

Erworbene Muskelschwäche beim kritisch Kranken

Critical-Illness-Polyneuropathie und Critical-Illness-Myopathie

Vorbetrachtungen und historischer Überblick

Gegenwärtig werden pro Jahr immer mehr, immer ältere und immer kränkere Patienten auf den Intensivstationen aufgenommen [99]. In diesem Zusammenhang stellt die im Verlauf einer Intensivbehandlung erworbene Muskelschwäche bei kritisch kranken Patienten eine ernstzunehmende und kostenintensive, vor allem aber prognoserelevante Komplikation dar, deren Ausmaß erst seit wenigen Jahren in vollem Umfang erkannt und gewürdigt wird [2, 9, 21, 57, 59, 80]. In der Akutphase der Erkrankung verlängert die eingeschränkte Muskelkraft die Entwöhnung vom Respirator, verhindert eine frühzeitige Mobilisation und prolongiert den Aufenthalt auf der Intensivstation, was *per se* Mortalität und Morbidität erhöht [24, 44, 45, 47, 64, 78]. Darüber hinaus verlängert die erworbene Muskelschwäche – obwohl grundsätzlich reversibel – die Dauer der Rehabilitation, beeinträchtigt die Lebensqualität nach Entlassung und verzögert die Wiedereingliederung ins Alltags- und Berufsleben [28, 57, 58, 59, 93, 107]. Trotz des Fehlens aktueller und exakter Zahlen ist es offenkundig, dass dieses Phänomen immense gesundheitsökonomische und volkswirtschaftliche Auswirkungen mit sich bringt [57, 99].

Im Jahr 2009 wurde in Brüssel eine mit namhaften Experten besetzte Round-Table-Konferenz mit dem Ziel einberufen, dieses folgenschwere intensivmedizinische Phänomen zu diskutieren [47, 117]. Als ein wichtiges Ergebnis dieses Treffens wurde die „erworbene Skelettmuskelschwäche bei kritisch Kranken“ („ICU-acquired weakness“, ICUAW) erstmals klar definiert und darauf aufbauend entsprechende Diagnosekriterien festgelegt. So beschreibt die ICUAW eine rein klinisch diagnostizierte, neu aufgetretene Muskelschwäche bei Intensivpatienten ohne fassbare Ursache bis auf die kritische Erkrankung selbst, die mit Hilfe elektrophysiologischer und histologischer Untersuchungen in drei Untergruppen eingeteilt werden kann:

- Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP),
- Critical-Illness-Myopathie (CIM) sowie
- Mischformen im Sinne einer Critical-Illness-Neuromyopathie (CINM).

Dabei ist die erworbene Muskelschwäche keine neuartige Erscheinung, sondern wurde bereits im Jahre 1892 von Osler beschrieben [98]. Man ging seinerzeit davon aus, dass der sog. „rapid loss of flesh“, der sehr oft im Rahmen einer schweren Sepsis beobachtet werden konnte, auf einer katabol bedingten Myopa-

thie beruht und sowohl die Extremitäten- als auch die Atemmuskulatur beeinträchtigen kann [98]. Über 50 Jahre später gelang es dem Würzburger Neurologen Mertens, sog. *Koma-Polyneuropathien* in Folge von Schockgeschehen zu identifizieren, wobei er vermutete, dass metabolische bzw. ischämische Läsionen peripherer Nerven als Ursache der Muskelschwäche anzusehen sind [91]. Anfang der 1980er Jahre führten schließlich Bolton und Mitarbeiter systematische Untersuchungen an schwerkranken Patienten mit erworbenen neuromuskulären Störungen durch und charakterisierten erstmals spezifische morphologische, elektrophysiologische und funktionelle Veränderungen [9, 11, 12]. Es war auch diese Arbeitsgruppe, die später den Begriff der Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP) prägte. Trotz der seinerzeit gängigen Hypothese, dass diese neuromuskulären Störungen direkt auf den „toxischen Wirkungen der Sepsis“ beruhen, blieb die wirkliche Pathogenese unklar. Die anfängliche Vermutung, dass es sich um eine attenuierte Form des Guillain-Barré-Syndroms handelte, erwies sich in diesem Zusammenhang als nicht haltbar [73, 76, 78, 139].

