

AChE and BChE activity as guidance in pharmacological therapy of delirium and cognitive impairment in intensive care patients

E. Barth · H. Bracht · M. Georgieff · B. Zujalovic

► **Zitierweise:** Barth E, Bracht H, Georgieff M, Zujalovic B: AChE- und BChE-Aktivität als Entscheidungshilfe für die medikamentöse Therapie von Delir und kognitiver Dysfunktion bei Intensivpatienten. Anästh Intensivmed 2019;60:233–242. DOI: 10.19224/ai2019.233

Sektion Operative Intensivmedizin,
Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum Ulm
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med.
h.c. M. Georgieff)

Interessenkonflikt:

Priv.-Doz. Dr. Eberhard Barth hat in den letzten 2 Jahren Beratungs- und Vortrags-honorare von der Dr. F. Köhler Chemie erhalten.

Schlüsselwörter

Delir und kognitive Dysfunktion – Intensivstation – Acetyl-, Butyrylcholinesteraseaktivität – Physostigmin

Keywords

Delirium and Cognitive Dysfunction – Intensive Care Unit – Acetyl-, Butyrylcholinesterase Activity – Physostigmine

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Delir ist klinischer Ausdruck eines Organversagens des zentralen Nervensystems. Pathophysiologisch bedeutend sind Störungen des zentralen cholinergen Neurotransmittersystems, welche potentiell therapeutisch beeinflusst werden können. Das in praxi geübte medikamentöse Behandlungskonzept ist meist polypharmazeutisch-empirisch und kann durch Applikation anticholinerg wirksamer Arzneimittel das Delir noch agravieren. Ziel der vorliegenden Studie war es, Intensivpatienten mit Delir bzw. kognitiver Dysfunktion und deren Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivitäten (AChE-/BChE-Aktivitäten) im Vollblut zu untersuchen und das Ansprechen auf eine Behandlung mittels des ZNS-gängigen, indirekten Parasympathomimetikums Physostigmin zu verfolgen.

Methodik: Es handelte sich um eine prospektive Longitudinalstudie bei 70 Intensivpatienten. 20 Patienten erfüllten die Aufnahmekriterien (Delir bzw. kognitive Dysfunktion und gemessene AChE-/BChE-Aktivität). Die Messung der AChE-/BChE-Aktivitäten erfolgte vor, 1,5 und 24 Stunden nach Behandlung mit Physostigmin. Zu den Messzeitpunkten wurde der CAM-ICU erhoben. Bei Patienten mit kognitiver Dysfunktion wurden einfache Exekutivfunktionen überprüft. Die Testung verbundener Stichproben erfolgte mittels Wilcoxon-Matched-Pairs-Tests, die unverbundener Stichproben mittels Mann-Whitney-Test.

AChE- und BChE-Aktivität als Entscheidungshilfe für die medikamentöse Therapie von Delir und kognitiver Dysfunktion bei Intensivpatienten

Ergebnisse: Bei den deliranten Patienten konnte durch Physostigminapplikation ein signifikanter Anstieg ($p=0,0391$) der Acetylcholinesteraseaktivität erzielt werden, einhergehend mit einer dauerhaften klinischen Besserung (CAM-ICU negativ). Die klinische Besserung im Sinne der Möglichkeit, einfache Exekutivfunktionen auszuführen, war im Zeitraum um 1,5 Stunden nach Behandlung bei den Patienten mit kognitiver Dysfunktion klinisch sicher reproduzierbar, mit anschließender Verschlechterung auf das Ausgangsniveau. Für die BChE-Aktivitäten wurde keine statistisch signifikante Veränderung zwischen den Ausgangsaktivitäten und den Aktivitäten 24 Stunden nach Therapie nachgewiesen ($p=0,1213$).

Zusammenfassung: Die quantitative Erfassung alterierter Esteraseaktivitäten kann beim deliranten Patienten eine Hilfestellung in der Indikationsstellung zur Applikation von Physostigmin in der Delirtherapie sein.

Summary

Background: Delirium represents the clinical manifestation of central nervous system organ failure. Deterioration of the cholinergic neurotransmitter system seems to be one of the main pathophysiological problems. The empiric treatment concept is usually polypharmaceutical and delirium can be aggravated by using anticholinergic drugs.

The aim of the present study was to detect intensive care patients with delirium

or cognitive dysfunction and measure acetyl- and butyrylcholinesterase (AChE/BChE) activities before and after treatment with the indirect parasympathomimetic physostigmine.

Methods: The prospective longitudinal study was performed on 70 intensive care patients, 20 of which met the criteria (deliria or cognitive dysfunction and analysed AChE and BChE activities). The measurement of AChE and BChE activities was performed in all patients before physostigmine application, as well as 1.5 and 24 hours thereafter. The CAM-ICU was performed at the same time points. Similarly, performance of executive functions was tested in patients with cognitive dysfunction. The Wilcoxon matched pairs test was used for paired samples, whereas differences between the groups were tested by using the non-parametric Mann-Whitney test.

Results: After physostigmine application, a significant increase in AChE activities was achieved in patients with delirium ($p=0.0391$), along with a lasting cognitive improvement (CAM-ICU negative). The clinical improvement in patients with cognitive dysfunction (ability to perform basic executive functions) was reproducible within the period of about 1.5 hours after physostigmine treatment, followed by clinical worsening to the initial level.

There were no statistically significant changes between the initial BChE activities and those measured 24 hours after therapeutic intervention ($p=0.1213$).

Conclusion: Quantitative testing of altered esterase activities in delirious patients might be helpful to initiate a successful therapy with the indirect parasympathomimetic physostigmine.

Einleitung

Das Delir stellt ein zerebrales Organversagen dar und ist mit einer Inzidenz von 60–80% bei beatmeten Patienten sowie 20–40% bei nicht-beatmeten Intensivpatienten ein sehr häufiges Problem auf Intensivstationen [1,2]. Die Therapie erfolgt meist rein symptomorientiert, validierte diagnostische Tests

zur Sicherung der Diagnose Delir werden nicht konsequent angewendet, und neben dem Terminus Delir werden immer noch inadäquate Begriffe wie Durchgangssyndrom verwendet.

Per definitionem handelt es sich beim Delir um eine akute Störung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung, zum Teil begleitet von einer Überaktivität des autonomen Nervensystems [3]. Um die Diagnose eines Intensivdelirs zu erkennen, muss hierzu regelmäßig ein validierter Untersuchungsscore wie beispielsweise der CAM-ICU angewendet werden [4]. Findet kein strukturiertes Delirscreening statt, besteht die Gefahr, mittels rein klinischer Einschätzung ein Delir zu übersehen, was unter anderem die Morbidität und Mortalität erhöht [5,6]. Das Delir wird in Subgruppen (hypoaktiv, hyperaktiv, gemischte Form) unterschieden, was oftmals nicht hinreichend bekannt ist, wovon das am wenigsten klinisch auffällige hypoaktive Delir das negativste Outcome erwarten lässt [7,8].

Unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ ist heutzutage eine unstrukturierte, rein empirische und sedierende medikamentöse Therapie bei Auftreten eines Delirs nicht mehr akzeptabel.

Neben den Delirpatienten ist das Kollektiv der Intensivpatienten, welche durch eine inadäquate Aufwachreaktion, fehlende Kontaktfähigkeit und mangelnde Fähigkeit, einfache Exekutivfunktionen auszuführen, imponieren, von klinischer Relevanz. Diesen Zustand bezeichnen wir in diesem Kontext rein deskriptiv als kognitive Dysfunktion. Er kann unter anderem auf eine direkte zerebrale Schädigung, beispielsweise durch ein Schädelhirntrauma, oder eine indirekte ZNS-Schädigung im Rahmen von Langzeitbeatmung und septischem Schock zurückzuführen sein. Ein klinisch allgemein etablierter Begriff für Intensivpatienten mit der beschriebenen Symptomatik besteht bislang im deutschen Sprachgebrauch nicht. Die strukturierte Testung mittels Delirscreening-Instrumenten wie dem CAM-ICU ist bei diesen Patienten nicht möglich (z.B. fehlende

ausreichende Kontaktfähigkeit, Unvermögen des Händedrucks etc.), weshalb das Vorliegen eines (hypoaktiven) Delirs in dieser Phase nicht hinreichend überprüft werden kann.

Neben den prädisponierenden Faktoren wie beispielsweise Immobilisation und Schwere der Erkrankung stellt unter anderem ein Ungleichgewicht der Neurotransmittersysteme mit fakultativer entzündlicher Mitreaktion des ZNS („Neuroinflammation“) die wesentlichen pathophysiologischen Ursachen des Delirs dar, auf die im nächsten Abschnitt speziell eingegangen wird [9,10].

Grundlegend ist das Delir als multifaktorielles Geschehen anzusehen, welches durch eine empirisch-medikamentöse, bestenfalls symptomorientierte Therapie ohne Kenntnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie nicht ausreichend behandelt werden kann. Bislang existiert kein relevanter Serumparameter, der für die Diagnostik und Therapie des Delirs und der kognitiven Dysfunktion dient und Grundlage einer an der jeweiligen Pathophysiologie orientierten Therapie sein könnte.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, Intensivpatienten mit Delir oder kognitiver Dysfunktion zu detektieren, deren Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivitäten (AChE/BChE-Aktivitäten) im Vollblut zu bestimmen und den klinischen und laborchemischen Verlauf nach einer Behandlung mittels des indirekten Parasympathomimetikums Physostigmin zu erfassen.

Neurotransmitterdysbalance / cholinerges Defizit und Neuroinflammation als Delirursachen

Acetylcholin (ACh) vermittelt über zentrale muskarinerge Rezeptoren unter anderem die Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und kognitive Leistungsfähigkeit [11]. Es ist weiterhin, durch Bindung an im ZNS lokalisierte nikotinische Acetylcholinrezeptoren, an der Modulation des neuronalen Erregungslevel und damit der Lern- und Merkkompetenz beteiligt [12]. Störungen in diesem Transmittersystem können sich klinisch in Form eines Delirs äußern.

Eine potentielle Ursache des Acetylcholinmangels beim Intensivpatienten ist der Einsatz anticholinerg wirksamer Pharmaka wie beispielsweise Opioide, Benzodiazepine (insbesondere Midazolam) und Antibiotika [10,13], auf welche meist nicht vollständig verzichtet werden kann. Therapeutisch scheint es daher sinnvoll, eine positive Beeinflussung des cholinergen Transmitterhaushalts anzustreben. In Human- und Tierstudien konnten bei Störung der zerebralen Integrität durch Trauma oder Radiatio positive Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten durch den Einsatz indirekter Parasympathomimetika nachgewiesen werden [14,15].

Acetylcholin unterliegt einer schnellen Hydrolyse durch die Acetyl- und Butyrylcholinesterase und ist somit einer direkten Messung im klinischen Alltag nicht zugänglich. Als Surrogatparameter dient die erythrozytäre Acetylcholinesteraseaktivität (AChE-Aktivität), die mittels Point-of-Care-Methode gemessen werden kann [9]. Die erythrozytäre Acetylcholinesteraseaktivität spiegelt dabei näherungsweise die Aktivität der AChE im Liquor cerebrospinalis wider [16,17].

Die quantitative Erfassung der AChE-Aktivität erscheint in der Differentialdiagnostik des Delirs von Interesse. Insbesondere dann, wenn ein mögliches zentrales cholinerges Defizit als Ursache des Delirs vorliegt und die peripheren anticholinergen Symptome nur gering ausgeprägt sind [17].

Neben der Neurotransmitterdysbalance spielt die Neuroinflammation des ZNS eine weitere wichtige Rolle in der Ätiologie des Delirs [18]. Maßgeblichen Einfluss an der Entstehung der Neuroinflammation haben die Gliazellen als „Immunsystem des Gehirns“ [19]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Butyrylcholinesteraseaktivität das zentrale inflammatorische Geschehen unspezifisch widerspiegelt und invers mit dem C-reaktiven Protein korreliert [19,20]. Im Unterschied zur neuronal exprimierten AChE wird die BChE im ZNS überwiegend von immunologisch aktiven Gliazellen synthetisiert, was die Bedeutung als Marker der Inflammation verdeutlicht [21].

Patienten und Methoden

Die vorliegende prospektive Longitudinalstudie (Antrag 366/13, genehmigt durch die Ethikkommission der Universität Ulm) wurde zwischen April 2014 und Dezember 2015 auf der Operativen Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Ulm durchgeführt. Studienaufbau und Patientenaufklärung entsprechen der Deklaration von Helsinki in der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Fassung. Alle Patienten oder deren rechtlich bestellte Betreuer hatten nach umfassender Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung gegeben. 70 Patienten wurden inkludiert. Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahre, ein Screening auf ein Delir mittels CAM-ICU bzw. auf eine kognitive Dysfunktion und die Messung der AChE- und BChE-Aktivitäten. Die Diagnose einer kognitiven Dysfunktion erfolgte klinisch bei Vorliegen einer inadäquaten Aufwachreaktion (beispielsweise Pressen am Tubus ohne Kontaktfähigkeit, Agitation) trotz ausreichender Sedierungspause oder der Unfähigkeit, trotz Wachheit und Kontaktfähigkeit einfache Exekutivfunktionen (Hand drücken, Zunge herausstrecken) nach Aufforderung durchzuführen.

