermento aktyvumą 80 proc. Heterozigotiniams pacientams aktyvumas sumažinamas 40 – 60 proc., o homozigotams - apie 20 proc. Šis testas gali būti naudingas numatant, ar pacientui trūksta BChE, tačiau jis negali nustatyti fenotipo ir genotipo [3,4,6,14,24].

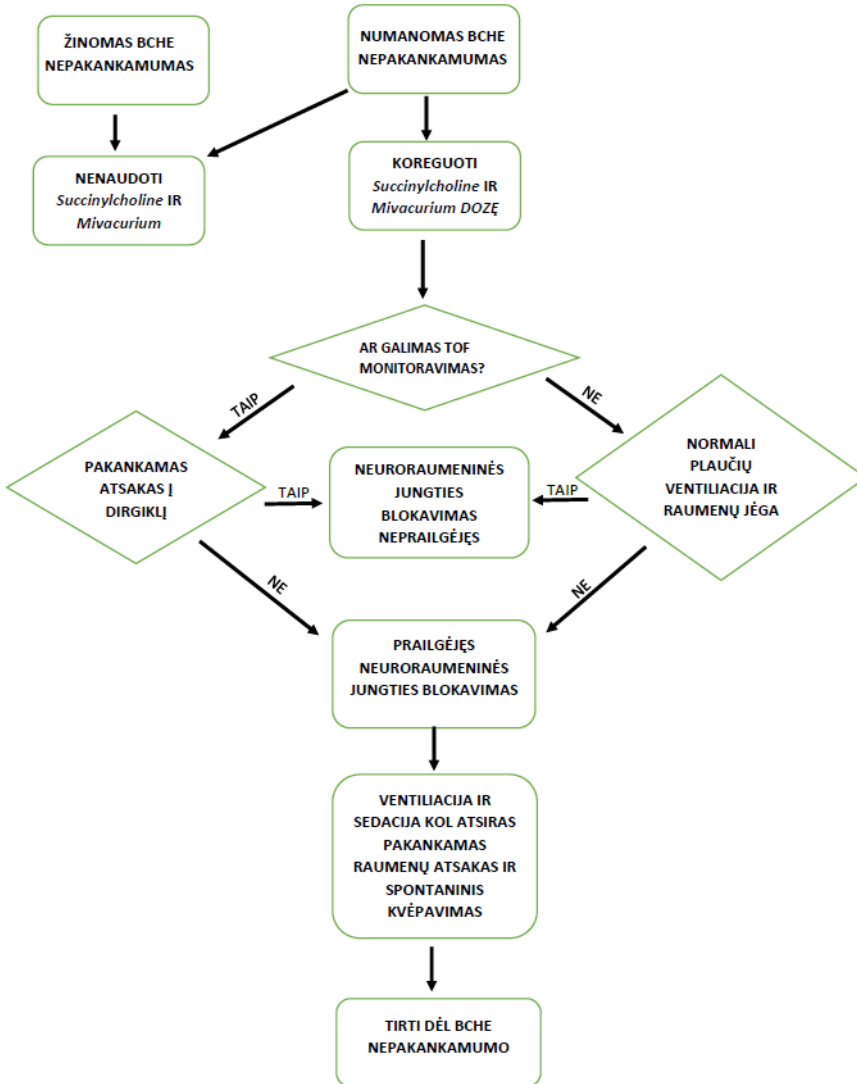
Galima adekvati prielaida dėl užsitęsusių nervų ir raumenų blokados, jei anestezijos pabaigoje pacientui pasireiškia hipoventiliacija, apnėja ar, taikant objektyvią neuroraumeninės jungties stebėseną, nėra atsako į stimuliaciją [13]. Šis fermento deficitas prailgina *Succinylcholine* ir *Mivacurium* neuroraumeninę blokadą nuo kelių minučių iki kelių valandų, kurią galima įvertinti matuojant neuroraumeninę stimuliaciją, mechanomiogramą ar taikant akcelerometrinius metodus pvz.: keturių impulsų seką *train-of-four* (toliau TOF) stimuliaciją [9]. Didėjant raumenų relaksacijai, raumens atsakas į stimuliaciją mažėja ir atsako amplitudės santykis tarp ketvirto ir pirmo stimulo apibrėžiamas kaip TOF santykis [22]. Jei po *Succinylcholine* panaudojimo, išlieka prailgintas paralyžius, gali būti atliktas paciento ištyrimas dėl BChE nepakankamumo, bet tyrimas turi būti atliekamas tik tada, kai pacientas atgauna visą raumenų jėgą. Taip pat cholinesterazės trūkumas gali būti įtariamas, jei neuroraumeninė stebėseną nerodo jokio atsako į nervų stimuliaciją, artėjant raumenų relaksantų veikimo pabaigai. Taigi, nestebint neuroraumeninės jungties funkcijos, rizika nenustatyti BChE aktyvumo sutrikimus žymiai padidėja [7].

