

Kritik Hastalık Polinöromyopatisi

Critical Illness Polyneuromyopathy: Review

Dr. Nazım DOĞAN^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01/04/2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nazım DOĞAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Erzurum,
TÜRKİYE/TURKEY
nazdogan@hotmail.com

ÖZET Yoğun bakıma kabul edilen tıbbi durumu kritik hastalarda Kritik Hastalık Poliöromyopatisi (KHNM) gelişimi sıktır. Etiyoloji ve tedavide bir konsensus olmasa da tanı için klinik bulgular, elektrofizyolojik çalışmalar ve biopsi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi önemlidir. KHNM'de iskelet kaslarında güçsüzlük vardır. Klinik olarak ekstremitelerde özellikle distalde fazla olmak üzere ve solunum kaslarında progressif bir güçsüzlük vardır. Motor ve sensoriel liflerde primer aksonal dejenerasyon vardır. Yoğun bakımda kardiyovasküler ve solunumsal problemi olmayan, Mekanik Ventilasyondan ayrılması zor olan hastalarda akla gelebilecek ilk komplikasyondur. Yoğun bakımdan çıktıktan sonraki yaşam kalitesi de KHNM gelişen hastalarda kötüdür. Bu makalede KHNM'nin etyolojisi, risk faktörleri, tanısı ve tedavisi detaylı olarak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kritik hastalık, nöropati, myopati, kritik hastalık polinöromyopatisi

ABSTRACT The development of Critical Illness Polyneuromyopathy (CINM) is frequent in critical illness patients admissioned to intensive care units. Although there is no consensus for etiology and treatment, clinical findings, electrophysiologic studies and histopathology evaluations of biopsy are important. There is weakness in skeleton muscles in CINM. Clinically, there is progressive weakness in limbs, especially more in distal parts of the limbs, and in respiration muscles. There is primary axonal degeneration in motor and sensorial fibers. CINM is the first complication that should be considered in patients having difficulties in weaning from mechanical ventilation and without cardiovascular and respiratory problems. The quality of life of the patients with CINM after discharged from intensive care unit is poor. In the present article the etiology, risk factors, diagnosis and treatment of CINM is discussed in details.

Key Words: Critical illness, neuropathy, myopathy, critical illness polyneuromyopathy

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(2):116-26

Yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalıkların tedavisi sürecinde, yoğun bakıma kabulden önceki nedenlere bağlı, hastalığın kedisine bağlı, yoğun bakımda uygulanan farmakoterapiye ve inmobiliteye bağlı pek çok komplikasyon gelişir ve bu komplikasyonlar yoğun bakım tedavisinden sonra rehabilitasyon sürecini etkiler. Yaşayan hastalarda kas-iskelet sistemine ait komplikasyonlar, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar, hastalıklara ait risk faktörlerinin oluşturduğu sakatlıklar en önemlileridir. Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda nöromusküler bozukluklar yatışta bulunabilir, yatışta olsa da tanı konulamamış olabilir veya yoğun bakımda yatan tıbbi durumu kritik hastalıklarda komplikasyon olarak gelişebilir.^{1,2}

Kritik hastalık polinöromyopatisi (KHNM) yoğun bakımda yatan tıbbi durumu kritik hastalarda görülen bir komplikasyondur ve iskelet kaslarında güçsüzlüğe neden olan motor ve sensoriel liflerde primer aksonal dejenerasyon gösteren bir patolojidir.^{3,4} Yoğun bakımda en sık görülen ve tanımlanan akut polinöropatidir.^{4,5} Yoğun bakım hastalarında mekanik ventilasyon süresinde uzama, mekanik ventilatörden ayırma zorlukları, hastaneden çıktıktan sonraki yaşamda kötü seyir ve rehabilitasyon süresinde uzamaya neden olan bir patolojidir.³ Önceleri fiziksel inaktiviteye bağlı geliştiğine inanılsa da şimdi iskelet kaslarının ve periferik sinirlerin fonksiyon ve yapısındaki bozukluktan geliştiği kabul görmektedir.⁶

Yoğun bakımda uzamış nöromusküler yetersizlik ilk olarak Bolton tarafından 1984 yılında tanımlanmış ve kendi ismiyle anılan Bolton nöropatisi olarak isimlendirilmiştir.^{1,2,7-9} Bu hastaların ekstremitelelerinde flask güçsüzlük ve vantilatörden ayrılmalarında güçlük olduğunu vurgulamıştır.^{1,10} Daha sonraları yoğun bakım ünitesindeki parazi, uzamış nöromusküler blokaj, kritik hastalık myopatisi, yoğun bakım akut nekrotizan myopatisi ve akut quadruplejik myopati gibi pek çok isim altında tanımlar almıştır.³ Son yıllarda yapılan çalışma ve derlemlerde yoğun bakım polinöromyopatisi olarak isimlendirilmeye başlanmıştır.^{2,11,12} Ağır myopati ise ilk olarak status asthantikus'lu hastalarda yoğun bakımda nöromusküler bloker ve steroid kullanılan hastalarda tanımlanmıştır.¹³ Primer kas tutulumu başlangıç da kabul görmese de şimdilerde sendromların multimodal araştırılması nedeniyle artık kabul görmektedir.¹ Kas ve sinir elektrofizyolojik çalışmalarını ve biopsi değerlendirmeleriyle olgulara polinöromyopati düşünülerek yaklaşılmaya daha çok destek görmektedir.^{2-4,12} Polinöropati ve myopatinin sınıflama gücülüğü, çalışmalar arasındaki çelişki ve anormalliklerden dolayı yanlış yorumlanabilmektedir.¹³ Şimdiki bilgilerimiz ışığında bu iki komponenti ayıran çok geniş ve büyük çalışmalar sınırlı olduğu için birbirinden ayırmamak en doğru yaklaşım olur.

ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

KHNM'nin etyolojisinde bir konsesus yoktur ve risk faktörlerinin bilinmesi tedavi ve prognoz açısı-

sından önemli olduğu için erken dönemde araştırılmalıdır.^{12,14}

Yaş: İskelet kas fonksiyonu sellüler enerji depolarını progressif kaybıyla sonuçlanan mitokondrial oksidatif hasara bağlı olarak yaşla azalır.¹⁵ Bu nedenle ileri yaş KHNM gelişimi hassasiyeti açısından önemlidir. Fakat yaşla ilgili araştırmalardaki sonuçlar çok kesin değildir ve bazı çelişkilerde vardır.¹² Genellikle adult yoğun bakım hastalarında görülsa de SIRS ve sepsisli pediatrik hastalarda da KHNM gelişmektedir.^{4,8,16,17}

Primer hastalığın şiddeti: Yoğun bakıma kabulde mevcut hastalığın şiddeti KHNM gelişimde etkilidir.^{12,18,19} Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III) skoru bağımsız bir risk faktörü, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru da etkili bir parametredir ve KHNM gelişmesi ile aralarında doğru orantı vardır.^{8,9,12,18} İki veya daha fazla organ yetmezliğinin olması ile KHNM birlikteliği hastalığın şiddetini arttırdığından araştırılması gereken bir durumdur.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) ve sepsis: KHNM ile, SIRS ve sepsis arasında güçlü bir ilişki vardır ve ayrıca en çok suçlanan risk faktörüdür.^{1,6,8,12,20-22} SIRS ve sepsis tanısından sonraki birkaç gün içinde KHNM geliştiği elektrofizyolojik bulguların varlığı ile gösterilmiştir.^{6,21,22} SIRS ve sepsiste başlangıçtaki nöromusküler disfonksiyon kas kan akımında azalma ve hipotansiyonla ilişkilidir.³ Haftalar ve aylar sonra görülen etkilerin hemodinamik değişikliğe bağlı olduğu aşikardır. Muhtemelen KHNM gelişimi trombozis, nitrik oksit, reaktif oksijen türleri, sitokinler, prostoglandinler gibi septik mediatörlerin etkisiyle meydana gelen patofizyolojik süreçlere bağlıdır.^{3,14} Motor aksonal nöropatide predominanttır.^{2,8} Tüm bunlara rağmen SIRS ve sepsis KHNM gelişiminde ön koşul değildir ve başka hastalıklarda da gelişebilir. Tabi ki bu iki klinik parametreyle birlikte Multi Organ Disfonksiyon Sendromu'nun (MODS) bulunması da KHNM gelişiminde önemli bir etiyolojik faktördür.²³

Kan glukoz düzeyi: Hiperglisemi ile KHNM arasındaki bağlantı yoğun bakım hastalarında iyi

bilinen bir çalışma olan sıkı glisemi kontrolünün uygulandığı çalışmada gösterilmiş ve insidansın %51.9'dan %23.7'ye azaldığı bildirilmiştir.²⁴ Akut Respiratuar Distres Sendrom'lu (ARDS) hastalarda yüksek kan glukoz düzeyi muhtemelen KHNM gelişme inidansını artırmaktadır.^{8,25} Akut ve kronik hiperglisemi tüm dokularda olduğu gibi sinir ve kaslarda da farklı mekanizmalarla hasara ve disfonksiyona sebep olabilir.^{24,26} İntrasellüler glikoz artımı, glikolizis, glukozu taşıyan enzimlerin regülasyonunda değişikliklerin olması, mitokondrial disfonksiyonla sonuçlanan bir patofizyolojik mekanizmayla KHNM gelişiyor olabilir.²⁶ Hiperglisemi ve ayrıca varsa hipoalbumeminin bir diğer etkisi interkapiller mesafede hipoksiyi indükleyerek endonöral ödemle sonuçlanmasıdır.⁴ Muhtemelen, bu etkide patofizyolojiye katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca diabetik nöropatinin, diabetin uzun dönemdeki bir komplikasyon olduğu klasik bir bilgidir.

Kortikosteroidler: Önemli bir risk faktörü olduğuna dair bazı veriler olmasına rağmen, insanda KHNM gelişimi ve kortikosteroidlerin dozu, kullanım süresi ile ilgili net veriler yoktur.^{2,3,6,9,10,20} Yüksek doz kortikosteroid kullanımı KHNM gelişimi açısından daha önemlidir.¹² Steroid kullanımı nöropatiyle beraber özellikle myopatinin gelişmesinden sorumlu tutulmuştur.⁴

Nöromusküler blokerler: Önemli bir risk faktörüdür ve saf aksonal nöropati nöromusküler bloker kullanımının bir komplikasyonudur.^{2,3,6,9,20} Bağımlı bir faktör değildir.³ Bu grup ilaçlar, aminoglikozidler ve steroidler ile birlikte kullanımı, uzun süre ve infüzyon şeklinde kullanılmalarında aktif metabolitlerinin nöromusküler kavşağı etkileyerek KHNM gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Çoğunlukla yüksek dozda kullanılmaları myopati gelişiminde suçlanır.^{12,27} Hepatik ve renal yetersizliği olan hastalarda etkilerinin uzaması da önemli bir etken olabilir.² Steroidlerle kombine kullanımında kas ve periferik sinirlere toksisite ifade edilir, fakat çalışmaların yeterli olduğu kanısı yoktur.^{2,8} Pankronyum ve vekuronyum'un steroid yapısında olmaları sorumlu olarak düşünülse de atarakurium gibi steroid yapıda olmayan nöromusküler blokerlerde de KHNM gelişimi görülmektedir.¹⁶ Bu ilaçlar fonksiyonel denervasyona neden olabi-

lirler ve bu da kaslarda atrofik denervasyonla sonuçlanır.⁴

Aminoglikozidler: Bilinen nörotoksisiteyi ile risk faktörüdürler ve periferik sinirlerde kapiller permeabiliteyi artırarak etkilidirler.^{2-4,20} Steroidler ve nöromusküler blokerlerle kombine kullanımı KHNM gelişimi açısından daha önemlidir.

Beslenme: Parenteral beslenme risk faktörüdür ve poliunsatüre yağ asitlerinin yüksek miktarda kullanımı nedeniyle aksonopati gelişebilir.^{8,28,29} Ayrıca beslenmeyle oluşabilecek hipernatemi ve hipergliseminin de etkisi olabilir.^{3,27} Beslenme açısından değerlendirildiğinde hipoalbumeminin de sorumlu olabileceği bilgileri de vardır.^{8,12} Tüm bu bilgilere rağmen, parenteral ve enteral nütrisyon arasında, polinöropati gelişiminde fark bulunmadığını ifade eden sonuçlarda vardır.⁴

İnmobilite: Yoğun bakım hastalarında birçok organ ve sistemi etkileyen, uzun süreli hareketsizliğin kas ve periferik sinirler üzerine etkisi çok eski bir bilgidir. Kaşektik myopati gelişimi yoğun bakım hastalarında olabilir ki bu bir çeşit non-nekrotizan myopatidir.³

Akut asthma, KOH alevlenmesi, organ transplantasyonu, ARDS: Özellikle myopati gelişiminde risk faktörü olarak gösterilebilirler.^{1,3} Myopati gelişimi karaciğer ve kalp transplantasyonundan sonra, ayrıca status asthmatikus tedavisinden sonra gelişebilir.⁴ ARDS'ye eşlik eden diğer organ ve sistemlerin patolojileri de KHNM gelişimine katkıda bulunur.

