

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Μυϊκή αδυναμία της μονάδας εντατικής θεραπείας (ICUaW)

Τα τελευταία 15 έτη, η αλματώδης εξέλιξη των θεραπευτικών μέσων στην εντατική θεραπεία οδήγησε στην αύξηση των επιζώντων της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Το γεγονός αυτό μετατόπισε το ενδιαφέρον της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας στην έρευνα των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της νοσηλείας στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ παρουσιάζουν σημαντική νευρομυϊκή αδυναμία, έκπτωση της λειτουργικότητάς τους και κατ'επέκταση μειωμένη ποιότητα ζωής για μεγάλο χρονικό διάστημα κατόπιν. Τα τελευταία έτη, ο όρος που προτάθηκε και χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την εν λόγω νευρομυϊκή αδυναμία είναι «μυϊκή αδυναμία της ΜΕΘ» (intensive care acquired weakness, ICUaW), η οποία αναφέρεται σε ασθενείς με κλινική διάγνωση της νόσου. Η ICUaW αποδίδεται σε μια σειρά παραγόντων που περιλαμβάνουν διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, παρουσία συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) και σήψης, τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με βλαπτική δράση στους μυς, στα νεύρα ή και στη νευρομυϊκή σύναψη. Επί πλέον, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ οι ασθενείς είναι συνήθως κατακεκλιμένοι και σε καταστολή και κατά συνέπεια διανύουν μακρές περιόδους ακινητοποίησης. Η επίπτωση της ICUaW έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 25% για ασθενείς που εκτιμήθηκαν κλινικά για την παρουσία ICUaW μέχρι 50% όταν χρησιμοποιούνται μόνο ηλεκτρομυογραφικά κριτήρια, ενώ εξαρτάται επίσης από το είδος και τη βαρύτητα των νοσηλευόμενων ασθενών. Κανένα θεραπευτικό μέσο δεν έχει αναφερθεί έως τώρα για τη συγκεκριμένη νόσο, ενώ για την πρόληψη συστήνεται η αποφυγή των αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου, η πρώιμη κινητοποίηση, καθώς και η χρήση του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού (HNME) μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα πρόσφατων μελετών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η κατάδειξη της σημαντικότητας της νόσου, καταγράφοντας μέσα από την ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας τα αίτια της ICUaW, τις διαγνωστικές μεθόδους που εφαρμόζονται, την επίπτωση της τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, καθώς και τις προτεινόμενες μεθόδους πρόληψης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία 15 έτη, η αύξηση των επιζώντων της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) οδήγησε στη μετατόπιση του κέντρου βάρους των μελετών από τις βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της νοσηλείας στη ΜΕΘ, στις μακροπρόθεσμες. Οι ασθενείς μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ παρουσιάζουν σημαντική νευρομυϊκή αδυναμία, έκπτωση της λειτουργικότητάς τους και κατ'επέκταση μειωμένη ποιότητα ζωής για μεγάλο χρονικό διάστημα κατόπιν.^{1,2}

Τα τελευταία έτη, ο όρος που προτάθηκε και χρησιμοποιείται για το χαρακτηρισμό της εν λόγω νευρομυϊκής αδυναμίας είναι «μυϊκή αδυναμία αποκτηθείσα στη ΜΕΘ»

(intensive care acquired weakness, ICUaW), η οποία αναφέρεται σε ασθενείς με κλινική διάγνωση της νόσου.

Η αιτία της μυϊκής αδυναμίας είναι πολυπαραγοντική: Προϋπάρχουσες καταστάσεις όπως οι κακοήθειες, το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης SIRS (systemic inflammatory response syndrome),^{3,4} η χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών,^{5,6} κορτιζόνης,¹ καθώς και η μακροχρόνια κατάκλιση.^{7,8}

Η ICUaW έχει αναγνωριστεί ως μια σημαντική επιπλοκή της νοσηλείας στη ΜΕΘ. Η επίπτωση της νόσου στον επιζήσαντα της ΜΕΘ έχει καταστήσει την έρευνά της να αποτελεί πρόκληση. Αν και έχουν διατυπωθεί πολλοί παράγοντες

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(2):151-164
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(2):151-164

Γ. Σιδηράς,¹
Β. Γεροβασιλή,¹
Ε. Πατσάκη,¹
Χ. Ρούτση,¹
Γ. Στράντζαλης,²
Σ. Νανάς¹

¹Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Νευροχειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Intensive care unit acquired
weakness

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επίπτωση στη ΜΕΘ
Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός
ΜΕΘ
Μυϊκή αδυναμία βαρέως πάσχοντα
Πολυνευρομυοπάθεια βαρέως πάσχοντα

Υποβλήθηκε 6.7.2015
Εγκρίθηκε 16.7.2015

κινδύνου της νόσου, τα στοιχεία των μελετών πολλές φορές είναι αντικρουόμενα.

2. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ως πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντα ορίζεται η νευρομυϊκή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από τη βλάβη που αναπτύσσεται στα περιφερικά νεύρα ή και στους μυς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ και είναι αποτέλεσμα της συγκεκριμένης νοσηλείας.⁹

Στη βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι αναφερόμενοι είτε στην παρουσία πολυνευροπάθειας του βαρέως πάσχοντα (critical illness polyneuropathy, CIP), είτε στην παρουσία μυοπάθειας του βαρέως πάσχοντα (critical illness myopathy, CIM).¹⁰⁻¹²

Το φάσμα όμως των νευρομυϊκών διαταραχών που εμφανίζονται στη ΜΕΘ είναι ιδιαίτερα ευρύ και συχνά συνυπάρχει διαταραχή τόσο του νευρικού όσο και του μυϊκού συστήματος. Ο διαχωρισμός μεταξύ του νευρικού και του μυϊκού στοιχείου είναι δύσκολος και ίσως χωρίς κλινική σημασία. Ακριβώς γι' αυτόν τον λόγο, τα τελευταία έτη, στη διεθνή βιβλιογραφία έχει προστεθεί και μια σειρά άλλων όρων, όπως πολυνευρομυοπάθεια της ΜΕΘ (ICU polyneuropathy), μυϊκή αδυναμία της ΜΕΘ (ICU acquired weakness), πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντα (critical illness polyneuropathy, CIPNM). Οι σχετικοί όροι έρχονται να καλύψουν καλύτερα την πολυπλοκότητα και την αβεβαιότητα της αιτίας πρόκλησης της νευρομυϊκής αυτής αδυναμίας, η οποία εκδηλώνεται στον χώρο της ΜΕΘ.^{5,11,13-16}

Η απουσία μιας κοινής ονοματολογίας που να αφορά στην εμφάνιση νευρομυϊκών διαταραχών στον βαρέως πάσχοντα ασθενή αποτελεί σοβαρό περιορισμό στην έρευνα των εν λόγω διαταραχών. Ο συγκεκριμένος σοβαρός περιορισμός οδήγησε στην κατεύθυνση χρησιμοποίησης διαφόρων όρων σε συνάρτηση με τα κριτήρια διάγνωσης.¹⁷

Οι όροι «πολυνευροπάθεια» και «μυοπάθεια» αναφέρονται σε ασθενείς με αδυναμία, στους οποίους συνυπάρχουν αντίστοιχα ηλεκτροφυσιολογικά ή ιστολογικά ευρήματα. Οι όροι «πολυνευρομυοπάθεια» (critical illness polyneuropathy), «νευρομυοπάθεια» (critical illness neuromyopathy), «πολυνευροπάθεια και μυοπάθεια» (critical illness polyneuropathy and myopathy) αναφέρονται σε ασθενείς με αδυναμία και αντίστοιχα ευρήματα συνυπάρχουσας νευροπάθειας και μυοπάθειας.¹⁷

Τα τελευταία έτη προτάθηκε και χρησιμοποιείται ευρέως ο όρος «μυϊκή αδυναμία αποκτηθείσα στη ΜΕΘ» (ICUaW), η οποία αναφέρεται σε ασθενείς με κλινική διάγνωση της

νόσου.¹⁷ Ο συγκεκριμένος όρος χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα ανασκόπηση.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