Gydymas

Remiantis Jonathan Ross Renew, MD atliktu tyrimu, nustatyta, jog esant prailgėjusiam neuroraumeninės jungties blokavimui po depoliarizuojančių vaistų pavartojimo optimalaus gydymo nėra, todėl yra taikomos konservatyvios priemonės. BChE nepakankamumo atveju, neostigminas negali būti naudojamas, kadangi pastarasis inhibuoja acetilcholinesterazę ir gali dar labiau pabloginti paciento būklę bei prailginti relaksacijos fazės blokadą [14]. Naujausios mokslinės literatūros teigimu tęstinė mechaninė plaučių ventiliacija bei sedacija, kol visiškai sugrąžinama raumenų funkcija, yra priimtinausias gydymo sprendimas [1,4,7,14,24]. Pastebėta, kad kvėpavimo takų komplikacijos pasitaiko 20 proc. sergančių pacientų, o sveikiems - 0,8 proc. [11]. Tinkamu laiku nustačius sutrikimą ir skyrus adekvatų plaučių ventiliacijos gydymą, prognozė yra gera [4]. Šiems pacientams galima saugiai vartoti *Roccuronium*, nes jo metabolizmas nepriklauso nuo BChE [4,22]. *Roccuronium* dozė turėtų būti 0,3mg/kg didesnė nei įprastai, kad būtų pasiekta greita veikimo pradžia, atitinkanti sukcinilcholiną, o kaip *Roccuronium* antidotas naudojamas *Sugammadex*. Tai yra γ -cyclodextrin junginys, sukurtas selektyviam steroidinių neuroraumeninių blokatorių antagonizavimui [8,12,14]. Chrysanthi Batistaki aprašytame klinikiname atvejuje *Roccuronium* ir *Sugammadex* buvo naudojami elektrokonvulsinės terapijos seansams. Vartojant šiuos preparatus kas 48h 8 kartus iš eilės, buvo įrodyti jų saugumo ir efektyvumo kriterijai, kai *Succinylcholine* yra kontraindikuotinas. Šiame tyrime naudotas neostigminas kaip antagonistas *Roccuronium*, nesugebėjo panaikinti gilios raumenų blokados ir sukėlė širdies, kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos

reakcijas, o *Sugammadex* jungdamasis selektyviai inkapsuliuo rokuroniumą ir taip neleido jam prisijungti prie ACh receptorių neuroraumeninėje jungtyje [22]. Klinikistams teikiamos rekomendacijos

pacientus, kuriems įtariamas arba yra patvirtintas BChE nepakankamumas, gydyti pagal 1 pav. nurodytą algoritmą [9].



1 pav. Grafikas, nurodantis rekomendacijas planuojant anesteziją pacientams, kuriems nustatytas ar įtariamas BChE trūkumas [9].

Apibendrinimas ir išvados

Pseudocholinesterazės nepakankamumas yra retas įgimtas arba įgytas sutrikimas, kuris neigiamai paveikia organizmo galimybę metabolizuoti cholino esterius, tokius kaip *Succinylcholine*, *Mivacurium* bei su esteriais susijusius vietinius anestetikus. Dėl šios priežasties pacientai turi didesnę riziką pabusti po anestezijos būdami paralyžiuoti ir išgyventi nemalonų patyrimą, siejamą su didžiuliu stresu ar netgi ilgalaikėmis psichologinėmis pasekmėmis. BChE trūkumo paplitimas skirtingų šaltinių duomenimis skiriasi, tačiau stebima tendencija, jog Europos šalyse jis pasitaiko dažniau. Šiuo straipsniu siekta gydytojams priminti, kad pacientų, sergančių BChE nepakankamumu, diagnozavimas reikalauja ypatingo atidumo, siekiant išvengti galimų komplikacijų po anestezijos.

Literatūra

- Zhang C, Cao H, Wan ZG, Wang J. Prolonged neuromuscular block associated with cholinesterase deficiency. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Feb 22];97(52):e13714. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-201812280-00019>
- Bui DD, Asher SR. Break the Spasm with Succinylcholine, but Risk Intraoperative Awareness with Undiagnosed Pseudocholinesterase Deficiency. *Case Rep Anesthesiol* [Internet]. 2020 Sep 19 [cited 2021 Feb 22];2020:1–3. Available from: </pmc/articles/PMC7520683/>
- Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia* [Internet]. 1997 Mar 5 [cited 2021 Feb 22];52(3):244–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2044.1997.084-az0080.x>
- Pseudocholinesterase Deficiency: What the Proceduralist Needs to Know- *ClinicalKey*.
- Dubovoy T, Housey M, Devine S, Kheterpal S. Observational study on patterns of neuromuscular blockade reversal. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2016 Oct 22 [cited 2021 Feb 22];16(1). Available from: </pmc/articles/PMC5075178/>
- Garcia DF, Oliveira TG, Molfetta GA, Garcia L V., Ferreira CA, Marques AA, et al. Biochemical and genetic analysis of butyrylcholinesterase (BChE) in a family, due to prolonged neuromuscular blockade after the use of succinylcholine. *Genet Mol Biol* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 22];34(1):40–4. Available from: www.sbg.org.br
- Cascella M, Bimonte S, Amruthraj NJ. Awareness during emergence from anesthesia: Features and future research directions. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020 Jan 26 [cited 2021 Feb 22];8(2):245–54. Available from: </pmc/articles/PMC7000929/>
- Farhan H, Moreno-Duarte I, McLean D, Eikermann M. Residual Paralysis: Does it Influence Outcome After Ambulatory Surgery? *Curr Anesthesiol Rep* [Internet]. 2014 Dec [cited 2021 Feb 22];4(4):290–302. Available from: </pmc/articles/PMC4267566/>
- Andersson ML, Møller AM, Wildgaard K.