Diğer faktörler: Çoğunlukla KHNM gelişiminde yukarıda belirtilen faktörlerin birkaçının kombinasyonunun sorumlu olabileceği düşünülebilir. MODS'da da KHNM gelişebilmektedir.²⁰ Açık kalp cerrahisi sonrasında polinöropati gelişen hastalar değerlendirildiğinde polinöropati gelişenlerde vazopressör olarak daha çok epinefrin ve norepinefrin, daha az dopamin kullanıldığını bildirilmiştir.³⁰ Oysa, zaten hastalığın şiddeti önemli bir risk faktörüdür. Myopati gelişiminde renal yetmezlik ve ağır yoğun bakım hastalığı arasında önemli bir ilişki olduğu da ifade edilmektedir.³¹ Azoteminin oluşturacağı hiperozmolarite de diğer hiperozmolarite yapan etkenlerle birlikte KHNM gelişiminde so-

rumlu olabilir.²⁷ Nörolojik yetmezlik KHNM gelişimi için (özellikle Glaskow Koma Skoru<10) önemli bir risk faktörüdür.²⁷ Rehabilitasyon uygulamama ve yoğun bakımda uzun süreli yatış güçsüzlük gelişiminde önemli etkenlerdir.^{4,6} Ayrıca henüz bilinmeyen faktörlerinde olabileceği unutulmamalıdır.

■ NÖROMUSKÜLER GÜÇSÜZLÜĞÜN PATOGENEZİ

Yoğun bakım hastalarında nöromusküler komplikasyonlar motor ünitenin tüm komponentlerini etkileyebilir.¹ KHNM gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar kesin belli değilse de, bilinen dominant bir aksonal disfonksiyon olduğudur.¹⁴ Dolaşım ve metabolik nedenler üzerinde durulmaktadır;

Mitokondrial Disfonksiyon: Hücre enerji metabolizmasında Mitokondri çok hassas bir organeldir ve ağır hastalıklarda sıklıkla hasarlanabilir. MODS ve hiperglisemi erken dönemde, uzun süre yatak istirahati ve kullanılmama atrofisi uzun vadede mitokondriyi etkileyebilir.³ Mitokondriyal disfonksiyon yoğun bakım hastalarının kas biopsilerinde gösterilmiştir.⁴

Mikrosirkülasyon değişiklikleri: SIRS ve sepsiste oluşan mikrosirkülasyon değişiklikleri tüm vücutta meydana gelir ve gelişen ödem, inflammatuar faktörlerin etkisiyle aksonal dejenerasyona neden olabilir.²⁻⁴ Endotrakeal entübasyon, intravasküler yol açılması gibi invaziv girişimlerde SIRS'a neden olarak etkili olacaktır.^{2,4} Artan serum glikozu da mikrosirkülasyonun bozulmasına katkıda bulunabilir.⁴ Akut astım'da ve sepsiste, kapiller permeabilite artışının bozulması mikrovasküler değişikliklerin gelişimine neden olarak periferik sınırlarda dolaşım sorunları oluşturabilir.^{2,4} Bir adhezyon molekülü olan E-Selektin'in periferik sınırlar üzerine etkisiyle mikrosirkülasyonu bozabileceği ileri sürülmüştür.³² Fakat KHNM sepsis dışında birçok patolojide de gelişebilir.

Sitokinler: Kesin mekanizma bilinmese de özellikle proinflammatuar sitokinler patojenitede rol alabilirler. Sitokinler ve serbest oksijen radikalleri, hipoksi ve aksonal dejenerasyon üreten mikrosir-

külasyona yan etki olarak, SIRS ile birlikte KHNM gelişiminde etkili olabilirler.³³ Hem proinflammatuar hem de antiinflammatuar sitokinlerin infiltre ettiği iskelet kaslarındaki az sayıda lökosit aktivasyonu KHNM gelişiminin delili olabilir.³ KHNM'de kas biopsisinde immunohistopatolojik çalışmalarda İnterlökin 10 ve TNF-alfa'nın lokal üretimi, T Helper hücreleri ve makrofajlar gösterilmiştir.¹⁸ Kas dokusunda pro-antiinflammatuar sitokinlerin salınımının arttığına dair bulgular vardır.^{8,23} Bu lokal etki kas güçsüzlüğü için önemli olabilir. Ayrıca TNF-alfa'nın iskelet kaslarında zararlı etkiler oluşturabildiği gösterilmiştir.^{3,34} Bu verilerin yanında TNF-alfa ve İnterlökin 6 düzeylerinin polinöropatili hastalarda anlamlı bir değişme göstermediğini bildiren çalışmalarda vardır.^{8,35} SIRS'ta reaktif oksijen türleri kalsiyuma karşı kas fibrillerinin sensitivitesini azaltarak kas fonksiyonunu etkileyebilir.³⁶ Eksitasyon-kontraksiyon sisteminin bozulmadığını ifade eden sonuçlarda vardır.³⁷ Kasta proteolizise neden olan inflammatuar mediatörlerin de KHNM patofizyolojisinde lokal olarak etkisi olabilir.¹⁰

İskelet kaslarında sodyum kanallarının inaktivasyonu: Sodyum iletkenliği posttransisyonel modifikasyon ve gen ekspresyon değişiklikleriyle KHNM'li hastalarda bozulabilir.^{3,4} Bu etkide TNF-alfa sorumlu olabilir.³ Bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kalpain ekspresyonunun artması: Kalpain iskelet kaslarının ana proteolitik enzimidir ve kas protein metabolizmasında etkilidir.³ Protein yıkımı ile sentezi arasındaki dengeyi etkileyerek yoğun bakım hastalarında KHNM gelişimine katkıda bulunabileceği, KHNM'li hastaların kas dokusunda arttığı gösterildiği için düşünülmüştür.³⁸

Özellikle myopati gelişiminde inflammatuar mediatörlerin neden olduğu proteolizis, biyoenerji yetmezliği, glikozun toksisitesiyle hormonal disregülasyon veya membran duyarsızlığına neden olarak patofizyolojik süreçte etkili olur.¹⁰ Güçsüzlük gelişiminde gen transkripsiyonunda rol oynayabileceği belirtilmiştir.⁴