Ausschlusskriterien waren psychiatrische Vorerkrankungen, das Vorliegen einer Sepsis (zur Abgrenzung einer „septischen Encephalopathie“) oder ein bereits vor Intensivaufenthalt diagnostiziertes dementielles Syndrom (Ausschluss durch Einholung von Vorbefunden, Fremdanamnese mit Angehörigen). Bei bloßem Verdacht auf das Vorliegen eines dementiellen Syndroms erfolgte vorsorglich der Studienausschluss. Die Patienten erhielten Physostigmin als Kurzinfusion intravenös (0,02–0,04 mg/kgKG, entsprechend 2 mg Physostigmin ad 100 ml NaCl 0,9%, Laufrate 200 ml/h). Postinterventionell wurde auf den Verlauf der Cholinesteraseaktivitäten und der Klinik des Delirs bzw. der kognitiven Dysfunktion hin untersucht.

Datenerhebung

Erhoben wurden die demographischen und erkrankungsbezogenen Patienten-

charakteristika, die Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivitäten zu den Zeitpunkten vor, 1,5 und 24 Stunden nach Behandlung mit Physostigmin und die korrespondierenden CRP-Werte als Routineentzündungsparameter.

Zur klinischen Diagnose des Delirs wurde der CAM-ICU zu den oben genannten Messintervallen erhoben, welcher als klinisch valider Delirtest mit einer Sensitivität von rund 80% und einer Spezifität von etwa 96% beschrieben ist [22,23]. Die kognitive Dysfunktion wurde analog der Intervalle des CAM-ICU als rein klinische Diagnose durch den behandelnden Intensivmediziner gestellt. Getestet wurde hierbei, ob der Patient in der Lage war, einfache Exekutivfunktionen (Zunge herausstrecken, Zähne zeigen, Hände drücken) reproduzierbar im Beobachtungszeitraum durchzuführen.

Blutanalysen

Pro Messung wurden je 100 µl EDTA-Blut über einen liegenden arteriellen Zugang entnommen. Die Messung der Esteraseaktivitäten erfolgte mittels photometrischem Testverfahren (ChE check mobile®) in einer modifizierten Methode nach Worek et al. Die AChE-Aktivitäten werden in U/gHb, die BChE-Aktivitäten in U/l sowie die CRP-Konzentrationen in mg/dl angegeben [24,25].

Statistische Auswertung

Kategoriale Variablen sind in absoluten Zahlen und Prozent, kontinuierliche Variablen als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben. Die graphische Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgt in Form von Box- und Whisker-Plots mit Mittelwert, Minimum und Maximum sowie als Scatter-Plots. Aufgrund der gewählten Fallzahl wurde auf eine Testung auf Normalverteilung, wie von Gaus et al. vorgeschlagen, verzichtet [26]. Zur statistischen Testung der verbundenen Vergleichsgruppen wurde der Wilcoxon-Matched-Pairs-Test angewandt. Die unverbundenen Vergleichsgruppen wurden mit Mann-Whitney-Test analysiert. Es wurde 2-seitig getestet, mit einem

Signifikanzniveau von 5%. Signifikante Ergebnisse sind als nicht-konfirmatorisch zu interpretieren, da keine Adjustierung für multiples Testen erfolgte. Die statistische Analyse erfolgte mit GraphPad PRISM 5® für Windows 7.

Ergebnisse

Die deskriptiven Eigenschaften der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Aus einem Kollektiv von 70 prinzipiell geeigneten Patienten erfüllten 20 Patienten die oben genannten Einschlusskriterien: 9 Patienten hatten ein Delir (4 Patienten mit überwiegend hypoaktiver Symptomatik und 5 Patienten mit hyperaktiver Symptomatik), 11 Patienten wiesen eine kognitive Dysfunktion auf.

Verlauf der AChE-Aktivitäten bei Patienten mit Delir oder kognitiver Dysfunktion nach medikamentöser Behandlung mit Physostigmin

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der AChE-Aktivitäten im Untersuchungskollektiv zu den gewählten Messzeitpunkten.

Nach Applikation von 2 mg Physostigmin ad 100 ml NaCl 0,9% über 30 Minuten lässt sich nach 1,5 Stunden ein signifikanter Abfall der AChE-Aktivitäten ($p=0,0011$) nachweisen. Zwischen dem Zeitpunkt 1,5 und 24 Stunden nach Physostigmingabe ist ein signifikanter Anstieg der Acetylcholinesteraseaktivitäten messbar ($p=0,0002$). Zwischen den Esteraseaktivitäten vor und 24 Stunden nach Therapie ist im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,1418$).

Abbildung 2 zeigt im Streudiagramm die Verteilung der AChE-Aktivitäten, differenziert nach deliranten Patienten sowie Patienten mit kognitiver Dysfunktion. In der Delirgruppe zeigte sich die mediane AChE-Aktivität 24 Stunden nach der Einmalgabe von Physostigmin im Vergleich zu den Ausgangsaktivitäten statistisch signifikant erhöht ($p=0,0391$); klinisch kam es ab dem Zeitpunkt 1,5 Stunden nach Behandlung zu einer

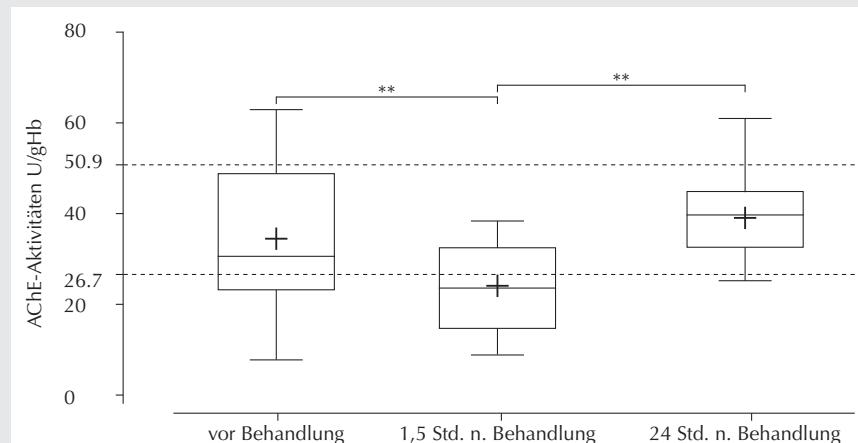
Tabelle 1

Charakteristika des Patientenkollektivs mit medikamentöser Therapie des Delirs und der kognitiven Dysfunktion.