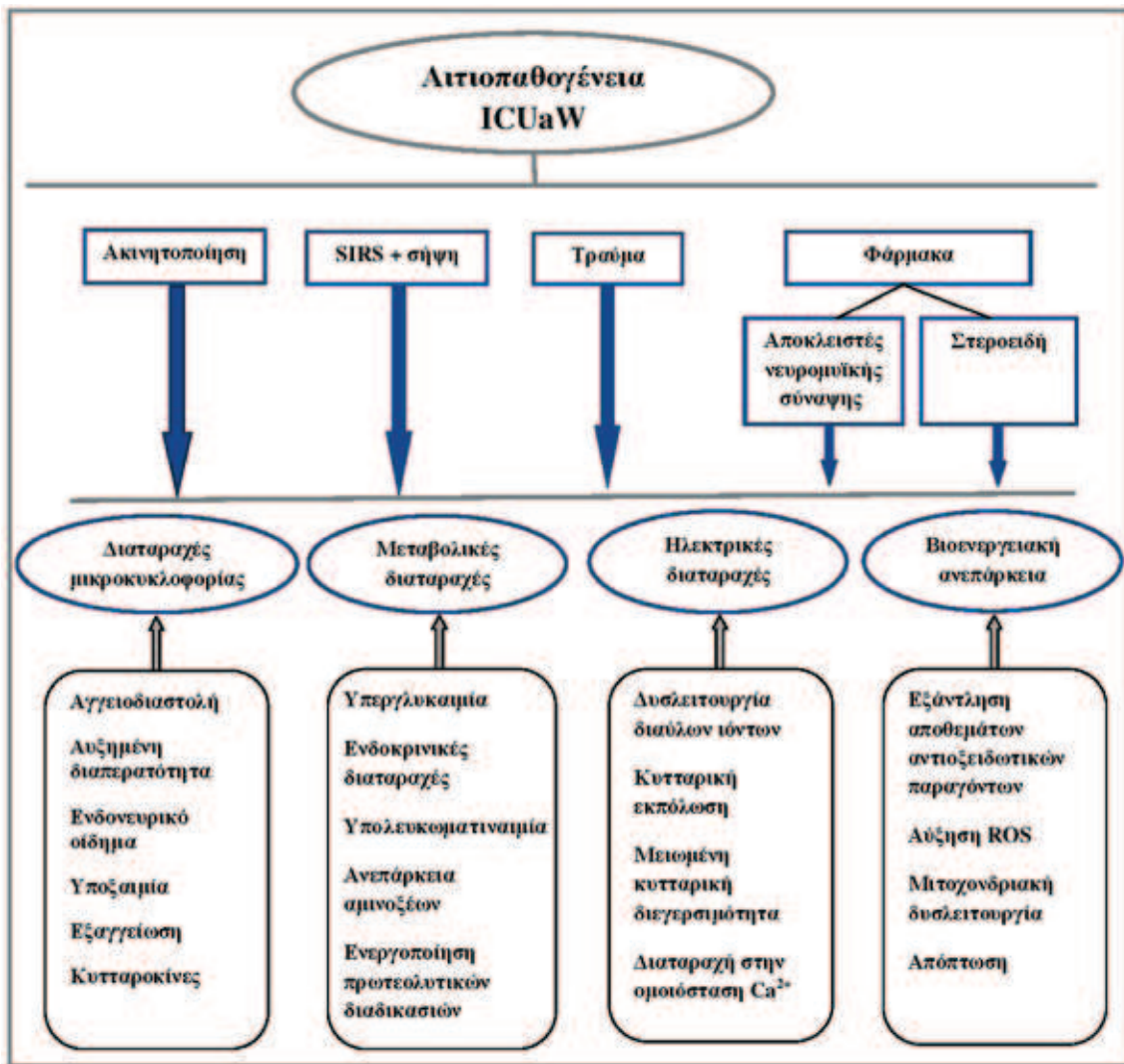
Η εμφάνιση της ICUaW είναι συχνή, αν και η αναφερόμενη επίπτωση ποικίλλει ανάλογα με τη μέθοδο διάγνωσης η οποία χρησιμοποιήθηκε και τη βαρύτητα του πληθυσμού που μελετήθηκε. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 24 μελετών, οι οποίες χρησιμοποίησαν τόσο κλινικές όσο και ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους διάγνωσης, το 46% των βαρέως πασχόντων ασθενών εμφάνισαν νευρομυϊκές επιπλοκές, οι οποίες σχετιζόνταν με αυξημένη διάρκεια μηχανικού αερισμού και αυξημένη διάρκεια παραμονής τόσο στη ΜΕΘ όσο και στο νοσοκομείο μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.¹⁸ Σε μια προοπτική μελέτη 185 ασθενών με διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ >7 ημέρες, η επίπτωση της ICUaW μετά από κλινική διάγνωση υπολογίστηκε στο 24%.¹⁹ Σε μια άλλη προοπτική μελέτη, στην οποία εφαρμόστηκε ηλεκτροφυσιολογική μέθοδος διάγνωσης, η συχνότητα εμφάνισης της ICUaW ήταν 58% για ασθενείς σε μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 7 ημέρες.²⁰ Μεταξύ των ασθενών με σήψη, η συχνότητα εμφάνισης της ICUaW έχει παρατηρηθεί ότι κυμαίνεται από 50–100%.^{13,21} Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 33 μελετών, με συνολικό πλήθος 2.686 ασθενών, αναφέρθηκαν δύο κύρια ευρήματα. Πρώτον, η συχνότητα εμφάνισης της ICUaW μετά από κλινική διάγνωση ήταν σημαντικά χαμηλότερη (32%, 95% CI: 30–35% [confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης]) απ' ό,τι όταν η διάγνωση τέθηκε ηλεκτροφυσιολογικά (47%, 95% CI: 45–50%) και, δεύτερον, η πιθανότητα εμφάνισης της ICUaW υπολογίζεται στο 40% σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό >7 ημέρες. Η συχνότητα εμφάνισης ICUaW, σύμφωνα με τη σχετική μελέτη, ποικίλλει ανάλογα με τη διαγνωστική τεχνική που εφαρμόζεται, με την κλινική αξιολόγηση να είναι χαμηλότερης διαγνωστικής αξίας από τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, καθώς και ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου.²²

4. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Σχετικά με την παθογένεια και την αιτιολογία του συνδρόμου, οι μηχανισμοί παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστοι. Πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της ICUaW (εικ. 1), σημαντικότεροι από τους οποίους είναι οι εξής:

4.1. Ακίνητοποίηση

Μολοντί ο κλινοστατισμός αποτελεί απαραίτητο τμήμα



Εικόνα 1. Αιτιοπαθογένεια της ICUaW (intensive care acquired weakness). Η αιτιοπαθογένεια της ICUaW είναι πολυπαραγοντική, χαρακτηριζόμενη από διαταραχές στη μικροκυκλοφορία, μεταβολικές και ηλεκτρικές διαταραχές, καθώς και βιοενεργειακή ανεπάρκεια. Η συμμετοχή των παραγόντων αυτών στην αιτιοπαθογένεια της νόσου μπορεί να είναι ανεξάρτητη, συγχρονισμένη ή και συνεργική. SIRS: Systemic inflammatory response syndrome, ROS: Reactive oxygen species.

της νοσηλείας στη ΜΕΘ, η παρατεταμένη ακινησία πέραν των 24–48 ωρών συνδέεται με πολλές και επιβλαβείς επιπτώσεις.^{7,8} Η παρατεταμένη ακινητοποίηση οδηγεί σε σοβαρή μείωση της σύνθεσης μυϊκών πρωτεϊνών, αύξηση του μυϊκού καταβολισμού, καθώς και ελάττωση της μυϊκής μάζας, ιδιαίτερα στα κάτω άκρα.²³ Οι εν λόγω μεταβολές εκδηλώνονται ως μείωση του εμβαδού διατομής των μυών και ελάττωση της συσταλτικότητας. Ο μυϊκός ιστός είναι ένα εξαιρετικά εύπλαστο όργανο, η αποδόμηση και αναδόμηση του οποίου βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία με τις ασκούμενες μηχανικές επιδράσεις και τις ανάγκες του οργανισμού.²⁴ Η ακινητοποίηση είναι μια παθολογική κατάσταση για τον μυ, η οποία ενεργοποιεί άμεσα καταβολικές διεργασίες. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι μυϊκή

ατροφία αναπτύσσεται μέσα στις πρώτες ώρες ακινησίας, με αποτέλεσμα την απώλεια 4–5% της μυϊκής ισχύος για κάθε εβδομάδα ακινησίας.²⁵

Η κατάκλιση αυξάνει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την περαιτέρω μυϊκή πρωτεόλυση, με μια καθαρή απώλεια μυϊκής πρωτεΐνης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μυϊκή αδυναμία.²⁶ Η καταβολική απώλεια μυϊκής πρωτεΐνης μπορεί να ανέρχεται έως και 2% ανά ημέρα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.²⁷

Βραχυπρόθεσμα, η ακινησία προκαλεί προβλήματα στη μικροκυκλοφορία και αυξάνει την αντοχή στην ινσουλίνη,²⁸ η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νευρομυϊκή βλάβη.

4.2. Διαταραχές στη μικροκυκλοφορία

Κατά τη σήψη διαταράσσεται η μικροκυκλοφορία και προκαλείται υποάρδευση και δυσλειτουργία των οργάνων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα προστατεύονται μέσω της αυτορρύθμισης, απελευθερώνοντας μονοξειδίο του αζώτου, το οποίο προκαλεί αγγειοδιαστολή.²⁹ Τα αγγεία των περιφερικών νεύρων δεν διαθέτουν αυτορρύθμιση, γεγονός που καθιστά τα περιφερικά νεύρα ευάλωτα στην υποξία λόγω μιτοχονδριακής βλάβης.^{29,30} Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται κατά τη σήψη αυξάνουν τη διαπερατότητα της μικροκυκλοφορίας. Οι ιστοί του σώματος διηθούνται από εξαγγειούμενα κύτταρα φλεγμονής και εξίδρωση πλάσματος, με αποτέλεσμα οίδημα. Το ενδοεπίθηριο οίδημα μπορεί να είναι υπεύθυνο για τον αξονικό εκφυλισμό.³¹

4.3. Κυτταροκίνες που προκαλούν φλεγμονή, απενεργοποίηση διαύλων νατρίου και αύξηση της καλπαΐνης

Ο παθογενετικός ρόλος των κυτταροκινών έχει αποδειχθεί, αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Η ισχύουσα άποψη σήμερα είναι ότι οι κυτταροκίνες και οι ελεύθερες ρίζες που σχετίζονται με το SIRS επηρεάζουν αρνητικά τη μικροκυκλοφορία και τους μυς, προκαλώντας νευρωνική υποξία, αξονικό εκφυλισμό και μυϊκή βλάβη. Στην ICUaW, υπάρχουν ενδείξεις ότι μικρός αριθμός ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες διηθούν τους σκελετικούς μυς.¹⁵ Η ανοσοϊστοπαθολογία των βιοψιών των ασθενών με ICUaW αποκάλυψε μακροφάγα και βοηθητικά Τ-κύτταρα, τοπική παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α), καθώς και τη φλεγμονώδη κυτταροκίνη ιντερλευκίνη 1β.³² Αυτό δείχνει ότι η τοπική ισορροπία της δραστηριότητας των λευκοκυττάρων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της μυϊκής αδυναμίας.