Seit ungefähr 25 Jahren ist bekannt, dass mit der Critical-Illness-Myopathie (CIM) eine weitere wichtige Ursache für die erworbene Muskelschwäche bei kritisch Kranken existiert [72, 74, 76, 78,

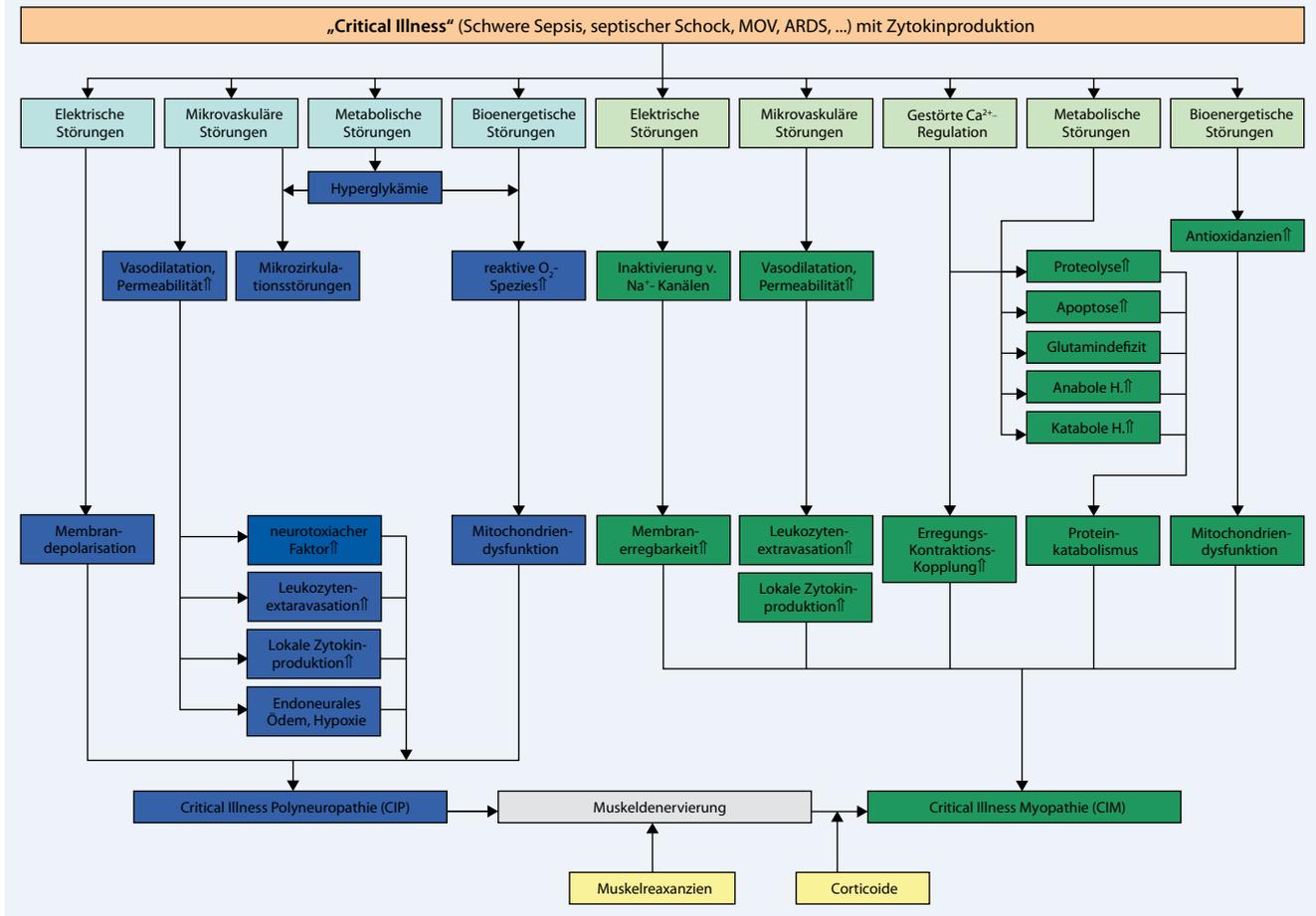


Abb. 1 Pathophysiologie der erworbenen Skelettmuskelschwäche bei kritisch Kranken mit Fokus auf diejenigen Mechanismen, die potenziell zur CIM bzw. CIP führen können. MOV Multiorganversagen, ARDS „adult respiratory distress syndrome“, H Hormone. (Adaptiert nach [53])