Birçok teoriye rağmen KHNM patogenezinde hala sınırların var olduğu, ilerde yapılacak çalışmalar için bir ışık kaynağı olacaktır.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

KHNM tanısında en önemli olan, risk faktörlerinin varlığında yoğun bakım tedavisi sürecinde akla gelmesi ve iyi bir ayırıcı tanı yapılmasıdır.^{1,3} Sıklıkla KHNM anlaşılmaz ve çoğu yoğun bakımda gözden kaçar.² Tanı için sistemik bir yaklaşım gereklidir. Kritik hastalıkların progresyonu ve komorbiditesi, musküler zayıflığın başlangıç ve progresyonunu etkileyebilir.³ Mekanik ventilasyondan ayırma güçlüğü, generalize progressif kas güçsüzlüğü ve mobilizasyon fazının uzaması ile tanıya gidilir.^{1-3,8,12,20} Frenik sinir ve solunum kaslarının tutulumu ventilatörden ayırmayı geciktirir.⁸ Erken tanı için hastanın bilincinin açık olması önemlidir. Oysa yoğun bakımda çoğu hasta entübedir, ansefalit bulunabilir ve değişik derecelerde sedasyon vardır.^{2,8} Bu nedenden dolayı yoğun bakımda anamnez ve fizik muayene zor ve tam güvenilir olamayacağı için tanı koymak zordur. KHNM nörolojik ve myolojik olmak üzere iki komponente sahiptir.³ Klinik muayene ile polinöropati veya myopati ayırımı mümkün değildir.¹ Laboratuvar bulgu olarak akut güçsüzlükle örtüşebilecek başka nedenlerde olabilir.³ Hastalar sürekli ve sistemik değerlendirilmelidir.

Uzamış immobilizasyon, mekanik ventilatörden ayrılmada güçlük, özellikle ekstremitelerde distal kas gruplarında daha bariz olacak şekilde güç kaybı önemlidir (Tablo 1). Kardiyovasküler ve pulmoner sorunu olmayan mekanik ventilasyondan ayrılamayan hastalarda flask tetraparazi sıklıkla bulunur ve tanıyı koymada en önemli şüphe noktası bu klinik varyasyondur.^{1,3,4,8-10} KHNM distal ekstremitte üzerine derin ağırlı stimülasyonda güçlü yüz buruşturmaya rağmen, ekstremitelerin bu ağırlı stimulusa cevap hareketleri yavaştır.^{1,3,8,19} Güçsüzlük üst ekstremitelerde, simetrik, diffuz ve distalde daha dominanttır.^{1,3,8} Kas erimesi de görülür.^{1,3,8,10} Çok az oranda fasial güçsüzlük rapor edilse de kranial tutulum yoktur veya azdır ve kranial sinir muayenelerinde çok özellik yoktur.^{1,3} Eğer herhangi bir nedenle eşlik eden santral sinir sistemi tutulumu varsa refleks cevaplar abartılıdır.¹ Flask paralizi genelde motor nöron hastalıklarında vardır. KHNM'li hastaların büyük kısmında derin tendon refleksleri azalmıştır veya çoğunlukla alınamaz ve bu önem-

li bir muayene bulgusudur.^{1-3,8} Fakat bu temel muayene yoğun bakım hastalıklarının bir çoğunun da vardır ve bu nedenle seri muayeneler gerektirir.^{3,39} Normal reflekslerin varlığı polinöropati tanısını tam olarak ekarte etmez.⁸ Yoğun bakım hastalarında sedatifler, analjezikler sık kullanılan ajanlardır ve derin tendon reflekslerini tamamen yok etmeler de etkileyebilirler.

KHNM'de kas gücü Medical Research Council skoru ile değerlendirilir.³ Bu değerlendirmede ekstremitelerdeki 3 kas grubu 0 paralizi ve 5 normal kas gücü olacak şekilde puanlandırılarak hesaplama yapılır. Toplam değer 0-60 arasındadır ve 48'den az skor değerlerinde KHNM düşünülebilir.³

Deneyimli klinisyen ve yoğun bakım hemşiresi yoğun bakım hastasındaki ekstremitte hareket zayıflığını ve reflekslerin azalmasını gözlemleyebilir.² Tüm bunlara rağmen hasta yürüyene, elbisesini giyene, yemek yiyene ve hatta yoğun bakımdan çıkana kadar tanı konulmasında güçlük çekilebilir.⁴

ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

Elektrofizyolojik çalışmalar, ventilatörden ayrılmada sorunu olan her hastada yapıldığında, motor ve sensoriel polinöropatinin tesbiti açısından tanıyı kesinleştirmede altın standarttır (Tablo 1).^{1-3,5,8} Bu incelemeler yapılırsa klinik nöromusküler değişikliklerden çok daha erken geliştiği ve hatta yoğun bakıma kabul edilen riskli hastalarda 2-5 gün içinde, hastalığın başlangıcından itibaren de 2-7 gün içinde bulgularının geliştiği tesbit edilebilir.^{6,8,21} Deneysel çalışmalarla da, sepsisli ratlarda elektrofizyolojik bulguların erken dönemde geliştiği gösterilmiştir.⁴⁰

Elektrofizyolojik olarak kas eksitabilitesinde azalma, myopati, aksonal motor nöropati ve sensoriel nöropati bulguları KHNM'de hakimdir.^{8,11} Periferik sinirlerde sensorial aksiyon potansiyellerinin (SNAP) ölçüm ve kaydıyla ve bir elektrik stimulusunun seçilmiş periferik kasların kas aksiyon potansiyellerinin (CMAP) bütünü değerlendirilerek yapılır.³ SNAP ölçümü için bir aktif elektrot sinirin cevap vereceği derinin innerve ettiği bölgenin üzerine yerleştirilir ve bir SNAP, sinire verilen bir elektriksel uyarıyla kaydedilir. CMAP ölçümü için

TABLO 1: Kritik hastalık polinöromyopatisinin klinik, elektrofizyolojik ve biopsi bulguları ve ayırıcı tanı.