- Butyrylcholinesterase deficiency and its clinical importance in anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Feb 22];74(4):518–28. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/anae.14545>
10. Thomsen JL, Nielsen C V., Eskildsen KZ, Demant MN, Gätke MR. Awareness during emergence from anaesthesia: Significance of neuromuscular monitoring in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth*. 2015 Jul 1;115:i78–88.
 11. Thomsen JL, Nielsen C V., Palmqvist DF, Gätke MR. Premature awakening and underuse of neuromuscular monitoring in a registry of patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth*. 2015 Jul 1;115:i89–94.
 12. Yuksel E, Sergin D, Tanatti B, Alper I. Rocuronium-sugammadex use in electroconvulsive therapy of patients with pseudocholinesterase enzyme deficiency. Vol. 25, *Journal of Clinical Anesthesia*. Elsevier; 2013. p. 680–1.
 13. CASSEL J, STAEHR-RYE AK, NIELSEN C V., GÄTKE MR. Use of neuromuscular monitoring to detect prolonged effect of succinylcholine or mivacurium: three case reports. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Feb 22];58(8):1040–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aas.12357>
 14. Johnathan Ross Renew M. Clinical use of neuromuscular blocking agents in anesthesia - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 22]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/clinical-use-of-neuromuscular-blocking-agents-in-anesthesia?search=cholinesterase-deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~133&usage_type=default&display_rank=1
 15. Lockridge O, Duysen EG, Masson P. Butyrylcholinesterase: Overview, Structure, and Function. *Anticholinesterase Pestic Metab Neurotoxicity, Epidemiol*. 2011;(September 2018):25–41.
 16. Pseudocholinesterase Deficiency: Practice Essentials, Pathophysiology [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/247019-overview?fbclid=IwAR0dx9JIw5GUAg57qy8IxStl-2PmGCtzLRn5acW7PVBVJUoelNHfnd4WNI>
 17. Cascella M, Bimonte S, Di Napoli R. Delayed emergence from anesthesia: What we know and how we act [Internet]. Vol. 13, *Local and Regional Anesthesia*. Dove Medical Press Ltd; 2020 [cited 2021 Feb 22]. p. 195–206. Available from: </pmc/articles/PMC7652217/>
 18. Zivkovic AR, Schmidt K, Stein T, Münzberg M, Brenner T, Weigand MA, et al. Bedside-measurement of serum cholinesterase activity predicts patient morbidity and length of the intensive care unit stay following major traumatic injury. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 22];9(1). Available from: </pmc/articles/PMC6639389/>

19. Lang JB, Kunsman SA, Hartman MT. Acquired pseudocholinesterase deficiency. *Curr Anaesth Crit Care*. 2010 Oct 1;21(5-6):297-8. connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1363907
20. Jasiecki J, Żuk M, Krawczyńska N, Jońca J, Szczoczarz A, Lewandowski K, et al. Haplotypes of butyrylcholinesterase K-variant and their influence on the enzyme activity. *Chem Biol Interact*. 2019 Jul 1;307:154-7.
21. Leadingham CL. A Case of Pseudocholinesterase Deficiency in the PACU. *J Perianesthesia Nurs*. 2007;22(4):265-74.
22. Batistaki C, Kesidis K, Apostolaki S, Kostopanagiotou G. Rocuronium antagonized by sugammadex for series of electroconvulsive therapy (ECT) in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *J ECT* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 22];27(1):e47-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206368/>
23. Zabihi E, Shabanzadeh M, Arabsheibani S, Moghadamnia AA, Baradaran M. Pseudocholinesterase polymorphism in mazandaran province (North of Iran). *Casp J Intern Med*. 2012;3(3):473-7.
24. Zoller M, Walther S. Kasuistik: Relaxansüberhang durch Pseudocholinesterasemangel - Erstmanifestation in höherem Alter. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie* [Internet]. 2014 Jan 20 [cited 2021 Feb 22];49(1):8-11. Available from: <http://www.thieme->