138]. Diese primäre Muskelschädigung, die in unterschiedlichen histopathologischen Spielarten auftreten kann, scheint dabei nicht nur durch septische Zustände, sondern auch durch andere Faktoren (wie z. B. die kontinuierliche Applikation von Muskelrelaxanzien) ausgelöst werden zu können [38, 39, 40, 63, 64]. Aktuelle Untersuchungen zur ICUAW kommen zu dem Ergebnis, dass die CIM sogar häufiger und früher auftritt als eine CIP und dass bei der überwiegenden Mehrheit kritisch Kranker Mischformen aus CIP und CIM anzutreffen sind [40, 70, 114, 128].

Inzidenz

Die in klinischen Untersuchungen berichtete Inzidenz der erworbenen Muskelschwäche bei kritisch Kranken ist höchst uneinheitlich und hängt von den jeweiligen Diagnosekriterien, dem Diagnosezeitpunkt sowie von der untersuchten Pa-

tientenpopulation ab [48, 53, 114, 138]. So kamen De Jonghe und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, dass über 25% der Patienten, die länger als 7 Tage mechanisch beatmet wurden, eine klinisch relevante Muskelschwäche entwickelten [25]. Die Arbeitsgruppe um Leijten dagegen konnte mit Hilfe elektrophysiologischer Tests zeigen, dass die Inzidenz von CIP und/oder CIM in einem vergleichbaren Patientenkollektiv bei 58% lag [83]. Ungefähr zwei Drittel der Patienten mit ARDS („adult respiratory distress syndrome“) entwickeln im Rahmen der Intensivbehandlung neuromuskuläre Störungen; wiederum andere klinische Studien, die sich schwerpunktmäßig mit septischen Patienten befassten, kamen sogar auf Inzidenzen zwischen 50 und 100% [4, 64, 120, 131].

In einer erst kürzlich publizierten Studie untersuchte die Arbeitsgruppe um Weber-Carstens 53 beatmete Intensivpatienten mit einem SAPS-II-Score ≥ 20 an

drei aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme. In diesem Kollektiv war eine CIM mit einer Inzidenz von 68% häufiger anzutreffen als eine CIP (38%); darüber hinaus traten elektrophysiologische Merkmale der CIM deutlich früher im Krankheitsverlauf auf als Korrelate einer CIP (7 vs. 10 Tage) [70]. Auch hier kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Mischformen (sog. CINM) aus beiden neuromuskulären Störungen sehr häufig waren, zumal bei den meisten Patienten mit CIP ebenfalls eine CIM vorlag [3, 68].

Pathophysiologie

Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge sind hochkomplex, beeinflussen sich z. T. gegenseitig und sind bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt [138]. Störungen der Mikrozirkulation,

Entzündungsphänomene, elektrophysiologische Alterationen sowie energetische bzw. metabolische Veränderungen und Imbalancen werden als potenzielle Ursachen diskutiert, wobei ein Großteil der diesbezüglichen Erkenntnisse auf tierexperimentellen bzw. In-vitro-Untersuchungen beruht (■ **Abb. 1**, [55]).