Risk Faktörleri	Klinik Bulgular	Elektrofizyolojik Bulgular	Biopsi Bulguları
Sepsis ve SIRS, Primer hastalığın şiddeti, Kan glukoz düzeyi, İleri yaş, Kortikosteroidler, Nöromusküler, Blokerler, Aminoglikozidler, Parenteral beslenme, İnmobilitte, Akut Asthma, KOAHA alevlenmesi, Organ Transplantasyonu, ARDS, MODS, Azotemi ve Hiperomolarite, Diğer....	Risk faktörlerinin varlığı, Ventilatörden ayrılma güçlüğü, Bilinç açıklığı, Uzamış immobilizasyon, Ekstremitte distalde kas güçsüzlüğü, Flask Tetraparazi, Kas erimesi, DTR'inde azalma veya kayıp, MRC skoru<48, Normal veya hafif yüksek serum kreatin fosfokinazı.	CMAP amplitüdünde azalma, SNAP'te çeşitli kayıplar, İğne EMG; Pozitif sivri dalgalar Fibrilasyon potansiyelleri Anormal frenik sinir iletimi.	İnce santral myozin flamen kaybı, Aktin/myozin oranında azalma, Sinirde distal aksonal dejenerasyon.
Ayırıcı Tanı			
Spinal Kord Hastalıkları İnjury, Akut iskemi, Transvers Myelit, Servikal kord myopatisi, Amyotrofik Lateral Skleroz.	Santral Sinir Sistemi Hastalıkları Ansefalopati, Strok, İnfeksiyonlar	Polinöropatiler Gullian Barre Sendromu, Myastenia Gravis, Lambert-Eaton Sendromu, Diabetik nöropati, Botulizm, Demyelinizan polinöropati, Organofosfat zehirlenmesi, Hipokalsemi, hipomagnezemi, Porfiriya, Diğer nöropatiler.....	Myopatiler Rabdomyolizis, Musküler distrofi, Duchenne myotonik distrofi, Kaşektik myopati, Nekrotizan myopati, Üremi, Polimyoziit, Toksik myopati, Poliomyelit, Kongenital myopati, Glikojen depo hastalığı, Steroid myopatisi, Hipotroidik myopati, Sarkoid myopati, HIV ile ilişkili myopati.

SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu, MODS: Multiorgan Disfonksiyon Sendromu, DTR: Derin Tendon Refleksleri, MRC: Medical Research Council Skoru, CMAP: Kas Aksiyon Potansiyelleri, SNAP: Sensorial Sinir Aksiyon Potansiyeli, EMG: Elektromyografi.

kaydedici elektrot innerve edilen sinirin cevap verdiği bir kasın ortasına yerleştirilir ve referans elektrot tendon üzerine distale yerleştirilir. Sinir aktif elektrodun proksimalinde önceden belirlenen uzaklıktan stimüle edilir ve sonuç olarak meydana gelen CMAP kaydedilir. Kaydedilen CMAP ve SMAP'lerin latens, amplitüd ve iletim hızları değerlendirilir.³ Çoğunlukla latens ve iletim hızı değişmez.⁸ Anormal frenik sinir iletimi hastaların önemli bir kısmında vardır.^{1,4,8} Polinöropatide di-

rek kas stimülasyonuna cevap vardır, fakat sinirin sağladığı stimülasyon yoktur.⁴ Bazen bu myopati olup olmadığının ayrılmasında faydalıdır.

KHNM elektrofizyolojik bulgular CMAP amplitüdünde azalma, SNAP'te çeşitli kayıpları ihtiva eder.^{1,3,4,10,11} SNAP nöropatik hastalıklarda azalır ve bu bulgu tanı koydurucudur.^{1-3,10} Eğer primer hasar kastaysa SNAP normal olabilir.³ Sensorial sinir iletimi erken safhalarda normaldir.⁴ CMAP myopatilerde hemen hemen 1.0'a yaklaşır.⁴¹

Elektrofizyolojik çalışmaları birçok nedenden dolayı yoğun bakım hastalarında yorumlamak ve veri elde etmek zordur. SMAP ve CMAP amplitüdüleri ödem nedeniyle çok doğru ölçülüp kaydedilmeyebilir.²⁻⁴ Ödem, bazı amplitüd hesaplamasında sinir ve yüzey kayıt elektrodu arasındaki mesafeyi artırır. Elektrofizyolojik çalışmalarda kas kontraksiyonu birçok yoğun bakım hastalarında mümkün olamayabileceğinden, değerlendirilmesi ve ölçülmesi zordur. Ayrıca mevcut cihazlar nedeniyle elektronik parazitlerden de etkilenebilir.³

İğne Elektromyografi (EMG) KHNM için diyagnostik olarak kullanılabilir. İğne EMG ile iğne elektrot direk kasın içine yerleştirilir. Kastaki elektriksel aktivite istirahatte gözlenir ve ayrıca kasta hastanın gönüllü kontraksiyonu gözlenir. Her bir motor ünitenin aksiyon potansiyellerinin amplitüdü ve süresi değerlendirilir.^{3,4} Ventilatörden ayrılmasında güçlük olan KHNM ile uyumlu hastalarda iğne, EMG bulguları diyafragma, interkostal kaslar, proksimal ve distal ekstremitte kaslarında pozitif sivri dalgalar ve fibrilasyon potansiyelleri olarak isimlendirilen kas fibrillerinde spontan ritmik boşalmaları içerir.^{2-4,8} Solunum kaslarında denervasyon atrofisi solunum yetmezliğini açıklamada yeterlidir.⁴ Fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif sivri dalgalar tek kas fibrilinde spontan aktiviteyle ve sinir ile kas arasında ki innervasyonda bir bağlantı kesikliğinde ortaya çıkar.²⁻⁴ İğne EMG'nin sensitivitesi %44 ve spesifitesi %94.4'tür.²⁵

KHNM'li hastalarda ayrıca 31P Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi ile biyoenerjik yetmezlik gösterilmiştir.⁴ Bu bulguyla KHNM'de biyoenerjik rezervde bir azalma vardır. Bu nöromusküler yetmezlik için önemli bir bulgu olabilir.