Κατά τη διάρκεια του SIRS αυξάνεται ο ρυθμός των ενεργών στοιχείων οξυγόνου που παράγονται από τους μυς. Τα εν λόγω οξειδωτικά μέσα μειώνουν την ευαισθησία των μυϊκών ινών στο ασβέστιο και παραβλάπτουν δομικά διάφορα συστατικά του συστήματος ερεθισμού-σύσπασης. Η οξείδωση των πρωτεϊνών των σκελετικών μυών εμφανίζεται πρώιμα κατά τη σήψη και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της μυϊκής αδυναμίας.³¹

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί είναι η απενεργοποίηση των διαύλων νατρίου. Οι Rich et al³³ έδειξαν, σε ένα μοντέλο ζώου, αλλαγές στην αγωγιμότητα του νατρίου των σκελετικών μυών, οι οποίες εμποδίζουν την εκπόλωση και προκαλούν αδυναμία. Η ακριβής αιτία της αλλαγής της αγωγιμότητας του νατρίου είναι άγνωστη,

αλλά έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί: (α) Μπορεί να απενεργοποιούνται οι δίαυλοι νατρίου των σκελετικών μυών από τον TNF-α,³⁴ ή (β) μπορεί να υπάρχει αλλαγή στη γονιδιακή έκφραση των διαύλων νατρίου ή τροποποίηση των διαύλων νατρίου.³⁵

Ο καταβολισμός της μυοσίνης και των πρωτεϊνών των μεμβρανών προκαλείται από την αυξημένη πρωτεόλυση μέσω της καλπαΐνης, μιας πρωτεάσης που ενεργοποιείται με το ασβέστιο. Η καλπαΐνη αποτελεί σημαντικό πρωτεολυτικό ένζυμο των σκελετικών μυών. Η παραγωγή και η συντήρηση της μυϊκής μάζας εξαρτώνται από την ισορροπία μεταξύ αναβολισμού και καταβολισμού της πρωτεΐνης. Ο καταβολισμός αυξάνεται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως η καχεξία, η σήψη, τα τοξικά φάρμακα για τους μυς και η κατάκλιση. Η καλπαΐνη ρυθμίζει τον κύκλο παραγωγής των μυϊκών πρωτεϊνών και υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης δραστηριότητας της καλπαΐνης στους σκελετικούς μυς ασθενών με ICUaW.³⁶

4.4. Τοξική δράση φαρμάκων και τοξινών

Σε μια μελέτη έχει καταγραφεί η πιθανή τοξική δράση ορισμένων ενδοτοξινών στους μυς και στα νεύρα.³⁷ Η παρουσία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας, αποτέλεσμα της πρώτης, οδηγεί σε σημαντική διαταραχή του αγγειακού φραγμού και είσοδο των τοξινών στον διάμεσο ιστό.

Η συστηματική χρήση φαρμακευτικών προϊόντων στη ΜΕΘ, όπως τα κορτικοειδή, οι αμινογλυκοσίδες και οι αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης, έχουν επίσης τοξική δράση στον μυ και στα νεύρα, ενώ έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της ICUaW.^{6,13,19}

5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της ICUaW, όπως η βαρύτητα της νόσου, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση και η παρατεταμένη και βαθιά καταστολή. Οι πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε μια σειρά αμφιλεγόμενων παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, η χρήση κορτικοστεροειδών, νευρομυϊκών αποκλειστών, καθώς και η υπεργλυκαιμία.

Η βαρύτητα της νόσου έχει συσχετιστεί με την ICUaW.^{1,11,19} Πολλές έρευνες έδειξαν ότι η ICUaW σχετίζεται με την επιδείνωση μιας σοβαρής ασθένειας, όπως αυτή αξιολογείται με τη βαθμολογία βαρύτητας APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II score) ή τη βαθμολογία βαρύτητας SOFA (sequential organ failure assessment, SOFA score). Γενικά, οι έρευνες δείχνουν ότι όσο

πιο βαριά είναι ο ασθενής κατά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος να εμφανίσει ICUaW.^{13,15,19}

Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη στενή σχέση μεταξύ της ICUaW, του SIRS και της σήψης.^{13,38,39} Υπάρχει ηλεκτροφυσιολογική ένδειξη της ICUaW 2–3 ημέρες μετά τη διάγνωση σήψης.⁴⁰ Στην ICUaW εμπλέκονται οι ίδιοι μηχανισμοί φλεγμονής, θρόμβωσης, οξειδωτικού τραύματος και απόπτωσης; Μια πρόταση είναι ότι η αρχική νευρομυϊκή δυσλειτουργία στο SIRS και στη σήψη σχετίζεται με υπόταση και μειωμένη ροή αίματος.¹⁵ Οι μετέπειτα επιδράσεις φαίνονται ανεξάρτητες από τις αιμοδυναμικές αλλαγές και συνδέονται με παθοφυσιολογικές διαδικασίες που περιλαμβάνουν τη δράση σηπτικών διαμεσολαβητών, όπως οι προσταγλανδίνες, οι κυτταροκίνες και το μονοξειδίο του αζώτου. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Nanas et al¹⁹ διατυπώθηκε ότι η Gram-βακτηριαίμια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ICUaW.

Μολονότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ του SIRS, της σήψης και της ICUaW, δεν αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την εκδήλωση της ICUaW. Ασθενείς που δεν έχουν SIRS ή σήψη μπορεί να εκδηλώσουν ICUaW.³⁸

Το SIRS σε συνδυασμό με την ακινησία έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην απώλεια μυϊκού ιστού απ' ό,τι η ακινητοποίηση μόνο. Κατακεκλιμένοι σηπτικοί ασθενείς εμφανίζουν σημαντική μείωση στη σύνθεση μυϊκών πρωτεϊνών, αυξημένη απέκκριση αζώτου (υποδηλώνει αυξημένο καταβολισμό των μυών) και μείωση της μυϊκής μάζας κυρίως των κάτω άκρων.²³

Ο ρόλος της ηλικίας και του φύλου στην εμφάνιση της ICUaW έχει δώσει έως τώρα αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η μεγαλύτερη ηλικία σε μια μελέτη¹³ σχετίστηκε με την εμφάνιση της ICUaW, ενώ σε μια άλλη μελέτη⁶ φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο.

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη,¹³ το γυναικείο φύλο αναφέρθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ICUaW. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη¹⁹ βρέθηκε το ανδρικό φύλο ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.

Στις μέχρι τώρα μελέτες υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με τη συσχέτιση των κορτικοστεροειδών με την εμφάνιση της ICUaW. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει συσχέτιση της χρήσης κορτικοστεροειδών με σημαντική μυϊκή ατροφία,⁴¹ ενώ ένας άλλος αριθμός μελετών δεν έχει επιβεβαιώσει συσχέτιση μεταξύ κορτικοστεροειδών και ICUaW.^{6,19,38} Σε μια *post hoc* ανάλυση μιας τυχαioποιημένης μελέτης με ομάδα ελέγχου, αξιολογήθηκε η χρήση της μεθυλπρεδνιζολόνης σε ασθενείς με ARDS (acute respiratory distress syndrome, σύνδρομο

οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας). Στην εν λόγω μελέτη, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ICUaW ανήκαν στην ομάδα χρήσης κορτικοστεροειδών.²⁰ Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς σε μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 7 ημέρες, στους οποίους χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή, παρουσίασαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ICUaW, χωρίς όμως να υπάρχει κάποια συσχέτιση με τη δόση ή τη διάρκεια χρήσης των κορτικοστεροειδών.¹³

Το μέγεθος του δείγματος στις περισσότερες μελέτες ήταν μικρό (2–27 ασθενείς) και υπήρχαν αναξιόπιστες αναφορές σχετικά με τη δόση και τη διάρκεια της χορήγησης κορτικοστεροειδών, καθώς και τη δραστηριότητα ή τη φυσική κατάσταση πριν από την εμφάνιση της νόσου. Μια μελέτη έδειξε μείωση των ποσοστών εμφάνισης της ICUaW σε ασθενείς στους οποίους ακολουθήθηκε εντατική θεραπεία με ινσουλίνη και οι οποίοι λάμβαναν κορτικοστεροειδή.⁶

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της ICUaW είναι η χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών. Σύμφωνα με δύο μελέτες, η χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ICUaW.^{5,6} Παρ' όλα αυτά, οι δόσεις και η διάρκεια της καταστολής στις σχετικές μελέτες ήταν αρκετά μεγαλύτερες από αυτές της τρέχουσας κλινικής πράξης, γεγονός το οποίο επηρεάζει την αξιοπιστία του αποτελέσματος. Σε άλλες μεγάλες προοπτικές μελέτες δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της χρήσης νευρομυϊκών αποκλειστών και της ICUaW.^{19,20} Σε μια πρόσφατη τυχαioποιημένη κλινική μελέτη ασθενών με σοβαρό ARDS έγινε επί 48 ώρες χρήση του νευρομυϊκού αποκλειστή σιζατρακούριο (cisatracurium) στην ομάδα παρέμβασης έναντι ενός εικονικού φαρμάκου (placebo) στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης της ICUaW κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων.⁸ Ωστόσο, η αξιολόγηση της μυϊκής ισχύος σε αυτή τη μελέτη πραγματοποιήθηκε με την MRC μυϊκής ισχύος, η οποία αποτελεί μια κλίμακα κλινικής αξιολόγησης της συνολικής μυϊκής ισχύος χωρίς να είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση αδυναμίας σε μεμονωμένες μυϊκές ομάδες.

Η υπεργλυκαιμία ενδέχεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της ICUaW. Τα αποτελέσματα μιας *post hoc* ανάλυσης δύο μεγάλων τυχαioποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου, στις οποίες εφαρμόστηκε γλυκαιμικός έλεγχος με εντατική χρήση ινσουλίνης, έδειξαν σημαντικές μειώσεις στην εμφάνιση της ICUaW.^{6,42}

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι το ποσοστό θνησιμότητας είναι σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα ασθενών στους

οποίους δεν έγινε αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος (γλυκόζη ορού ≤ 180 mg/dL) έναντι εκείνων στους οποίους διενεργήθηκε αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος με εντατική χρήση ινσουλίνης, με τον κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας να είναι σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου.^{43,44} Επίσης, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, τόσο στις ημέρες μηχανικού αερισμού όσο και στις ημέρες νοσηλείας.⁴⁴

Τέλος, η παρεντερική διατροφή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ICUaW, σύμφωνα με μια μελέτη.⁵ Ωστόσο, η εν λόγω σχέση δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους ερευνητές.¹⁹

Συμπερασματικά, μετά από χρόνια μελετών, αδιαμφισβήτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ICUaW αποτελούν η βαρύτητα της νόσου, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση και η σήψη, η Gram-βακτηριαμία, καθώς και η παρατεταμένη καταστολή και κατάκλιση.