Merkmale	Gesamtzahl (n = 20)	Delir – CAM-ICU positiv (n = 9)	kognitive Dysfunktion (n = 11)
Alter (Jahre) Mittelwert (s) Median (min.–max.)	70,7 (13,4) 70,5 (34,0–91,0)	72,3 (11,7) 69,0 (60,0–91,0)	68,8 (14,9) 72,0 (34,0–83,0)
Geschlecht (absolut und Prozent) männlich weiblich	12 (60,0%) 8 (40,0%)	4 (44,4%) 5 (55,6%)	8 (72,7%) 3 (27,3%)
SAPS II Mittelwert (s) Median (min.–max.)	31,0 (10,7) 29,0 (13,0–51,0)	26,7 (8,7) 27,5 (13,0–42,0)	34,2 (11,2) 36,5 (13,0–51,0)
TISS-28 Mittelwert (s) Median (min.–max.)	10,2 (3,2) 10,0 (5,0–14,5)	9,1 (4,0) 8,6 (5,0–14,5)	11,1 (2,2) 10,0 (9,0–14,0)
Fachdisziplin (absolut und Prozent) <ul style="list-style-type: none"> • Viszeralchirurgie • Neurochirurgie • Gefäßchirurgie • Traumatologie • Kardiochirurgie • Hämato-Onkologie 	9 (45,0%) 4 (20,0%) 2 (10,0%) 3 (15,0%) 1 (5,0%) 1 (5,0%)	4 (44,4%) 3 (33,3%) 1 (11,1%) 0 (0,0%) 1 (11,1%) 0 (0,0%)	5 (45,5%) 1 (9,1%) 1 (9,1%) 3 (27,3%) 0 (0,0%) 1 (9,1%)

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score; TISS-28: Therapeutic Intervention Scoring System; CAM-ICU: Confusion-Assessment-Method für die Intensivstation; s: Standardabweichung.

Abbildung 1

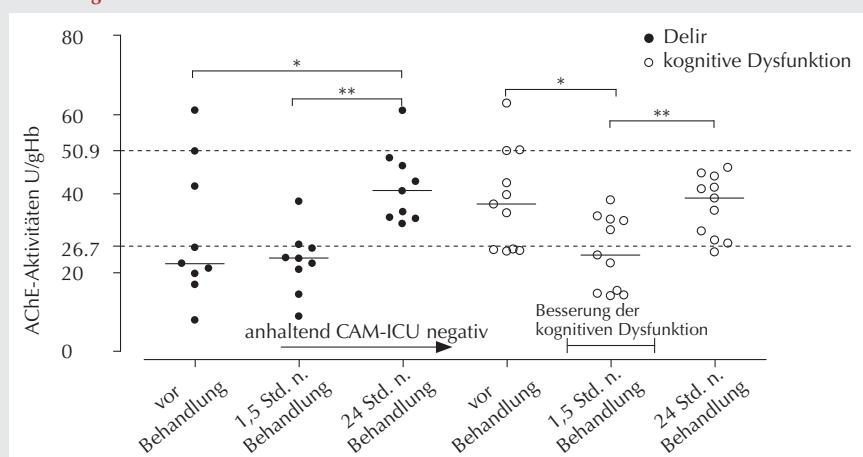


Verlauf der Acetylcholinesterase-Aktivitäten vor und nach medikamentöser Behandlung des Delirs bzw. der kognitiven Dysfunktion.

Acetylcholinesterase-Aktivitäten (AChE-Aktivitäten) in U/gHb bei Intensivpatienten mit Delir oder kognitiver Dysfunktion (n=20). Der Mittelwert ist als „+“ innerhalb der Boxplots dargestellt. Der Referenzbereich für die AChE-Aktivität ist mittels horizontaler gestrichelter Linien auf der Ordinatenachse angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem $p<0,01$ ist gekennzeichnet durch **.

anhaltenden Besserung der deliranten Symptomatik, einhergehend mit einem negativen CAM-ICU bei allen 9 deliranten Patienten.

Im Detail bedeutete dies für die Erhebung des CAM-ICU: Zum Zeitpunkt vor Behandlung mittels Physostigmin waren alle deliranten Patienten im CAM-ICU

Abbildung 2

Verlauf der Acetylcholinesterase-Aktivitäten bei Patienten mit Delir und kognitiver Dysfunktion. Streudiagramm (scatter plot) der gemessenen AChE-Aktivitäten. Der Median ist als horizontale Linie dargestellt. Der Referenzbereich für die AChE-Aktivität ist mittels horizontaler gestrichelter Linien auf der Ordinatenachse angegeben. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit * für $p<0,05$ und ** für $p<0,01$ gekennzeichnet.

positiv. Die Patienten 1–5 hatten im Punkt „Aufmerksamkeitsstörung“ jeweils 3 Fehler, die Patienten 6–8 4 Fehler. Patient 9 erzielte im Punkt „unorganisiertes Denken“ 2 Fehler. Bei allen Patienten war der CAM-ICU 1,5 Stunden nach Behandlung negativ. Zum Zeitpunkt 1,5 Stunden nach Behandlung erzielten die Patienten 1–5 0 Fehler im CAM-ICU; auch nach 24 Stunden bestanden diese Patienten den Test mit 0 Fehlern. Die Patienten 6 und 8 erreichten im Bereich „Aufmerksamkeitsstörungen“ des CAM-ICU („ANANASBAUM“) 2 Fehler. 24 Stunden nach Physostigmingabe waren auch diese beiden Patienten fehlerfrei. Patient 9 konnte beim Punkt „unorganisiertes Denken“ 1,5 Stunden nach Physostigmingabe eine Frage nicht korrekt beantworten. Zum Zeitpunkt „24 Stunden nach Physostigmingabe“ war dieser Patient fehlerfrei im CAM-ICU.

Im Zeitraum von 1,5 bis 24 Stunden nach medikamentöser Behandlung ist ein signifikanter Anstieg der AChE-Aktivität ($p=0,0039$) quantifizierbar. Es fällt auf, dass die AChE-Aktivitäten 24 Stunden nach Gabe von Physostigmin deutlich weniger um den Median streuen und sich im direkten Vergleich innerhalb des Referenzbereiches eng um diesen gruppieren.