KAS VE SİNİR BİYOPSİSİ

Kas biopsisi periferik kaslarda yapısal anormallikleri ve yoğun bakımda gelişmiş olan myopati tipini belirleyebilmek için diyagnostik bir metoddur.^{3,4} İnvazivdir, değerlendirmesi için deneyim gerekir.^{1,3} Rutin uygulanmamalıdır.^{3,8} Biopsi lateral vastus kasından alınmalıdır ve altta yatan myopatinin subtipi araştırılır. Elektron mikroskopik incelemede ince santral myozin filamen kaybı myopati lehinedir.^{1,2,4,10,11} Perkutan kas biopsilerinde aktin/myo-

zin oranında azalma görülür.^{4,2} İnflamatuar infiltratlarda olabilir.¹⁰ Histopatolojik olarak tek fibril nekrozu, fibrozis, kas fibrillerinde yağlı dejenerasyon, çerçeve vakouller, angulasyonlu fibriller ve kas fibril boyutlarında anormalliklerde olabileceği bildirilmiştir.⁶ Myopati bulguları polinöropatilerde primer olarak görülse de, sıklıkla sekonder olarak gelişir.⁸ Önemli olan bir veri de kas biopsisi ile elektrofizyolojik çalışmaların arasında korelasyonun varlığıdır.¹²

Sinir biopsisi çok nadir yapılır. Önemli inflamasyon veya demyelinizasyon delili olmayan hem sensorial hem de motor fibriller ile uyumlu bir akut somatosensoriel nöropati bulguları olmalıdır.^{3,7} Sinir biopsisinde distal aksonal dejenerasyon görülür, demyelinizasyon yoktur ve hatta normal histopatoloji dahi görülebilir.^{3,4,8} Bu bulgu aksono-sensorial nöropati ile uyumludur.³ Ama yoğun bakım hastalarında yapısal tahribattan önce fonksiyonel değişikliklerin ilerleyebileceği bilinmelidir.⁴

SERUM KREATİN FOSFOKİNAZ DÜZEYİ

Serum kreatin fosfokinazı çoğunlukla KHNM hastalarında normaldir.^{3,8,25} İskelet kasında protein metabolizmasında etkilenme olabileceğinden hafif yükselmede görülebilir.^{6,27} KHNM'de nekrotik proses olmadığından ve tedrici bir başlangıca sahip olduğundan normaldir.³ Fakat bazen hafif yükselme olabilir ve eğer nekroz gelişmişse çok yükselir.^{4,11} Yüksek kreatin fosfokinaz nedenlerin izole edilmesi gerekir.⁸

AYIRICI TANI

Sistemik olarak basamak basamak ayırıcı tanıya gidilmelidir. Yoğun bakım hastalarında nöromusküler zayıflık olguları giderek artmaktadır. Bu artış, ayırıcı tanı açısından da zorlukların oluşmasına neden olur (Tablo 1). KHNM düşünülen hastaların değerlendirilmesinde nörolog ve patolojik muhakkak bulunmalıdır. Diğer akut myopatilerden (rabdomyolizis, akut polimiyozit, elektrolit bozuklukları) major ayırıcı tanısı yapılmalıdır.¹ Myoglobüni, serum kreatin kinaz düzeyleri ve biopsi diğer myopatilerle ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.² Nöromusküler hastalıklar periferik sinir paralizleri, viral polimiyelit, amiotrofik lateral skleroz'u ih-

tiva eden kritik hastalıklarla birlikte bulunabilirler.³ Bu hastalıklarla, klinik değerlendirme, Elektrofizyolojik bulgular ve diğer laboratuvar analizlerle ayırıcı tanı kolaydır. Radyolojik değerlendirmelerle spinal kord ve santral sinir sistemi değerlendirilmesi ayırıcı tanıda önemlidir.² Yüksek servikal disfonksiyon, neoplazm, sinir sistemi enfeksiyonu ve diğer motor nöron hastalıklarının ayırıcı tanısında radyoloji değerli bilgiler verebilir.^{3,8}

Gullian Barre Sendromu ve Myastenia Gravis gibi hastalar yoğun bakıma seyrek olarak yatarlar ve akut respiratuvar yetmezliklikleri vardır.³ Gullian Barre Sendromu hastalarında kas güçsüzlüğü vardır. KHNM başlangıçta Gullian Barre Sendromunun bir varyant tipi olarak da düşünülmüştür.⁴³ Fakat bazı farklılıkları vardır. Gullian Barre Sendromu sıklıkla nöromusküler zayıflık başlangıcından günler veya haftalar önce bir enfeksiyon anamnezi vardır, motor defisit assenden bir seyir izler. KHNM kritik hastalık seyrinde gelişir ve generalize bir motor defisit vardır.³ En önemli ayırt edici bulgu Gullian Barre Sendromunda Beyin Omurilik Sıvısında protein miktarı artarken KHNM’nde normaldir.³ Myastenia Gravisle, uzamış generalize nöromusküler blok olması, anamnez, klinik muayene bulguları ve laboratuvar incelemelerle kolaylık ayırıcı tanısı yapılabilir. Myastenia Gravis’in aminoglikozidler ve nöromusküler blokerlerle agreve olabileceği bilinmelidir.³ Lamber-Eaton Sendromu’da polinöropati primerdir ve klinik bulgularla değerlendirme önemlidir.^{1,3}

Yoğun bakımdaki hastalarda nöromusküler güçsüzlük tedavinin bir advers etkisi olarak veya hastalığının seyrinde komplikasyon olarak gelişebilir.³ Spinal kord, periferik sinirler ve kasların sistemik incelenmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir. Toksik veya septik ansefalopati ve santral sinir sistemi hastalıkları, beyin sapındaki patolojiler ise başlı başına ayrı patolojilerdir ve nöromusküler bozukluklara neden olabilirler.^{3,4} Renal yetmezlik ve/veya asidoz bulunan hastalarda yüksek doz nöromusküler bloker kullanımı dirençli nöromusküler güçsüzlüğe neden olabilir.³ Ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Saf tek motor nöropati genellikle nöromusküler kullanımına bağlı gelişebilir ve simetrik olmaması, tek bir sinir tutulumu bulgularıyla

ayırımı kolaydır.⁴ Sinire travma, uzun süre sırtüstü yatışa bağlı iskemik ve hemorajik kompresyonda nadir gelişebilir.⁴ Deneyimli klinisyen gelişen bu komplikasyonu fark eder ve ayırımı kolaydır. Organofosfat zehirlenmesi, Botulizm, elektrolit inbalansı (Hipokalsemi, Hipomagnazemi) kas güçsüzlüğü oluşturabilir. Ayırıcı tanı için hastalığın gelişme sürecine ait hikayesi, klinik bulgular ve laboratuvar testler kullanılmalıdır. Kronik inflamatuvar demyelizan polinöropati için elektrofizyolojik ve biopsi bulgularıyla ayırıcı tanıya rahatlıkla gidilir. Diabetik polinöropati de önemli bir diğer klinik tablodur.