Η ηλικία, το φύλο, η χρήση κορτικοστεροειδών ή νευρομυϊκών αποκλειστών, η υπεργλυκαιμία, καθώς και η παρεντερική σίτιση, σε κάποιες μελέτες φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου, ενώ σε άλλες υπάρχει διαφωνία όσον αφορά στη σημαντικότητά τους σχετικά με την εμφάνιση της νόσου (πίν. 1).

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

6.1. Φυσική εξέταση

Η υποψία της παρουσίας ICUaW τίθεται όταν μετά από έντονο ερεθισμό των άκρων οι κινήσεις τους είναι αδύναμες, παρά τους έντονους μορφασμούς στο πρόσωπο. Η εξέταση των εγκεφαλικών συζυγιών δεν έχει ιδιαίτερο ενδιαφέ-

ρον. Υπάρχει αμφίπλευρη και συμμετρική παράλυση των άκρων. Η συγκεκριμένη παράλυση είναι μια διαταραχή του κατώτερου κινητικού νευρώνα κατά την οποία ο μυς έχει μειωμένο ή καθόλου τόνο και συνοδεύεται από μειωμένα ή καταργημένα τενόντια αντανακλαστικά. Η πλειονότητα των ασθενών με ICUaW παρουσιάζουν απώλεια των τενόντιων αντανακλαστικών. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό εύρημα της φυσικής εξέτασης. Όταν κατά την αξιολόγηση των τενόντιων αντανακλαστικών βρεθεί ότι είναι ανύπαρκτα, η απώλειά τους αποδίδεται συνήθως στην καταστολή και στα αναλγητικά. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι τα συγκεκριμένα φάρμακα επηρεάζουν τα τενόντια αντανακλαστικά.⁴⁵⁻⁴⁸

Η κλινική εξέταση της μυϊκής ισχύος επιτελείται συνήθως και με τη χρήση της MRC μυϊκής ισχύος (Medical Research Council scale for muscle strength). Η MRC αξιολογεί τρεις μυϊκές ομάδες στα άνω άκρα και τρεις ομάδες στα κάτω άκρα. Ο βαθμός για κάθε μυϊκή ομάδα κυμαίνεται από 0 (παράλυση) έως 5 (κανονική μυϊκή ισχύς) και ο συνολικός βαθμός κυμαίνεται από 0-60. Συνολική βαθμολογία της MRC <48 μπορεί να δηλώνει την ύπαρξη ICUaW.^{13,47}

Η κλίμακα MRC μυϊκής ισχύος παρουσιάζει εξαιρετική επαναληψιμότητα και αξιοπιστία στην αξιολόγηση της μυϊκής ισχύος, τόσο ασθενών μέσα στη ΜΕΘ όσο και μετά την έξοδό τους από αυτή, καθώς και ασθενών που δεν νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ.⁴⁸⁻⁵¹

Από την άλλη πλευρά, η εν λόγω μέθοδος κλινικής εξέτασης απαιτεί απόλυτη συνεργασία του ασθενούς, καθώς και το μέγιστο της προσπάθειάς του. Κάτι τέτοιο όμως περιορίζεται από την καταστολή, το παραλήρημα και το κώμα.^{48,49} Επίσης, το αποτέλεσμα της MRC μπορεί να επηρεάζεται από τη διαφορετική θέση στην οποία ενδέχεται να βρίσκεται τοποθετημένος ο ασθενής και από περιορισμούς κίνησης των άκρων οφειλόμενων στον πόνο, στις πιθανές συσκευές ακινητοποίησης, καθώς και στην ενδεχόμενη ύπαρξη επίδεσης κάποιου άκρου.

Ένας άλλος τρόπος αξιολόγησης της δύναμης και της ισχύος είναι η δυναμομέτρηση χειρός. Ελάχιστα στοιχεία υπάρχουν για την εφαρμογή των δυναμομετρήσεων στη διάγνωση της ICUaW. Σε μια μελέτη παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές στη δυναμομέτρηση χειρός ασθενών με ICUaW σε σχέση με αυτούς χωρίς διάγνωση ICUaW.⁵² Παρατηρήθηκε ακόμη ότι τιμές 11 kg και 7 kg για τους άρρενες και τους θήλειες ασθενείς, αντίστοιχα, θα μπορούσαν να αποτελέσουν τιμές αναφοράς για τη διάγνωση της ICUaW. Η δύναμη της άκρας χειρός αποτέλεσε επίσης ανεξάρτητο παράγοντα της θνητότητας. Άλλα δεδομένα έχουν δείξει ότι η αξιολόγηση της δύναμης στη ΜΕΘ με φορητά δυναμόμετρα παρουσιάζει σημαντική επαναληψιμότητα.⁵³ Όμως, και

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ICUaW.

Βαρύτητα της νόσου ^{1,11,19}
SIRS+σήψη ^{13,38,39}
Ακινητοποίηση ^{3,7}
Gram-βακτηριαμία ¹⁹
*Φύλο ^{13,19}
*Αποκλειστές νευρομυϊκής σύναψης ^{5,6}
*Κορτικοστεροειδή ^{1,13,20}
*Αμινογλυκοσίδες ¹⁹
*Υπεργλυκαιμία ^{6,42}
*Παρεντερική ⁵

Με αστερίσκο σημαίνονται οι αμφισβητούμενοι παράγοντες κινδύνου
ICUaW: Intensive care unit acquired weakness, SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

αυτός ο τρόπος αξιολόγησης καθώς και η MRC απαιτούν συνεργασία του ασθενούς, στοιχείο το οποίο περιορίζεται λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.

6.2. Ηλεκτροφυσιολογική διάγνωση

Η ηλεκτροφυσιολογική διάγνωση είναι μια μέθοδος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση της ICUaW και τον αποκλεισμό άλλων νευρομυϊκών παθήσεων. Περιλαμβάνει εξέταση νεύρων στα άνω και στα κάτω άκρα, καθώς και ηλεκτρομυογράφημα με βελόνα. Τα τυπικά ευρήματα που μπορεί να παρατηρηθούν είναι μείωση των δυναμικών σε κινητικά ή αισθητικά νεύρα κατά τον ερεθισμό τους, ενώ διατηρείται φυσιολογική η ταχύτητα αγωγής.^{5,13,48}

Οι εν λόγω ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές μπορεί να ανιχνευτούν έγκαιρα, 24–48 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.²⁰ Η ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν ακόμη ο ασθενής της ΜΕΘ είναι σε θέση να συνεργαστεί πλήρως. Επομένως, προσφέρει το πλεονέκτημα της διάγνωσης πιο έγκαιρα σε σχέση με την MRC.

Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε ασθενείς που βρίσκονται στη ΜΕΘ είναι δύσκολο να εφαρμοστούν και να ερμηνευτούν για διάφορους λόγους: Οι σωστές καταγραφές και μετρήσεις των δυναμικών εμποδίζονται από την παρουσία οίδηματος. Το οίδημα αυξάνει την απόσταση μεταξύ του νεύρου και του καταγραφικού ηλεκτροδίου, και έτσι υπάρχει απώλεια του εύρους. Η ηλεκτροφυσιολογική διάγνωση απαιτεί επίσης κάποιο βαθμό εκούσιας μυϊκής σύσπασης, γεγονός το οποίο μπορεί να μην είναι δυνατό σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση. Επί πλέον, οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες είναι δύσκολο να διενεργηθούν στη «θορυβώδη» ΜΕΘ, επειδή οι ηλεκτρονικές συσκευές και οι κάμερες παρακολούθησης (monitors) της ΜΕΘ μπορεί να δημιουργήσουν παράσιτα.^{20,48}

Επίσης, μπορεί να διενεργηθεί ηλεκτρομυογράφημα ως μέρος της διαγνωστικής διαδικασίας για ICUaW. Τα ευρήματα του ηλεκτρομυογραφήματος που συνδέονται με την ICUaW είναι οι αυθόρμητες ρυθμικές εκκενώσεις των μυϊκών ινών, εύρημα το οποίο ονομάζεται δυναμικά ινιδισμού, και τα θετικά οξεία κύματα στους μύς των άνω και κάτω άκρων, τους μεσοπλευρίους μύς και το διάφραγμα.³⁸ Το ηλεκτρομυογράφημα με βελόνα έχει ειδικότητα 94,4% και ευαισθησία 44,4%.³⁸

6.3. Βιοψία

Η βιοψία μυός αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» για τη διάγνωση της μυοπάθειας του βαρέως πάσχοντα. Ωστόσο, είναι

παρεμβατική και επιφυλάσσεται όταν απαιτείται η ακριβής διάγνωση της μυοπάθειας του βαρέως πάσχοντα.^{47,48} Υλικό μπορεί να ληφθεί από διάφορες θέσεις είτε με ανοικτή βιοψία, είτε διά βελόνης. Τα ευρήματα κυμαίνονται από ελάχιστες εκφυλιστικές αλλοιώσεις μέχρι εστιακή νέκρωση του μυϊκού ιστού παρουσία κενотоπίων με ταυτόχρονη αναγεννητική δραστηριότητα κατά τόπους.^{13,15,54} Σε υλικό από βιοψία περιφερικού νεύρου στους ασθενείς με ICUaW διαπιστώνεται οξεία αξονική αισθητοκινητική νευροπάθεια με παράλληλο αξονικό εκφυλισμό των αισθητικών και των κινητικών νεύρων, συνήθως χωρίς την παρουσία σημαντικής φλεγμονής ή απομυελίνωσης.⁵⁵

Ωστόσο, ο ρόλος της βιοψίας μυός (και των νεύρων) στην κλινική πράξη είναι αμφιλεγόμενος. Σαφείς ενδείξεις για τη χρήση της βιοψίας μυός στον καθορισμό της ICUaW δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η προγνωστική αξία των ιστολογικών ευρημάτων παραμένει ελάχιστα μελετημένη. Η συμμετοχή της βιοψίας μυός σε έναν ολοκληρωμένο διαγνωστικό αλγόριθμο χρήζει μεγαλύτερης συζήτησης και διερεύνησης.