Im Kollektiv der Patienten mit kognitiver Dysfunktion zeigt sich ein signifikanter Abfall der AChE-Aktivität nach Applikation von Physostigmin ($p=0,0107$) sowie ein signifikanter Anstieg zum dritten Messzeitpunkt ($p=0,0098$). Die klinische Besserung im Sinne der Möglichkeit, Exekutivfunktionen auszuführen (Aufforderung zum Hände drücken, Zähne

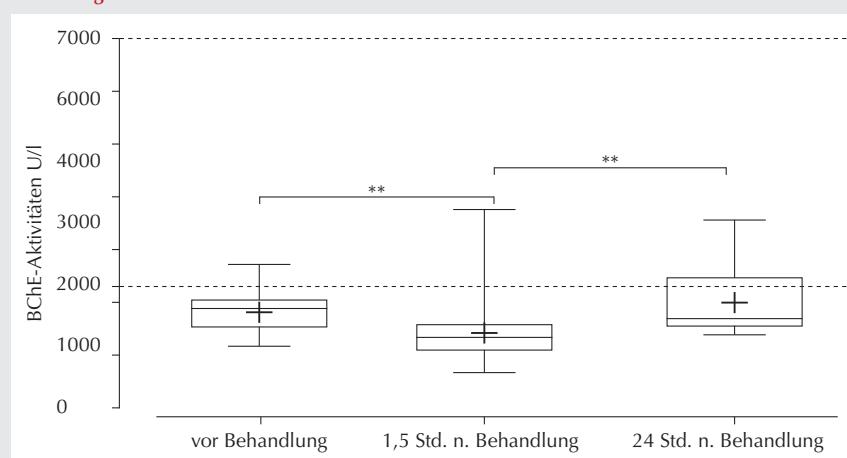
zeigen, Zunge herausstrecken), war im Zeitraum um 1,5 Stunden nach Behandlung klinisch sicher reproduzierbar und verschlechterte sich danach wieder auf das Ausgangsniveau. Auch im Kollektiv der Patienten mit kognitiver Dysfunktion kommt es zu einer engeren Gruppierung der AChE-Aktivitäten um den Median im Vergleich zu den AChE-Aktivitäten vor der Therapie.

Es bestand zu keinem der gewählten Messzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unverbundenen Vergleichsgruppen.

Verlauf der BChE-Aktivitäten und der CRP-Konzentrationen bei Patienten mit Delir oder kognitiver Dysfunktion nach Physostigmin-Applikation

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der BChE-Aktivitäten im Untersuchungskollektiv zu den gewählten Messzeitpunkten.

Nach der Applikation des indirekten Parasympathomimetikums lässt sich, gemessen nach 1,5 Stunden, ein signifikanter Abfall der BChE-Aktivitäten ($p=0,0027$) quantifizieren. Zwischen dem Zeitpunkt 1,5 und 24 Stunden nach

Abbildung 3

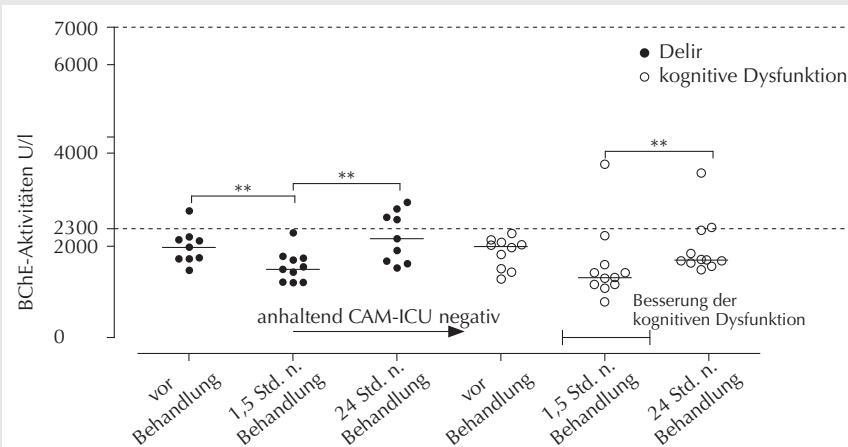
Verlauf der Butyrylcholinesterase-Aktivitäten vor und nach medikamentöser Behandlung des Delirs bzw. der kognitiven Dysfunktion

Butyrylcholinesterase-Aktivitäten (BChE-Aktivitäten) in U/l bei Intensivpatienten mit Delir oder kognitiver Dysfunktion (n=20). Der Mittelwert ist als „+“ innerhalb der Boxplots dargestellt. Der Referenzbereich für die BChE-Aktivität ist mittels horizontaler gestrichelter Linien auf der Ordinatenachse angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist für $p<0,01$ gekennzeichnet mit ***.

Physostigmingabe ist ein signifikanter Anstieg der Butyrylcholinesteraseaktivitäten messbar ($p=0,0002$). Zwischen den Esteraseaktivitäten, gemessen vor der Therapie und 24 Stunden danach, ist im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,1213$).

Abbildung 4 zeigt im Streudiagramm die Butyrylcholinesteraseaktivitäten differenziert nach Delir und kognitiver Dysfunktion. Im Delirkollektiv kommt es nach Applikation von Physostigmin zu einem signifikanten Abfall der BChE-Aktivitäten ($p=0,0039$), einhergehend mit einer klinischen Besserung der Delirsymptomatik, objektivierbar durch einen ab diesem Zeitpunkt anhaltend negativen CAM-ICU. Im Anschluss erholt sich die BChE-Aktivität signifikant ($p=0,0039$). Bei den Patienten mit kognitiver Dysfunktion ist nach Gabe von Physostigmin eine Besserung der kognitiven Funktion nach 1,5 Stunden klinisch abbildbar, ohne jedoch einen statistisch signifikanten Abfall der BChE-Aktivität beobachten zu können. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer klinischen Verschlechterung der Symptomatik auf den Ausgangszustand, die BChE-Aktivität erhöht sich in diesem Zeitraum signifikant ($p=0,0049$). Analog zu den

Abbildung 5



Verlauf der CRP-Konzentrationen in den Patientengruppen mit Delir, mit kognitiver Dysfunktion. Der Mittelwert ist als „+“ innerhalb der Boxplots dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem $p<0,05$ ist gekennzeichnet durch *.

AChE-Aktivitäten bestand zu keinem der gewählten Messzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unverbundenen Vergleichsgruppen.

Abbildung 5 zeigt die korrespondierenden CRP-Konzentrationen im untersuchten Patientenkollektiv. Patienten mit Delir und kognitiver Dysfunktion unterscheiden sich statistisch nicht in der Höhe der CRP-Konzentrationen.