İNSİDANS

KHNM insidansı ile ilgili kesin veriler olmasa da yoğun bakımda 7 günden fazla yatan hastalarda %30-50 veya daha çok oranında görülebilmektedir.^{1,8,18,19} Yoğun bakıma yatan hastalarda çok kısa sürede gelişebileceğini bildiren çalışmalar vardır.¹² Klinik olarak az tesbit edilse de elektrofizyolojik çalışma bulgularına göre daha sıktır.¹² Eğer elektrofizyolojik çalışmalar zamanında ve iyi değerlendirilirse oran %80'lere çıkmaktadır.¹ Özellikle erken yapılan elektrofizyolojik çalışmalar birkaç gün sonra tekrarlanırsa insidansta bir artış olduğu görülecektir.²⁷ Eğer hastada SIRS veya sepsis varsa oran ortalama %68-100'a kadar çıkabilmektedir.^{2-4,8,10,23} Sepsisle beraber MODS varsa görülme sıklığı daha da artar.^{5,23} Sepsisin şiddeti ve yoğun bakımda yatış süresi KHNM insidansını artırmaktadır.¹ Cerrahi ve major medikal yoğun bakım hastalarında %50'den fazla grup hasta KHNM'den zarar görmektedir.^{2,8} İhtiyatlı bir ifadeyle, her polinöromyopatili hastadan ikisinden biri yoğun bakımdan taburcu edilmiştir.⁵ Tüm bu verilere rağmen tek başına, nöropati veya myopati ile beraber kombine insidans konusunda tartışmalar vardır.⁴

PROGNOZ

Mortalite nöropati gelişmişlerde gelişmemişlere göre 2-3.5 kat daha fazladır ve alta hatan hastalığın şiddeti de önemlidir.^{8,14,23} Anormal sinir iletim bulgularının, mortalite için belirleyici olabileceği bildirilmiştir.⁴⁴ KHNM gelişmiş hastalarda yoğun bakımda kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi

uzar, mekanik ventilasyondan ayırma güçlüğü gelişir ve dolayısıyla da mortalite artar.^{3,12} En önemli etkisi, mekanik ventilasyondan ayırmadaki güçlütür.^{3,8} Türkiye’de maliyet hesaplaması yapılmış olmasa da Amerika Birleşik Devletlerin’de günlük yaklaşık 1500 dolar gibi bir ek maliyete neden olmaktadır.³⁴ Bu maliyet uzamış yatışa bağlı gelişen pnömoni, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi pek çok komplikasyon nedeniyledir.^{3,8,27} İnsidans, epidemiyoloji özelliklerinde olduğu gibi prognozu belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun dönemde uygulanacak olan rehabilitasyon da prognozu etkiler.⁸ Yoğun bakımdan çıktıktan sonra uzun dönemdeki prognoz da çok iyi değildir ve yaşam kalitesinde ileri derecede bozukluk vardır.^{4,5,23} Yaşayan hastalarda kas güçsüzlüğü, parazi ve ataksi gibi şikayetler kalıcı olabilmektedir.⁵

ÖNLENMESİ VE TEDAVİ

Tam olarak gelişim patogenezi anlaşılamadığından spesifik tedavi uygulamaları yoktur.^{3,8,9} En önemli tedavi ilkesi altta yatan risk faktörlerinden korunma, risk faktörü gelişmişse erken tanısı ve tedavisi, iyi bir genel yoğun bakım destek tedavisi ve gelişebilecek bu komplikasyona olabildiğince erken tanı konulmasıdır.^{3,4,8,9,27,46} Eğer SIRS başarılı bir şekilde tedavi edilebilirse muhtemelen hastaların %50’nde belli bir süre içinde düzelme görülebilir.^{2,10} Cerrahi ve invaziv işlemlerden kaçınarak SIRS gelişimi önlenir.⁴ Septik fokusun drenajı ve antibiyoterapi, dolaşımın stabilitesi ve uygun hava yolu ile solunumsal düzenleme ile beraber MODS gelişiminin önlenmesi de tedaviye katkıda bulunur.⁴ Çoğunlukla bilgi eksikliği, klinik değerlendirme güçlüğü ve elektrofizyolojik çalışmaların yoğun bakımda yapılamaması nedeniyle tanıda eksiklikler olmaktadır ve tedavi etkinliği bu gecikmeyle etkilenebilmektedir.⁴⁷ KHNM’de klinisyenler, farmakolog, fizyoterapist, beslenme uzmanları ve hemşirelerle koordine multidisipliner bir yaklaşımla tedavi düşünülmelidir. Eğer bu sendromun insidansı azaltılabilirse en önemli kazanım ortaya çıkar. Temel ilkeler;

Erken tanı: Riskli hastalar seçilmesi, sürekli nöromusküler değerlendirme yapılması, Elektrofizyolojik testlerin olabildiğince erken ve özellikle

mekanik ventilasyondan ayırma da güçlük olan hastalarda hemen yapılması önemlidir.

Nöromyopatik ilaç kullanımını dikkatli yapılması ve gerekirse kısıtlanması: KHNM gelişimi için yüksek riskli hastalarda infüzyon şeklinde nöromusküler bloker kullanımdan kaçınmak, steroidlerle ve aminoglikozidlerle kombine kullanmamak ve eğer gerekliyse bu ilaçların düşük dozda kullanılması önemlidir.^{3,6,8,10,27}

Sıkı kan şekeri kontrolü: Tavsiye edilebilecek bir uygulamadır. Fakat yinede daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekir.^{3,8,24,49} Beslenmede verilen lipit profilinin resussitasyonu da bu tedavi etkili olmaktadır.⁹

Ek uygulamalar: Önlenmesi ve hafifletilebilmesi için plazmaferez, sepsiste uygulanan renal replasman tedavisi, erken yapılan immunomodulator tedavi kullanımı gibi önerilerde vardır.^{2,4,8,18,27,49} İmmunoterapi tedavisi için daha geniş verilere ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Parenteral glutamin veya glutatyon, İnterlökin-1 reseptör antagonistleri, prostasiklin, nitrik oksit sentez inhibitörleri ve antioksidan kullanımının tedavideki etkileri araştırılabilir bir konudur.¹⁰ Aktive Protein C ile ilgili yeterli döküman yoktur.⁴ Dekübitis profilaksisi, derin ven trombozu profilaksisi ve diğer standart yoğun bakım tedavileri de KHNM tedavisine katkıda bulunabilir.⁸