6.4. Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις: Βιοδείκτες και μέθοδοι απεικόνισης

Αύξηση της κρεατίνης στον ορό (CK) έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ICUaW,^{56–58} με σημαντικές αυξήσεις να σημειώνονται στη νεκρωτική μυοπάθεια.^{58,59} Ωστόσο, η ευαισθησία και η ειδικότητα της CK στη διάγνωση της ICUaW δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Σε μια σειρά ασθενών υπό μηχανικό αερισμό μετά από οξεία παρόξυνση άσθματος, το 76% των ασθενών παρουσίασαν αυξημένη CK (μέση τιμή 1.575 U/L, εύρος: 66–7.430), με μέση τιμή χρονικής αξιολόγησης τις 3,6 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

Τα σχετικά ευρήματα όμως δεν επιβεβαιώθηκαν από τον ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο, ενώ μυϊκή αδυναμία ανιχνεύτηκε σε λιγότερο από τους μισούς ασθενείς μετά από κλινική εξέταση.⁶⁰ Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης ασθενών, με παραμονή στη ΜΕΘ για >7 ημέρες, σχεδόν οι μισοί παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα CK, με την τιμή κορυφής όμως να είναι σημαντικά χαμηλότερη (200 U/L, 17–666). Σε μια πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη ασθενών που αφυπνίστηκαν μετά από 7 ημέρες μηχανικού αερισμού, οι μέγιστες τιμές CK ήταν ελαφρώς αυξημένες, αλλά όχι σημαντικά διαφορετικές σε ασθενείς με και χωρίς ICUaW.¹³

Εξ αιτίας της μεγάλης μείωσης της μυϊκής μάζας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η χρήση των υπερήχων στην απεικόνιση του πάχους των μυών, καθώς και για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη μυϊκή μάζα, φαίνεται ενδιαφέρουσα και πολλά υποσχόμενη.⁶¹ Βέβαια, η αξιολόγηση

με τους υπερήχους της μυϊκής μάζας σε αυτόν τον πληθυσμό μπορεί να επηρεάζεται από την ταυτόχρονη ύπαρξη οιδημάτων. Χρονοεξαρτώμενη μείωση του μυϊκού πάχους επιβεβαιώθηκε και σε πιο πρόσφατες μελέτες, τόσο στον τετρακέφαλο μηριαίο⁶² όσο και στον βραχίονα.⁶¹

Αν και τα εν λόγω αποτελέσματα είναι σημαντικά, η σχέση των αλλαγών στο πάχος των μυών που παρατηρείται με τους υπερήχους, την κλινική εκτίμηση ή τις ηλεκτροφυσιολογικές αξιολογήσεις της ICUaW, δεν έχουν ακόμη οριοθετηθεί.

7. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ INTENSIVE CARE UNIT-ACQUIRED WEAKNESS

Τα αρνητικά αποτελέσματα της ICUaW είναι πολλά και σοβαρά. Επηρεάζουν τον επιζήσαντα από τη ΜΕΘ τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

Μια από τις σημαντικότερες επιπτώσεις της ICUaW αποτελεί η παράταση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διατυπώθηκε η άποψη ότι η ICUaW συνδέεται με παρατεταμένο μηχανικό αερισμό, καθώς και με μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής τόσο στη ΜΕΘ όσο και στο νοσοκομείο μετά την έξοδο από αυτή.¹⁸ Η σημασία της παράτασης στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού φαίνεται και σε μια άλλη μελέτη 64 ασθενών σε σήψη (34 με CIP). Στην εν λόγω μελέτη, η παρουσία της ICUaW αποτέλεσε τον μόνο σημαντικό προγνωστικό δείκτη αποτυχίας απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό (odds ratio [OR]: 15,4, 95% CI: 4,6–2,3).¹⁶ Μια άλλη βασική επίκτητη διαταραχή η οποία σχετίζεται με την παρουσία της ICUaW είναι και η δυσφαγία. Το ποσοστό εμφάνισής της σε βαρέως πάσχοντες κυμαίνεται από 3–62% και μπορεί να σχετίζεται με πληθώρα παραγόντων, όπως είναι η διαδικασία διασωλήνωσης και αποσωλήνωσης, η μυϊκή αδυναμία της ΜΕΘ και η χρήση κατασταλτικών.⁶³ Ο ασθενής με συμπτώματα δυσφαγίας παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης και εμφάνισης των επιπλοκών που τη συνοδεύουν.

Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση της ICUaW με αυξημένη θνησιμότητα τόσο στη ΜΕΘ όσο και στο νοσοκομείο.^{5,18,64} Σε μια πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι το ποσοστό των θανάτων στους ασθενείς με ICUaW ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με εκείνους χωρίς ICUaW (85% έναντι 58%, $p=0,02$) και ότι η παρουσία της ICUaW είχε μεγαλύτερη συσχέτιση τόσο με τη θνησιμότητα στη ΜΕΘ (OR: 7,99, 95% CI: 0,99–64,29) όσο και με τη νοσοκομειακή θνησιμότητα (OR: 2,02, 95% CI: 1,03–8,03).⁶⁴

Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με ICUaW οδηγείται σε κέντρα αποκατά-

στασης προκειμένου να επανέλθει σταδιακά στην προ-ΜΕΘ λειτουργική του κατάσταση.⁶⁵ Οι ασθενείς με ICUaW μπορεί να παρουσιάσουν σημαντική και παρατεταμένη μυϊκή αδυναμία, μειωμένη λειτουργικότητα και κακή ποιότητα ζωής, όπως έχει διατυπωθεί σε έναν αριθμό μελετών.^{1,2,13,47,66,67} Οι συγκεκριμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν τόσο κλινικές όσο και ηλεκτροφυσιολογικές αλλοιώσεις έως και 12 μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, με κάποιους από αυτούς να παρουσιάζουν σοβαρή αδυναμία ακόμη και παράλυση.⁴⁷ Σε μια μελέτη παρακολούθησης 109 ασθενών με ARDS μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ αναφέρθηκε μειωμένη λειτουργικότητα οφειλόμενη στην απώλεια μυϊκής μάζας. Επίσης, διαπιστώθηκε σημαντική μυϊκή αδυναμία και κόπωση μέχρι και 5 έτη μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ. Χαρακτηριστικό είναι ότι οι εν λόγω ασθενείς απώλεσαν το 18% του αρχικού σωματικού τους βάρους.² Οι σχετικοί περιορισμοί στη λειτουργικότητα συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση της ποιότητας ζωής των εν λόγω ασθενών μέχρι και 5 έτη μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.^{1,2,66}

8. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Προς το παρόν, έχουν προταθεί λίγες αποτελεσματικές μέθοδοι πρόληψης της ICUaW¹⁸ και καμιά μέθοδος θεραπείας.

Η ελαχιστοποίηση της έκθεσης των ασθενών σε κορτικοστεροειδή και σε νευρομυϊκούς αποκλειστές, καθώς και ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, όταν αυτό είναι εφικτό, μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμα όπλα στην πρόληψη της ICUaW. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με τη συμμετοχή αυτών των παραγόντων στην εξέλιξη της νόσου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω στους παράγοντες κινδύνου, είναι αντιφατικά. Επίσης, παρά την έλλειψη μέχρι τώρα ισχυρών στοιχείων, η διατήρηση ηλεκτρολυτικής ομοιόστασης (π.χ. φωσφόρος, μαγνήσιο), καθώς και η σωστή θρέψη μπορεί να αποτελέσουν προληπτικά μέτρα κατά της νόσου.⁶⁸

Η σημαντικότερη έως σήμερα θεραπευτική επιλογή η οποία έχει μελετηθεί την τελευταία δεκαετία για την πρόληψη και τη θεραπεία της ICUaW είναι η πρώιμη αποκατάσταση και η κινητοποίηση των ασθενών στη ΜΕΘ. Η έγκαιρη κινητοποίηση των ασθενών με παθητικές ή ενεργητικές ασκήσεις στο κρεβάτι, κάθισμα στην άκρη του κρεβατιού, ορθόσταση και βάδιση, παράλληλα με τη θεραπευτική υποστήριξη, μπορεί να μειώσει τη μυϊκή ατροφία και να οδηγήσει σε βελτίωση της αντοχής, καθώς και της λειτουργικότητας.^{69–72} Επί πλέον, η κινητοποίηση και η άσκηση μπορεί να μειώσουν το οξειδωτικό stress και τη φλεγμονή, να εμποδίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και να βελτιώσουν τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία.²⁸

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η πρώιμη και προοδευτική αποκατάσταση μειώνει τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα τη νοσηρότητα σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως τα άτομα με πνευμονία της κοινότητας,⁶⁸ ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη,⁷³ εγκεφαλικό επεισόδιο,⁷⁴ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁷⁵ και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.⁷⁶

Υπάρχει μόνο μία μελέτη ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε αναπνευστική ΜΕΘ μετά από επεισόδιο χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, στην ομάδα εντατικής αναπνευστικής αποκατάστασης (60 ασθενείς) και στην ομάδα ελέγχου, στην οποία εφαρμόστηκε η συνήθης ακολουθούμενη θεραπευτική τακτική (20 ασθενείς). Η ομάδα παρέμβασης άρχισε ασκήσεις το πρώτο 24ωρο εισαγωγής στη ΜΕΘ. Οι ασκήσεις επαναλαμβάνονταν δύο φορές την ημέρα, διαρκούσαν 30–45 min και επικεντρώθηκαν στα κάτω άκρα, με στόχο τη βάρδιση καθώς και την ενίσχυση των αναπνευστικών μυών. Στην ομάδα ελέγχου δεν εφαρμόστηκαν με την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ οι ασκήσεις των κάτω άκρων, καθώς και οι ασκήσεις ενδυνάμωσης των αναπνευστικών μυών που εκτελέστηκαν στην ομάδα παρέμβασης. Παρ'όλο που δεν υπήρχε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε σχέση με την ανάκτηση της ικανότητας βάρδισης (87% έναντι 70%, $p=0,09$), η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη δοκιμασία βάρδισης 6 min και αξιοσημείωτη επίδοση στη μέγιστη εισπνευστική πίεση και στις βαθμολογίες δύσπνοιας.⁶⁹