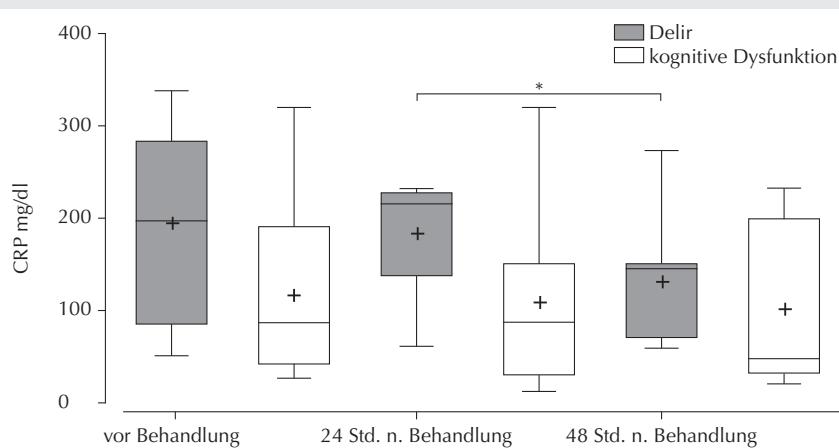
Zwischen 24 und 48 Stunden nach Physostigminapplikation kommt es in der Gruppe der deliranten Patienten zu einem signifikanten Abfall der CRP-Konzentration ($p=0,0328$).

Diskussion

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass ein Teil der untersuchten Intensivpatienten mit Delir und mit kognitiver Dysfunktion eine Alteration der Acetyl- und/oder Butyrylcholinesteraseaktivitäten im Sinne einer Über- bzw. Unterschreitung der postulierten Referenzwerte aufweist. Im untersuchten Kollektiv konnte durch die intravenöse Applikation des indirekten Parasympathomimetikums Physostigmin eine anhaltende Verbesserung der Delirsymptomatik respektive eine passagere Verbesserung der kognitiven Dysfunktion beobachtet werden.

Eines der grundlegenden Probleme in der Therapie des Delirs und der kognitiven Dysfunktion ist die Tatsache, dass die medikamentöse Behandlung in der Regel nur symptomorientiert erfolgt. Die gewählten Substanzklassen umfassen im Wesentlichen Benzodiazepine, Neuroleptika und alpha-2-Agonisten. Die klinische Erfahrung zeigt, dass gerade die medikamentöse Therapie initial mitunter nur eingeschränkt wirksam ist.

Abbildung 4



Verlauf der Butyrylcholinesterase-Aktivitäten in den Patientengruppen mit Delir und kognitiver Dysfunktion.

Streudiagramm (scatter plot) der gemessenen BChE-Aktivitäten. Der Median ist als horizontale Linie dargestellt. Der Referenzbereich für die BChE-Aktivität ist mittels horizontaler gestrichelter Linien auf der Ordinatenachse angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist für $p < 0,01$ gekennzeichnet mit **.

Häufig resultiert daraus ein Wechsel der Substanzklassen und schlussendlich findet man sich in einem polypharmazeutischen Behandlungskonzept wieder. Es wäre zielführend, durch die Messung eines oder mehrerer Serumparameter eine kausale Therapie etablieren zu können. Dies setzt voraus, dass die pathophysiologischen Ursachen des Delirs und der kognitiven Dysfunktion möglichst genau exploriert werden. Bislang beschränkte sich diese Anstrengung beim deliranten Patienten auf die Messung unspezifischer Serumparameter [27,28]. Eine zielgerichtete, gar individualisierte Delirtherapie besteht bislang nicht.

Die Theoreme des cholinergen Defizits sowie der Neuroinflammation gehen unter anderem mit einer Veränderung des zentralen cholinergen Transmitterhaushalts einher und spielen in der Pathogenese des Delirs eine wichtige Rolle [9,18].

Nach Cerejera et al. sind präoperativ verminderte AChE-Aktivitäten ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs. Postoperativ kam es in den Vergleichsgruppen zu einem signifikanten Abfall der AChE- und BChE-Aktivitäten [29]. Ob bei den von uns gemessenen deliranten Patienten bereits präoperativ verminderte AChE-Aktivitäten vorlagen, ist uns nicht bekannt. Möglicherweise sind die von uns gemessenen Referenzwertunterschreitungen ebenfalls als postoperativer Abfall der Esteraseaktivitäten zu werten. Ein durch die Operation hervorgerufener Anstieg der zerebralen AChE-Aktivität und damit auch des Surrogatmarkers „erythrozytäre AChE-Aktivität“, wie ihn Plaschke et al. beschreiben, kann ebenfalls einen postoperativen Abfall der ACh-Konzentrationen nach sich ziehen [30]. Somit sind sowohl die verminderte als auch die gesteigerte AChE-Aktivität mit dem Delir oder der kognitiven Dysfunktion assoziiert.

Als Surrogatmarker des zentralen cholinergen Transmitterhaushalts gilt, wie oben beschrieben, die AChE-Aktivität und – weniger spezifisch – die BChE-Aktivität. Beide Esteraseaktivitäten lassen sich klinisch in wenigen Minuten mittels photometrischer Messungbettseitig

quantifizieren. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Pathophysiologie erscheint es im klinischen Alltag sinnvoll, delirante oder kognitiv dysfunktionale Patienten mittels des indirekten Parasympathomimetikums Physostigmin zu therapiieren. Die von uns beobachteten positiven klinischen Verläufe bei diesem ausgewählten Patientenkollektiv sprechen dafür. Dennoch gilt es unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz diesen Ansatz kritisch zu diskutieren.

Liptzin et al. konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Placebogruppe in Bezug auf die Delirinzidenz, -dauer und die Länge des Krankenhausaufenthalts nach Gabe von Donepezil feststellen [31]. Gamberini et al. untersuchten die Auswirkungen von Rivastigmin versus Placebo und konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Dauer des Delirs sowie des Krankenaufenthalts feststellen. Darüber hinaus konnte Gamberini keine positiven Auswirkungen auf die Dauer des ICU-Aufenthalts nachweisen [32].

Die Vergleichbarkeit der Studien ist eingeschränkt, da sich die verwendeten Pharmaka in wesentlichen Punkten von Physostigmin unterscheiden. Donepezil hemmt weitgehend selektiv die AChE. Rivastigmin ist ein pseudoirreversibler AChE- und BChE-Inhibitor, während Physostigmin ein reversibler unspezifischer AChE- und BChE-Inhibitor ist, der allerdings, ähnlich dem Galantamin, neben seiner inhibierenden Aktivität am m-Cholinorezeptor am nikotinergen Rezeptor agonistisch wirkt [17,33]. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, sind die im ZNS lokalisierten nikotinischen Acetylcholinrezeptoren an der Modulation des neuronalen Erregungslevels und damit an der Lern- und Merkkompetenz beteiligt [12]. Der durch Physostigmin beschriebene n-Cholinorezeptoragonismus trägt womöglich Anteil an der Besserung der Delirsymptomatik beziehungsweise an der partiellen Rekonstitution der Patienten mit kognitiver Dysfunktion.