Hastaların mobilizasyonu: Mobilizasyon fiziksel sağlığı pozitif yönde etkiler, sakatlığı önleyebilir ve dejeneratif işlevleri azaltır.³ Hastaların yoğun bakım tedavisinden sonraki yaşam kalitesinde olabilecek değişiklikler önemlidir. Fizyolojik, fonksiyonel ve psikolojik değerlendirmelerin yoğun bakımdan çıkışından sonraki değerlendirmeleri önemlidir. KHNM bu durumları olumsuz etkiler.^{3,8} KHNM gelişen hastalarda rehabilitasyon süresi uzar ve yaşam kalitesi düşer.³ Nörofizyolojik bulgular taburcu olduktan sonraki 5 yıl içinde %90’dan fazla bir oranda bulunur.⁵⁰

Yoğun bakım hastasına yatakta pozisyon verme, pasif hareketleri uygulama ve rehabilitasyon önemlidir, ihmal edilmemelidir.^{3,4,8} Ekstremitelerdeki kas gruplarına germe ve esneme hareketlerinin yaptırılması atrofiyi geciktirir.

Bildiğimiz bu etkilere rağmen bir çok yoğun bakım ünitesinde pratik uygulamada rehabilitasyon tedavisi yetersizdir. Fizyoterapistlerle her 8 satte bir 8 dakika egzersiz iyi bir seçenek olabilir.⁵¹ KHNM gelişimini önleme amacıyla ön rehabilitasyon fikride ortaya atılsa da hastalardaki bireysel farklılıklar nedeniyle pratikte kullanılabilecek bir uygulama değildir.³ Fakat daha geniş ve iyi de-

ğerlendirilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Tedavi sonuçları kaydedilerek daha geniş sonuçlara varılması gereklidir. Bu hem prognoz ve hem de spesifik tedavi metodlarının belirlenebilmesi açısından önemlidir.⁴⁷ Pahalı ve zahmetli olan yoğun bakım hastasının tedavisi, idaresi ve maliyeti için gereklidir.

KAYNAKLAR

- Dhand UK. Clinical approach to the weak patient in the intensive care unit. *Respir Care* 2006;51(9):1024-40.
- Bolton CF, Breuer AC. Critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22(3):419-24.
- Johnson KL. Neuromuscular complications in the intensive care unit: critical illness polyneuropathy. *AACN Adv Crit Care* 2007;18(2):167-80.
- Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32(2):140-63.
- Latronico N. Neuromuscular alterations in the critically ill patient: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both? *Intensive Care Med* 2003;29(9):1411-3.
- Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27(11):2544-7.
- Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(11):1223-31.
- van Mook WN, Hulsewé-Evers RP. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(4):302-10.
- Bolton CF. The discovery of critical illness polyneuropathy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;42(Suppl):66-7.
- Friedrich O. Critical illness myopathy: what is happening? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(4):403-9.
- Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuropathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1505-14.
- Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrie I. Risk factors for critical illness polyneuropathy. *J Neurol* 2005;252(3):343-51.
- MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977;2(8038):615.
- Nauwynck M, Huyghens L. Neurological complications in critically ill patients; septic encephalopathy, critical illness polyneuropathy. *Acta Clin Belg* 1998;53(2):92-7.
- Brunk UT, Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *Eur J Biochem* 2002;269(8):1996-2002.
- Vondracek P, Bednarik J. Clinical and electrophysiological findings and long-term outcomes in paediatric patients with critical illness polyneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10(4):176-81.
- Newman AJ, Singer NG. Critical care myopathy in a child. *J Clin Rheumatol* 2005;11(2):93-7.
- 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(12):2281-6.
- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al.; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288(22):2859-67.
- Kane SL, Dasta JF. Clinical outcomes of critical illness polyneuropathy. *Pharmacotherapy* 2002;22(3):373-9.
- 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(9):1360-3.
- Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000;56(6):211-4.
- Barlas I, Oropello JM, Benjamin E. Neurologic complications in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(2):68-73.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.
- 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(4):711-5.
- Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114(9):1187-95.
- 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(8):1288-96.
- Waldhausen E, Mingers B, Lippers P, Keser G. Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1997;23(8):922-3.
- Marino PL, Millili JJ. Possible role of dietary lipids in critical illness polyneuropathy. *Intensive Care Med* 1998;24(1):87.
- Thiele RI, Jakob H, Hund E, Tantzky S, Keller S, Kamler M, et al. Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery'. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48(3):145-50.
- Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998;50(1):46-53.
- 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(1):75-82.
- Zochodne DW, Bolton CF, Gilbert JJ. Polyneuropathy in critical illness: pathologic features. *Ann Neurol* 1985;18(4):160-66.

34. Fowles JR, Sale DG, MacDougall JD. Reduced strength after passive stretch of the human plantarflexors. *J Appl Physiol* 2000;89(3):1179-88.
35. Verheul GA, de Jongh-Leuvenink J, Op de Coul AA, van Landeghem AA, van Puyenbroek MJ. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in critical illness polyneuromyopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96(4):300-4.
36. Callahan LA, Nethery D, Stofan D, DiMarco A, Supinski G. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(2):210-7.
37. Lanone S, Taillé C, Boczkowski J, Aubier M. Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31(12):1611-7.
38. Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997;20(3):316-22.
39. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest* 2007;131(5):1541-9.
40. Rannou F, Pennec JP, Rosignol B, Morel J, Dorange G, Arvieux C, et al. Effects of chronic sepsis on rat motor units: experimental study of critical illness polyneuromyopathy. *Exp Neurol* 2007;204(2):741-7.
41. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 2001;112(9):1586-93.
42. Stibler H, Edström L, Ahlbeck K, Remahl S, Ansved T. Electrophoretic determination of the myosin/actin ratio in the diagnosis of critical illness myopathy. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1515-27.
43. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24(8):1408-16.
44. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006;67(8):1421-5.
45. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33(6):1266-71.
46. Hinder F, Lüdemann P, Hinder S, Ringelstein EB, Van Aken H. [Prolonged muscle weakness in intensive care patients with special attention to the so-called intensive care polyneuromyopathy]. *Anaesthesist* 1997;46(3):211-9.
47. Bolton CF, Young GB. Critical Illness Polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2(6):489-98.
48. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):219-26.
49. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Ziemann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23(11):1144-9.
50. 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(4):1012-6.
51. Winkelman C, Higgins PA, Chen YJ. Activity in the chronically critically ill. *Dimens Crit Care Nurs* 2005;24(6):281-90.