Πρόσφατα, μελέτες έχουν δείξει ότι η έγκαιρη κινητοποίηση, σε συνδυασμό με τη βάρδιση, σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό είναι ασφαλής και εφικτή, ακόμη και όταν επιτελείται εντός 24–72 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ.^{70–72} Σε μια πρόσφατη μελέτη 103 ασθενών υπό μηχανικό αερισμό, στην οποία εφαρμόστηκαν δύο καθημερινές συνεδρίες φυσικοθεραπείας εντός του πρώτου 24ώρου εισαγωγής στη ΜΕΘ, με διάρκεια τουλάχιστον 30 min, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (69%) ήταν σε θέση να περπατά για >30 m μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ, με την παρουσία ανεπιθύμητων συμβάντων να είναι σπάνια (<1% όλων των δραστηριοτήτων).⁷⁰ Σε μια παρόμοια μελέτη 104 μηχανικά αεριζόμενων ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε πρώιμη κινητοποίηση, το 88% των ασθενών ήταν σε θέση να περπατήσουν >60 m πριν από την έξοδό τους από τη ΜΕΘ.⁷¹

Σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη 330 μηχανικά αεριζόμενων ασθενών εφαρμόστηκε ένα πρωτόκολλο κινητοποίησης από μια διεπιστημονική ομάδα (νοσηλεύτης ΜΕΘ, βοηθός νοσηλεύτη, φυσικοθεραπευτής). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρώιμη κινητοποίηση συσχετίζεται με μικρότε-

ρη παραμονή στο κρεβάτι (5 έναντι 11,3 ημερών, $p<0,001$).⁷⁰ Επί πλέον, οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε το εν λόγω πρόγραμμα πρώιμης κινητοποίησης παρουσίασαν μείωση των ημερών παραμονής στη ΜΕΘ (5,5 έναντι 6,9 ημερών, $p=0,025$) και στο νοσοκομείο (11,2 έναντι 14,5 ημερών, $p=0,006$). Επίσης, παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης τόσο της διάρκειας παραμονής σε μηχανικό αερισμό (8,8 έναντι 10,2 ημερών, $p=0,163$) όσο και της νοσοκομειακής θνητότητας (12% έναντι 18%, $p=0,125$), χωρίς σημαντική αύξηση του κόστους, παρά την πρόσθετη δαπάνη της όλης παρέμβασης (μέσο κόστος ανά ασθενή: 41,142 \$ έναντι 44,302 \$, $p=0,262$).

Η πρώιμη κινητοποίηση συσχετίστηκε επίσης και με μειωμένη πιθανότητα εκ νέου εισαγωγής στο νοσοκομείο, εντός του πρώτου έτους από την έξοδο από τη ΜΕΘ.⁷⁰

Επίσης, ο συνδυασμός πρώιμης κινητοποίησης και περιοδικής διακοπής της καταστολής μπορεί να έχει συνεργική ωφέλεια.⁷⁷ Συγκεκριμένα, σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 104 ασθενών υπό μηχανικό αερισμό εφαρμόστηκε πρώιμη κινητοποίηση σε συνδυασμό με καθημερινή διακοπή της καταστολής, έναντι μόνο καθημερινής διακοπής της καταστολής.⁷¹ Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης παρουσίασαν μικρότερη διάρκεια του παραληρήματος (delirium) της ΜΕΘ (διάμεση τιμή 2 έναντι 4 ημερών, $p=0,02$) και περισσότερες ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού (24 έναντι 21 ημερών, $p=0,05$). Τέλος, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης επέστρεψε σε ανεξάρτητη λειτουργική κατάσταση μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο (59% έναντι 35%, $p=0,02$). Χαρακτηριστικό είναι ότι στις 498 θεραπευτικές συνεδρίες παρουσιάστηκε μόνο ένα ανεπιθύμητο γεγονός.

Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα, μόνο στο 25% των ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ εφαρμόζεται πρώιμη κινητοποίηση.⁷⁸ Υπάρχουν μια σειρά εμποδίων στην εφαρμογή της πρώιμης κινητοποίησης. Τέτοια είναι το delirium της ΜΕΘ, η αιμοδυναμική αστάθεια, η δυσφορία και η μη συνεργασία του προσωπικού, η έλλειψη ευαισθητοποίησης σχετικά με τη σημασία της πρώιμης κινητοποίησης και η έλλειψη εγκαταστάσεων, προσωπικού και εξοπλισμού.⁷⁸ Η αντιμετώπιση των σχετικών εμποδίων απαιτεί την καλλιέργεια μιας κουλτούρας όσον αφορά στην εντατική θεραπεία, η οποία δίνει προτεραιότητα στην πρώιμη κινητοποίηση μέσω διεπιστημονικού συντονισμού, επικοινωνίας και ομαδικής εργασίας.

Η εφαρμογή νέων τεχνολογιών, όπως είναι ο ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός (HNME)^{78–83} και το εργομετρικό ποδήλατο, μπορεί να φανεί χρήσιμο συμπληρωματικό μέσο για την πρώιμη κινητοποίηση.⁸⁴

Ο ΗΝΜΕ είναι δυνατόν να προσφέρει μια πρακτική εναλλακτική λύση για την πρώιμη κινητοποίηση και μπορεί να εφαρμοστεί πολύ έγκαιρα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, ανεξάρτητα από το επίπεδο της καταστολής. Φαίνεται να είναι μια ασφαλής μέθοδος, δεδομένου ότι οι κίνδυνοι τυχαίας αποσωλήνωσης, εκτόπισης των καθετήρων, επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής αστάθειας είναι σχεδόν ανύπαρκτοι.⁷⁹⁻⁸³

Η εφαρμογή ΗΝΜΕ σε υγιείς εθελοντές μπορεί να διατηρήσει και να βελτιώσει τη μυϊκή ισχύ. Μελέτες όμως με εφαρμογή στον βαρέως πάσχοντα ασθενή είναι περιορισμένες.

Ο ΗΝΜΕ προκαλεί παθητική σύσπαση των μυών μέσω ηλεκτροδίων που έχουν εφαρμοστεί εξωτερικά στο δέρμα, σε στοχευμένες μυϊκές ομάδες (π.χ. τετρακέφαλου). Η εφαρμογή ΗΝΜΕ, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, φαίνεται να μετριάζει τη μυϊκή ατροφία και την αδυναμία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς υψηλού κινδύνου, στην οξεία φάση της νόσου όταν οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε καταστολή.^{79,80} Πιο συγκεκριμένα, σε μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη εφαρμογής ΗΝΜΕ σε ασθενείς στη ΜΕΘ, με καθημερινή εφαρμογή για 55 min, σε πληθυσμό 49 ασθενών από τους οποίους οι 24 ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης και οι 25 στην ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκε διατήρηση της μυϊκής μάζας στην ομάδα παρέμβασης, όπως αυτή αξιολογήθηκε με υπερηχογραφικό έλεγχο.⁸⁰

Αποτελέσματα μιας μεγάλης τυχαίοποιημένης μελέτης 142 ασθενών, με καθημερινή εφαρμογή ΗΝΜΕ κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, έδειξαν ότι ο ΗΝΜΕ μειώνει έως 80% την πιθανότητα εμφάνισης της ICUaW. Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση του ΗΝΜΕ με μικρότερο χρόνο απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό.⁸³

Υπάρχουν βέβαια κάποιοι περιορισμοί στην εφαρμογή ΗΝΜΕ, όπως είναι οι παχύσαρκοι ασθενείς και τα οιδήματα, τα οποία είναι συνήθως παρόντα στον ασθενή που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ, ιδίως στα κάτω άκρα. Ένας ακόμη προβληματισμός στην εφαρμογή του ΗΝΜΕ είναι ότι εκτελείται σε συγκεκριμένες μυϊκές ομάδες, με αποτέλεσμα να υφίσταται μια εντοπισμένη ενίσχυση της μυϊκής ισχύος. Υπάρχουν όμως δύο πρόσφατες μελέτες οι οποίες έρχονται να ανατρέψουν αυτόν τον προβληματισμό, καθώς τα ευρήματά τους έδειξαν ένα πιθανό συστηματικό αποτέλεσμα του ΗΝΜΕ.^{81,82} Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης⁸¹ έδειξαν ότι μία συνεδρία ΗΝΜΕ των κάτω άκρων προκάλεσε ανταπόκριση της μικροκυκλοφορίας στον θέναρα μυ του χεριού το οποίο δεν έλαβε κάποια διέγερση. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην κατανάλωση του οξυγόνου και στο ποσοστό επαναιμάτωσης του θέναρας μετά από τη συνεδρία του ΗΝΜΕ. Το

εύρημα αυτό είναι ενδεικτικό της παρουσίας παραγόντων που εκλύονται στην περιοχή εφαρμογής του ΗΝΜΕ και οι οποίοι ενεργούν με συστηματικό τρόπο.

Τα αποτελέσματα της δεύτερης μελέτης⁸² έδειξαν ότι η εφαρμογή του ΗΝΜΕ διατήρησε τη δύναμη των ραχιαίων καμπτήρων του καρπού –μυϊκής ομάδας των άνω άκρων– στην οποία όμως δεν εφαρμόστηκε ΗΝΜΕ. Επιπρόσθετα, ο ΗΝΜΕ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συνολική τιμή MRC και δύναμη χειρός στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε απ' ό,τι σε εκείνους της ομάδας ελέγχου. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που ανέδειξε την πιθανή συστηματική δράση του ΗΝΜΕ στη διατήρηση της μυϊκής δύναμης βαρέως πασχόντων ασθενών.