Physostigmin ist darüber hinaus ein intravenös applizierbares, indirektes Parasympathomimetikum, womit die Ver-

gleichbarkeit der Studienergebnisse mit den anderen Cholinesterasehemmern aus unserer Perspektive kritisch zu werten ist. Weiterhin sind die unterschiedlichen klinisch-kontextsensitiven Halbwertszeiten der Cholinesteraseinhibitoren sowie die Pharmakodynamik und -kinetik in ihren Auswirkungen auf den deliranten Intensivpatienten bislang nicht ausreichend untersucht.

Dass alle von uns mit Physostigmin behandelten deliranten Patienten über den weiteren Intensivaufenthalt keine erneute delirante Episode entwickelt haben, führen wir auf die präinterventionell alterierten Esteraseaktivitäten (bei 8 von 9 Delirpatienten) zurück. Bei einer Über- oder Unterschreitung der postulierten Referenzwerte scheint eine Störung der cholinergen Transmission wahrscheinlich. Hierin liegt unserer Meinung nach ein wesentlicher Vorteil gegenüber der im klinischen Alltag in der Regel durchgeführten Verabreichung von Physostigmin ex juvantibus.

Trotz initial meist gutem Ansprechen deliranter Patienten sind mit der Applikation ex juvantibus Rezidivraten von 31–90% beschrieben [34–36]. Die wieder eintretende Verschlechterung bei unserem zweiten Patientenkollektiv mit kognitiver Dysfunktion kann dahingehend diskutiert werden, dass hier die AChE-Aktivitäten nur marginal die Referenzwerte unter- oder überschritten und somit bei diesen Patienten davon auszugehen ist, dass eine Störung in der cholinergen Transmission nur einen geringen Anteil an der klinischen Symptomatik ausmacht.

Der statistisch signifikante Anstieg der AChE-Aktivitäten, gemessen 24 Stunden nach Physostigmingabe, wurde so bislang nicht beschrieben. Anhand der aktuell verfügbaren Evidenz ist dieser Anstieg nicht hinreichend zu erklären. Es ist denkbar, dass die Physostigmingabe bei den von uns untersuchten deliranten Patienten zu einem starken Anstieg von Acetylcholin geführt hat. Über einen Feedbackmechanismus, wie ihn beispielsweise Nitsch et al. beschreiben, kann es zu einer vermehrten Bildung von AChE-Protein kommen [37]. Dies

spiegelt sich in der gesteigerten AChE-Aktivität wider und wäre in diesem Kontext als nicht zwingend pathologisch zu klassifizieren. Es belegt, dass wir nach wie vor zu wenig über die (patho-)physiologischen Abläufe im ZNS wissen. Die niedrigen BChE-Aktivitäten und ihre fehlenden Anstiege nach Physostigmingabe sind ebenfalls zu diskutieren. Wie von Zivkovic et al. beschrieben, sind niedrige Butyrylcholinesteraseaktivitäten Zeichen einer schweren systemischen Inflammation beim kritisch kranken Patienten [38]. Eine singuläre Physostigminapplikation scheint für einen Anstieg der BChE-Aktivität in der kritischen Erkrankungsphase nicht ausreichend. Möglicherweise hätten die Patienten von einer repetitiven oder kontinuierlichen Physostigminapplikation diesbezüglich profitiert. Die BChE-Aktivität als unspezifischer, inflammatorisch getriggerner, multifaktoriell beeinflusster Parameter scheint in Bezug auf die Abbildung der Pathophysiologie des Delirs von begrenztem Nutzen zu sein [39].

Potentiell anticholinerg und somit ein cholinerges Defizit verstärkend wirkende Arzneimittel wie Midazolam und Opioide, aber auch Haloperidol, Furosemid und andere in der Anticholinergic Cognitive Burden Scale aufgeführte Medikamente werden intensivmedizinisch häufig angewandt [13,40]. Wir haben bewusst auf die Erfassung der anticholinergen Medikation verzichtet, da die genannten Substanzklassen beim Intensivpatienten nicht *in toto* ersetzbar sind. Aus klinischer Perspektive scheint die Detektion und Therapie der Patienten mit cholinergem Defizit von größerer Bedeutung. Das Wissen um die Verstärkung des cholinergen Defizits durch gebräuchliche Medikamente sollte jedoch vorhanden sein.

Limitationen der Untersuchung

Die geringe Patientenzahl lässt keine Aussagen über die Häufigkeit alterierter Esteraseaktivitäten als Ursache des Delirs beim Intensivpatienten zu.

Die der Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivität zugrunde liegenden Referenzwerte in der Literatur sind nicht an einem heterogenen Kollektiv von Inten-

sivpatienten validiert worden, sondern wurden an jungen gesunden Probanden gemessen und müssen deshalb in der Ergebnisinterpretation kritisch hinterfragt werden.

Die rein klinische Diagnose der „partiellen Verbesserung der kognitiven Dysfunktion“ ist subjektiv und unterliegt einem potentiellen Bias, da harte diagnostische Kriterien fehlen.

Methodisch ist das gewählte Studiendesign aufgrund der fehlenden Randomisierung und Multivarianzanalyse, respektive einer fehlenden logistischen Regressionsanalyse als schwach einzustufen. Als Grundlage für eine umfassendere Untersuchung am Intensivpatienten erscheinen die Daten als klinisch relevant, insbesondere im Hinblick auf eine Erweiterung der zielgerichteten Therapieoptionen bei Patienten mit Delir und kognitiver Dysfunktion.

Schlussfolgerung

Das Delir als multifaktoriell bedingtes Organversagen des ZNS stellt auch den klinisch versierten Arzt immer wieder vor therapeutische Herausforderungen. Gleichermaßen gilt für die Behandlung von Intensivpatienten mit kognitiver Dysfunktion.

Bei einem Teil dieser Patienten liegt mitunter eine Störung der zentralen cholinergen Transmission oder ein neuroinflammatorischer Zustand des ZNS zugrunde.

Die photometrische Messung der erythrozytären Acetylcholinesteraseaktivität als Surrogatmarker des cholinergen Transmitterhaushalts sowie auch der Butyrylcholinesteraseaktivität als Inflammationsmarker kann bei Patienten mit Delir oder kognitiver Dysfunktion im klinischen Alltag eine Hilfe in der Indikationsstellung zur Physostigminapplikation sein.