Ένα άλλο νέο προτεινόμενο μέσο παθητικής ή ενεργητικής άσκησης είναι το εργομετρικό ποδήλατο. Σε μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη παρέμβασης 90 βαρέως πασχόντων ασθενών με εφαρμογή εργομετρικού ποδηλάτου, η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε βελτίωση στη λειτουργικότητα του τετρακέφαλου μυός, στη δοκιμασία βάδισης 6 min, καθώς και στη λειτουργικότητα κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.⁸⁴

Η εφαρμογή ΗΝΜΕ φαίνεται να είναι μια υποσχόμενη μέθοδος διατήρησης ή ενίσχυσης της μυϊκής ισχύος, καθώς και πρόληψης της ICUaW. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω, χρειάζεται να επιβεβαιωθούν με τη διενέργεια τυχαίοποιημένων πολυκεντρικών μελετών με διαστρωμάτωση των ασθενών σύμφωνα με την κύρια διάγνωση και τη σοβαρότητα της νόσου. Επίσης, είναι αναγκαία η διεξαγωγή μελετών για την ανίχνευση της μακροχρόνιας επίδρασης της εφαρμογής ΗΝΜΕ στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, προκειμένου να προσδιοριστούν οι βέλτιστες ρυθμίσεις, όπως η ένταση και η συχνότητα, καθώς και για να καταγραφεί καλύτερα η ασφάλεια και η σκοπιμότητα της μεθόδου.

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Οι νευρομυϊκές επιπλοκές της νοσηλείας στη ΜΕΘ είναι συχνές και μπορεί να είναι σοβαρές και επίμονες, με σημαντική αρνητική επίδραση στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής σε βάθος χρόνου.

Ένα ευρέως αποδεκτό σύνολο ορισμών, διαγνωστικών κριτηρίων και ταξινόμησης της ICUaW, καθώς και των συναφών συνδρόμων, θα συμβάλει στην προώθηση των μελετών και στην έγκαιρη αναγνώριση της νόσου.

Η πρώιμη κινητοποίηση φαίνεται να είναι ευεργετική στην πρόληψη της ICUaW, αλλά υπάρχουν σοβαρά εμπόδια

που αφορούν στον ίδιο τον ασθενή, στο οργανωτικό τμήμα και στις παροχές, τα οποία πρέπει να αντιμετωπιστούν.

Οι νέες τεχνολογίες, όπως η εφαρμογή του ΗΝΜΕ και του εργομετρικού ποδηλάτου, φαίνεται να ενισχύουν την πρόληψη της νόσου. Λόγω όμως των περιορισμένων μελετών μέχρι σήμερα είναι αναγκαία η επέκτασή τους σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για εγκυρότερη κατάδειξη της μεθόδου ως ενός πολλά υποσχόμενου προληπτικού μέσου.

Η αναγκαία παραμονή σε κατάκλιση, οι υψηλές δόσεις καταστολής για μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς και το delirium της ΜΕΘ, είναι ίσως τα μεγαλύτερα εμπόδια στην εφαρμογή της πρώιμης κινητοποίησης στη ΜΕΘ. Η καταστολή, σε συνδυασμό ή όχι με μυοχάλαση, αποτελεί μια καθημερινότητα στη ΜΕΘ στο πλαίσιο της διαχείρισης του πόνου, του άγχους και της αδυναμίας συγχρονισμού του ασθενούς με τον αναπνευστήρα. Αλλαγές στις στρατηγικές καταστολής, περιλαμβανομένων νέων κατασταλτικών

παραγόντων όπως της δεξμεδετομιδίνης,⁸⁵ η χρήση της διαλείπουσας καταστολής⁸⁶ ή της μη καταστολής⁸⁷ μπορεί να συμβάλλουν στον περιορισμό της υπερκαταστολής και του delirium της ΜΕΘ και κατά συνέπεια στην έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενούς.

Οι παραπάνω μέθοδοι θα πρέπει να ενισχυθούν με την εκπόνηση τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών με διαστρωμάτωση των ασθενών σύμφωνα με την κύρια διάγνωση και τη σοβαρότητα της νόσου. Επίσης, θα πρέπει να μελετηθεί η μακροχρόνια επίδραση της εφαρμογής αυτών των νέων τεχνολογιών στη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο συνδυασμός της λειτουργίας μιας διεπιστημονικής ομάδας, με την εφαρμογή των νέων τεχνολογιών και τη διαμόρφωση μιας νέας κουλτούρας με προτεραιότητα στην πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών, αναμένεται να φέρει σημαντικά θετικά αποτελέσματα τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

ABSTRACT

Intensive care unit acquired weakness

G. SIDIRAS,¹ V. GEROVASILIS,¹ I. PATSAKI,¹ C. ROUTSI,¹ G. STRANTZALIS,² S. NANAS¹

¹First Department of Critical Care, "Evangelismos" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²Department of Neurosurgery, "Evangelismos" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(2):151–164

In the last 15 years, the rapid development of therapeutic agents in intensive care has resulted in increased numbers of intensive care unit (ICU) survivors, leading to the need to study the long term complications of ICU stay. ICU survivors often exhibit significant muscle weakness with reduced functional ability and consequently reduced quality of life long after their ICU discharge. The term introduced to characterize this neuromuscular weakness is "intensive care unit acquired weakness" (ICUaW) which refers to a specific clinical diagnosis. ICUaW is attributed to a number of factors including disturbances of the microcirculation, the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and the use of drugs with a deleterious effect on the muscles, nerves and or neuromuscular junction. The incidence of ICUaW has been reported to range from 25% for patients clinically evaluated for the presence of ICUaW, to 50% when only electrophysiological criteria are used, and it depends on the type and severity of the illness for which ICU hospitalization was needed. No effective preventive or therapeutic strategy has been reported for this condition to date, apart from avoidance of known risk factors, early mobilization and, following encouraging results from recent studies, the use of electrical neuromuscular stimulation (ENMS). This review demonstrates the significance of the disease and outlines the causes of ICUaW, the diagnostic methods used, its short and long term impact and suggested preventive methods.

Key words: Critical illness polyneuromyopathy, Electrical muscle stimulation, ICU, ICU-acquired weakness

Βιβλιογραφία

- HERRIDGE MS, CHEUNG AM, TANSEY CM, MATTE-MARTYN A, DIAZ-GRANADOS N, AL-SAIDI F ET AL. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:683–693
- HERRIDGE MS, TANSEY CM, MATTÉ A, TOMLINSON G, DIAZ-GRANADOS N, COOPER A ET AL. Functional disability 5 years af-

- ter acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011, 364:1293–1304
3. JABER S, PETROF BJ, JUNG B, CHANQUES G, BERTHET JP, RABUEL C ET AL. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:364–371
 4. LEVINE S, BISWAS C, DIEROV J, BARSOTTI R, SHRAGER JB, NGUYENT ET AL. Increased proteolysis, myosin depletion, and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:483–490
 5. GARNACHO-MONTERO J, MADRAZO-OSUNA J, GARCÍA-GARMENDIA JL, ORTIZ-LEYBA C, JIMÉNEZ-JIMÉNEZ FJ, BARRERO-ALMODÓVAR A ET AL. Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences: A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001, 27:1288–1296
 6. HERMANS G, WILMER A, MEERSEMAN W, MILANTS I, WOUTERS PJ, BOBBAERS H ET AL. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175:480–489
 7. LEVINE S, NGUYENT T, TAYLOR N, FRISCIA ME, BUDAK MT, ROTHENBERG P ET AL. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008, 358:1327–1335
 8. PAPA ZIAN L, FOREL JM, GACOUIN A, PENOT-RAGON C, PERRIN G, LOUNDOU A ET AL. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010, 363:1107–1116
 9. BOLTON CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005, 32:140–163
 10. BEDNARIK J, LUKAS Z, VONDRACEK P. Critical illness polyneuropathy: The electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003, 29:1505–1514
 11. DE JONGHE B, BASTUJI-GARIN S, DURAND MC, MALISSIN I, RODRIGUES P, CERF C ET AL. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007, 35:2007–2015
 12. DE LETTER MA, VAN DOORN PA, SAVELKOUL HF, LAMAN JD, SCHMITZ PI, OP DE COUL AA ET AL. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): Evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol* 2000, 106:206–213
 13. DE JONGHE B, SHARSHART, LEFAUCHEUR JP, AUTHIER FJ, DURAND-ZALESKI I, BOUSSARSAR M ET AL. Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *JAMA* 2002, 288:2859–2867
 14. DE JONGHE B, BASTUJI-GARIN S, SHARSHART, OUTIN H, BROCHARD L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004, 30:1117–1121
 15. DE LETTER MA, SCHMITZ PI, VISSER LH, VERHEUL FA, SCHELLENS RL, OP DE COUL DA ET AL. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001, 29:2281–2286
 16. GARNACHO-MONTERO J, AMAYA-VILLAR R, GARCÍA-GARMENDIA JL, MADRAZO-OSUNA J, ORTIZ-LEYBA C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005, 33:349–354
 17. STEVENS RD, MARSHALL SA, CORNBLATH DR, HOKE A, NEEDHAM DM, DE JONGHE B ET AL. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009, 37(Suppl 10):S299–S308
 18. STEVENS RD, DOWDY DW, MICHAELS RK, MENDEZ-TELLEZ PA, PRONOVOST PJ, NEEDHAM DM ET AL. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review. *Intensive Care Med* 2007, 33:1876–1891
 19. NANAS S, KRITIKOS K, ANGELOPOULOS E, SIAFAKA A, TSIKRIKI S, PORIAZI M ET AL. Predisposing factors for critical illness polyneuropathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008, 118:175–181
 20. LEIJTEN FS, DE WEERD AW, POORTVLIET DC, DE RIDDER VA, ULRICH C, HARINK-DE WEERD JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996, 22:856–861
 21. BEREK K, MARGREITER J, WILLEIT J, BEREK A, SCHMUTZHARD E, MUTZ NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: A prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996, 22:849–855
 22. APPLETON R, KINSELLA J, QUASIM T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *JICS* 2014, 0:1–11
 23. KORTEBEIN P, FERRANDO A, LOMBEIDA J, WOLFE R, EVANS WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 2007, 297:1772–1774
 24. PADDON-JONES D, SHEFFIELD-MOORE M, CREE MG, HEWLINGS SJ, AARSLAND A, WOLFE RR ET AL. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4836–4841
 25. BERG HE, LARSSON L, TESCH PA. Lower limb skeletal muscle function after 6 wk of bed rest. *J Appl Physiol (1985)* 1997, 82:182–188
 26. FERRANDO AA, LANE HW, STUART CA, DAVIS-STREET J, WOLFE RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am J Physiol* 1996, 270:E627–E633
 27. PUTHUCHEARY Z, MONTGOMERY H, MOXHAM J, HARRIDGE S, HART N. Structure to function: Muscle failure in critically ill patients. *J Physiol* 2010, 588:4641–4648
 28. HAMBURG NM, McMACKIN CJ, HUANG AL, SHENOUDA SM, WIDLANSKY ME, SCHULZ E ET AL. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27:2650–2656
 29. SAKRY Y, DUBOIS MJ, DE BACKER D, CRETEUR J, VINCENT JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:1825–1831
 30. CRETEUR J, CAROLLOT, SOLDATI G, BUCHELE G, DE BACKER D, VINCENT JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 2007, 33:1549–1556
 31. LANONE S, TAILLÉ C, BOCZKOWSKI J, AUBIER M. Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2005, 31:1611–1617
 32. FENZI F, LATRONICO N, REFATTI N, RIZZUTO N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 2003, 106:75–82