Der wesentliche Vorteil gegenüber der probatorischen Gabe von Physostigmin besteht im untersuchten Kollektiv in der anhaltenden Symptombesserung beim deliranten Patienten und der – verglichen mit den Daten in der Literatur – höheren Ansprechrate. Bei Patienten mit

kognitiver Dysfunktion, basierend auf einer möglichen Störung der Integrität des ZNS, kann die Einmalgabe von Physostigmin eine temporäre kognitive Verbesserung bewirken. Ob und in welcher Form eine repetitive oder kontinuierliche Applikation von Physostigmin als ZNS-gängiger Cholinesteraseinhibitor beim Intensivpatienten mit Delir oder kognitiver Dysfunktion einen positiven Nutzen haben kann, bleibt in weiteren Studien zu klären.

Literatur

1. Deiner S, Luo X, Lin H-M, et al: Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery* 2017;152:e171505
2. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK: Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:591–598
3. Adams RD, Victor M, Ropper AH: Principles of Neurology, 6th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division 1997
4. Ely E, Margolin R, Francis J, et al: Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370–1379
5. Riekerk B, Pen EJ, Hofhuis JGM, Rommes JH, Schultz MJ, Spronk PE: Limitations and practicalities of CAM-ICU implementation, a delirium scoring system, in a Dutch intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2009;25:242–249
6. Miller RR, Ely EW: Delirium and cognitive dysfunction in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:210–220
7. Brown CH, LaFlam A, Max L, et al: Delirium After Spine Surgery in Older Adults: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:2101–2108
8. Jackson TA, Wilson D, Richardson S, Lord JM: Predicting outcome in older hospital patients with delirium: a systematic literature review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:392–399
9. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB: The

- Cholinergic System and Inflammation: Common Pathways in Delirium Pathophysiology. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:669–675
10. Steiner LA: Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:628–636
 11. Steiner LA: Postoperative delirium. Part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:723–732
 12. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK: Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:764–772
 13. Plaschke K, Petersen KA, Frankenhauser S, Weigand MA, Kopitz J, Bardenheuer HJ: The Impact of Plasma Cholinergic Enzyme Activity and Other Risk Factors for the Development of Delirium in Patients Receiving Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2016;52:525–532
 14. Correa DD, Kryza-Lacombe M, Baser RE, Beal K, DeAngelis LM: Cognitive effects of donepezil therapy in patients with brain tumors: a pilot study. *Journal of Neuro-Oncology* 2016;127:313–319
 15. Holschneider DP, Guo Y, Roch M, Norman KM, Scremin OU: Acetylcholinesterase inhibition and locomotor function after motor-sensory cortex impact injury. *J Neurotrauma* 2011;28:1909–1919
 16. Atack JR, Perry EK, Bonham JR, Perry RH: Molecular Forms of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase in Human Plasma and Cerebrospinal Fluid. *Journal of Neurochemistry* 1987;48:1845–1850
 17. Dawson AH, Buckley NA: Pharmacological management of anticholinergic delirium – theory, evidence and practice. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:516–524
 18. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB: The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathologica* 2010;119:737–754
 19. van Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, Eikelenboom P, Cunningham C, de Rooij SEJ: Neuroinflammation in Delirium: A Postmortem Case-Control Study. *Rejuvenation Research* 2011;14:615–622
 20. Darreh-Shori T, Vijayaraghavan S, Aeinehband S, et al: Functional variability in butyrylcholinesterase activity regulates intrathecal cytokine and astroglial biomarker profiles in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2013;34:2465–2481
 21. Mesulam M-M, Guillotet A, Shaw P, Levey A, Duysen EG, Lockridge O: Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience* 2002;110:627–639
 22. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub R, Quarantini LC: The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* 2012;16:R115
 23. Han JH, Wilson A, Graves AJ, et al: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit in Older Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med* 2014;21:180–187
 24. Worek F, Mast U, Kiderlen D, Diepold C, Eyer P: Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clinica Chimica Acta* 1999;288:73–90
 25. Cholinesterase Schnelltest ChE check mobile – Bestimmung Cholinesterase im Blut | Securetec. <http://www.securetec.net/de/schnelltest-cholinesterase> (Zugriffsdatum: 03.03.2016)
 26. Gaus W, Muche R: Medizinische Statistik: angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. Stuttgart: Schattauer 2014
 27. Baranyi A, Rothenhäusler H-B: The Impact of Soluble Interleukin-2 Receptor as a Biomarker of Delirium. *Psychosomatics* 2014;55:51–60
 28. Cape E, Hall RJ, van Munster BC, et al: Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: A role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture. *J Psychosom Res* 2014;77:219–225
 29. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB: Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. *Age and ageing* 2011;40:621–626
 30. Plaschke K, Weigand MA, Fricke F, Kopitz J: Neuroinflammation: effect of surgical stress compared to anaesthesia and effect of physostigmine. *Neurological Research* 2016;38:397–405
 31. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingeroth R, Krushell R: Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*: Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:1100–1106
 32. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al: Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:1762–1768
 33. Rainer M: Cholinesterasehemmer zur Therapie der Alzheimer'schen Krankheit: Gibt es klinisch relevante Unterschiede? *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2014; 15:224–229
 34. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, Brown RM, Fletcher KE: A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000;35:374–381
 35. Schneir AB, Offerman SR, Ly BT, Davis JM, Baldwin RT, Williams SR, Clark RF: Complications of diagnostic physostigmine administration to emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2003;42:14–19
 36. Rosenbaum C, Bird SB: Timing and frequency of physostigmine redosing for antimuscarinic toxicity. *Journal of Medical Toxicology: J Med Toxicol* 2010;6:386–392
 37. Nitsch RM, Rossner S, Albrecht C et al: Muscarinic acetylcholine receptors activate the acetylcholinesterase gene promoter. *J Physiol* 1998;92:257–264
 38. Zivkovic AR, Schmidt K, Sigl A et al: Reduced Serum Butyrylcholinesterase Activity Indicates Severe Systemic Inflammation in Critically Ill Patients, Reduced Serum Butyrylcholinesterase Activity Indicates Severe Systemic Inflammation in Critically Ill Patients. *Mediators of Inflammation, Mediators of Inflammation* 2015;e274607
 39. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, Pasanisi F: Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:31–39
 40. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al: The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging* 2009;4:225–233.

Korrespondenz-adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Eberhard Barth**



Klinik für Anästhesiologie,
Sektion Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm, Deutschland
Tel.: 0731 50060233
E-Mail: eberhard.barth@uni-ulm.de