33. RICH MM, BIRD SJ, RAPS EC, McCLUSKEY LF, TEENER JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997, 20:665–673
34. APPEL HJ. The muscle in the rehabilitation process. *Orthopade* 1997, 26:930–934
35. KRANER SD, NOVAK KR, WANG Q, PENG J, RICH MM. Altered sodium channel-protein associations in critical illness myopathy. *Skelet Muscle* 2012, 2:17
36. DI GIOVANNI S, MIRABELLA M, D'AMICO A, TONALI P, SERVIDEI S. Apoptotic features accompany acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 2000, 55:854–858
37. DHILLON SS, MAHADEVAN K, BANDI V, ZHENG Z, SMITH CW, RUMBANT RE. Neutrophils, nitric oxide, and microvascular permeability in severe sepsis. *Chest* 2005, 128:1706–1712
38. BERCKER S, WEBER-CARSTENS S, DEJA M, GRIMM C, WOLF S, BEHSE F ET AL. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005, 33:711–715
39. TEPPER M, RAKIC S, HAAS JA, WOITTEZ AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000, 56:211–214
40. TENNILÄ A, SALMI T, PETTILÄ V, ROINE RO, VARPULA T, TAKKUNEN O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000, 26:1360–1363
41. MENCONI M, FAREED M, O'NEAL P, POYLIN V, WEI W, HASSELGREN PO. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med* 2007, 35(Suppl 9):S602–S608
42. VAN DEN BERGHE G, SCHOONHEYDT K, BECX P, BRUYNINCKX F, WOUTERS PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005, 64:1348–1353
43. NICE-SUGAR STUDY INVESTIGATORS, FINFER S, CHITTOCK DR, SU SY, BLAIR D, FOSTER D ET AL. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009, 360:1283–1297
44. FINFER S, HERITIER S; NICE STUDY MANAGEMENT COMMITTEE AND SUGAR STUDY EXECUTIVE COMMITTEE. The NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) study: Statistical analysis plan. *Crit Care Resusc* 2009, 11:46–57
45. BOLTON CF, GILBERT JJ, HAHN AF, SIBBALD WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47:1223–1231
46. ZOCHODNE DW, BOLTON CF, WELLS GA, GILBERT JJ, HAHN AF, BROWN JD ET AL. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987, 110:819–841
47. GUARNERI B, BERTOLINI G, LATRONICO N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79:838–841
48. FAN E, CHEEK F, CHLAN L, GOSSELINK R, HART N, HERRIDGE MS ET AL. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: The diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 190:1437–1446
49. HOUGH CL, LIEU BK, CALDWELL ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: Feasibility and interobserver agreement. *Crit Care* 2011, 15:R43
50. KLEYWEG RP, VAN DER MECHÉ FG, SCHMITZ PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991, 14:1103–1109
51. FAN E, CIESLA ND, TRUONG AD, BHOOPATHI V, ZEGER SL, NEEDHAM DM. Inter-rater reliability of manual muscle strength testing in ICU survivors and simulated patients. *Intensive Care Med* 2010, 36:1038–1043
52. ALI NA, O'BRIEN JM Jr, HOFFMANN SP, PHILLIPS G, GARLAND A, FINLEY JC ET AL. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:261–268
53. VANPEE G, SEGERS J, VAN MECHELEN H, WOUTERS P, VAN DEN BERGHE G, HERMANS G ET AL. The interobserver agreement of handheld dynamometry for muscle strength assessment in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011, 39:1929–1934
54. BEDNARIK J, VONDRACEK P, DUSEK L, MORAVCOVA E, CUNDRLE I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 2005, 252:343–351
55. SANDER HW, GOLDEN M, DANON MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: Selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002, 26:499–505
56. LEFAUCHEUR JP, NORDINE T, RODRIGUEZ P, BROCHARD L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:500–506
57. HANSON P, DIVE A, BRUCHER JM, BISTEAU M, DANGOISSE M, DELTOMBET. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 1997, 20:1371–1380
58. ZOCHODNE DW, RAMSAY DA, SALYV, SHELLEY S, MOFFATT S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: Electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994, 17:285–292
59. RAMSAY DA, ZOCHODNE DW, ROBERTSON DM, NAG S, LUDWIN SK. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993, 52:387–398
60. DOUGLASS JA, TUXEN DV, HORNE M, SCHEINKESTEL CD, WEINMANN M, CZARNY D ET AL. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:517–519
61. REID CL, CAMPBELL IT, LITTLE RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 2004, 23:273–280
62. GRUTHER W, BENESCH T, ZORN C, PATERNOSTRO-SLUGA T, QUITAN M, FIALKA-MOSER V ET AL. Muscle wasting in intensive care patients: Ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med* 2008, 40:185–189
63. MACHT M, WIMBISHT, BODINE C, MOSS M. ICU-acquired swallowing disorders. *Crit Care Med* 2013, 41:2396–2405
64. SHARSHAR T, BASTUJI-GARIN S, STEVENS RD, DURAND MC, MALISSIN I, RODRIGUEZ P ET AL. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 2009, 37:3047–3053
65. INTISO D, AMORUSO L, ZARRELLI M, PAZIENZA L, BASCIANI M, GRIMALDI G ET AL. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy. *Acta Neurol Scand* 2011, 123:211–219

66. FLETCHER SN, KENNEDY DD, GHOSH IR, MISRA VP, KIFF K, COAKLEY JH ET AL. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003, 31:1012–1016
67. SIDIRAS G, GEROVASILIV, PATSAKI I, KARATZANOS E, PAPADOPOULOS E, MARKAKI V ET AL. Short and long term outcomes of ICU acquired weakness. *Health Sci J* 2014, 7:188–200
68. MUNDY LM, LEET TL, DARST K, SCHNITZLER MA, DUNAGAN WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003, 124:883–889
69. NAVA S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil* 1998, 79:849–854
70. MORRIS PE, GOAD A, THOMPSON C, TAYLOR K, HARRY B, PASSMORE L ET AL. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008, 36:2238–2243
71. SCHWEICKERT WD, POHLMAN MC, POHLMAN AS, NIGOS C, PAWLK AJ, ESBROOK CL ET AL. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 373:1874–1882
72. THOMSEN GE, SNOW GL, RODRIGUEZ L, HOPKINS RO. Patients with respiratory failure increase ambulation after transfer to an intensive care unit where early activity is a priority. *Crit Care Med* 2008, 36:1119–1124
73. DE KRUIJK JR, LEFFERS P, MEERHOFF S, RUTTEN J, TWIJNSTRA A. Effectiveness of bed rest after mild traumatic brain injury: A randomised trial of no versus six days of bed rest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73:167–172
74. BERNHARDT J, DEWEY H, THRIFT A, COLLIER J, DONNAN G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): Phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008, 39:390–396
75. MAYOU R, MACMAHON D, SLEIGHT P, FLORENCIO MJ. Early rehabilitation after myocardial infarction. *Lancet* 1981, ii:1399–1402
76. KAHN SR, SHRIER I, KEARON C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: A systematic review. *Thromb Res* 2008, 122:763–773
77. GIRARD TD, KRESS JP, FUCHS BD, THOMASON JW, SCHWEICKERT WD, PUN BT ET AL. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371:126–134
78. NEEDHAM DM, KORUPOLU R, ZANNI JM, PRADHAN P, COLANTUONNI E, PALMER JB ET AL. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: A quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil* 2010, 91:536–542
79. ZANOTTI E, FELICETTI G, MAINI M, FRACCHIA C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: Effect of electrical stimulation. *Chest* 2003, 124:292–296
80. GEROVASILIV, STEFANIDIS K, VITZILAIOS K, KARATZANOS E, POLITIS P, KORONEOS A ET AL. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. *Crit Care* 2009, 13:R161
81. GEROVASILIV, TRIPODAKI E, KARATZANOS E, PITSOLIS T, MARKAKI V, ZERVAKIS D ET AL. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest* 2009, 136:1249–1256
82. KARATZANOS E, GEROVASILIV, ZERVAKIS D, TRIPODAKI ES, APOSTOLOU K, VASILEIADIS I ET AL. Electrical muscle stimulation: An effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2012, 2012:432752
83. ROUTSI C, GEROVASILIV, VASILEIADIS I, KARATZANOS E, PITSOLIS T, TRIPODAKI E ET AL. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: A randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010, 14:R74
84. BURTIN C, CLERCKX B, ROBBEETS C, FERDINANDE P, LANGER D, TROOSTERS T ET AL. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009, 37:2499–2505
85. RIKER RR, SHEHABI Y, BOKESCH PM, CERASO D, WISEMANDLE W, KOURA F ET AL. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009, 301:489–499
86. TREGGIARI MM, ROMAND JA, YANEZ ND, DEEM SA, GOLDBERG J, HUDSON L ET AL. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009, 37:2527–2534
87. STRØM T, MARTINUSSEN T, TOFT P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010, 375:475–480

Corresponding author:

V. Gerovasili, “Evangelismos” Hospital, 45–47 Ipsilantou street, GR-106 76 Athens, Greece
e-mail: a.icusn@gmail.com