Hinsichtlich der Entstehung einer CIP wurde schon früh vermutet, dass mikrozirkulatorische Veränderungen im Bereich des Endoneuriums, wie sie u. a. bei schwerer Sepsis beobachtet werden, verantwortlich sein könnten [10]. Eine gesteigerte Permeabilität der Kapillaren führt zum progredienten endoneurialen Ödem, lokaler Hypoxie und Hyperkaliämie und erleichtert den Übertritt potenziell neurotoxischer Substanzen. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass Endothelzellen epi- und endoneurialer Gefäße bei klinisch manifester CIP verstärkt E-Selektin als Zeichen der Zellaktivierung exprimieren, was wiederum eine kapilläre Schrankenstörung mit konsekutivem Ödem nach sich ziehen könnte [31]. Darüber hinaus wird gegenwärtig die Existenz eines niedermolekularen *neurotoxischen Faktors* im Serum von Patienten mit CIP diskutiert, der in der Lage zu sein scheint, direkte Nervenschäden verursachen zu können. Obwohl eine ganze Reihe von Zytokinen (die u. a. von in das Endoneurium eingewanderten Leukozyten produziert werden) einen ähnlichen toxischen Effekt besitzen, ist bislang noch unbekannt, um welche Substanz es sich bei diesem Faktor konkret handelt [30].

Neurales bioenergetisches Versagen ist ein weiterer wichtiger Mechanismus, der bei der Entstehung einer CIP immer wieder diskutiert wird [81, 108, 120]. Ebenfalls bedingt durch Mikrozirkulationsstörungen und konsekutiven Substratmangel kommt es bei schwerer Sepsis zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der Energieversorgung. Diese betrifft in erster Linie den Funktionsstoffwechsel des Neurons, so dass elementare, energiekonsumierende Prozesse wie axonaler Transport und/oder Generierung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen nicht mehr aufrechterhalten werden können. Erst bei fortschreitendem Energiemangel kommt es schließlich zu strukturellen Zellschäden im Sinne einer pri-

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2011 · 60:887–901 DOI 10.1007/s00101-011-1951-7
© Springer-Verlag 2011

K. Judemann · D. Lunz · Y.A. Zausig · B.M. Graf · W. Zink

Erworbene Muskelschwäche beim kritisch Kranken. Critical-Illness-Polyneuropathie und Critical-Illness-Myopathie

Zusammenfassung

Die erworbene Skelettmuskelschwäche stellt bei kritisch kranken Patienten eine schwerwiegende Komplikation dar, deren Bedeutung in letzter Zeit immer mehr in den Blickpunkt des Interesses rückt. Ursächlich liegen diesem Phänomen klar definierte neuromuskuläre Störungen zugrunde, die sich charakteristischerweise im Verlauf einer schweren Sepsis, eines Multiorganversagens oder eines ARDS („adult respiratory distress syndrome“) entwickeln: die Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP), die Critical-Illness-Myopathie (CIM) sowie Mischformen im Sinne einer Critical-Illness-Neuromyopathie (CINM). Sowohl CIP als auch CIM beeinträchtigen die Funktion der Extremitäten- und Atemmuskulatur nachhaltig, was unmittelbar zu einer komplizierten und prolongierten Entwöhnung vom Respirator, einem längeren Intensivaufenthalt sowie einer verzögerten Mobilisation und Rehabilitation führen kann. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind komplex

und bis zum heutigen Tage noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt. Man geht jedoch davon aus, dass metabolische, inflammatorische und bioenergetische Prozesse in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen. Es wird nach wie vor kontrovers diskutiert, ob CIP und CIM zwei gänzlich verschiedene Krankheitsentitäten sind oder ob sie lediglich unterschiedliche Organmanifestationen mit derselben pathophysiologischen Grundlage darstellen. Vor diesem Hintergrund hat die vorliegende Arbeit zum Ziel, pathophysiologische Aspekte der erworbenen Skelettmuskelschwäche bei kritisch Kranken zu diskutieren, diagnostische Methoden darzustellen sowie therapeutische und präventive Maßnahmen aufzuzeigen.

Schlüsselwörter

Erworbene Skelettmuskelschwäche · Critical-Illness-Polyneuropathie · Critical-Illness-Myopathie · Pathomechanismen · Prävention

Intensive care unit-acquired weakness in the critically ill. Critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy

Abstract

Intensive care unit-acquired weakness (ICU-AW) is a severe complication in critically ill patients which has been increasingly recognized over the last two decades. By definition ICUAW is caused by distinct neuromuscular disorders, namely critical illness polyneuropathy (CIP) and critical illness myopathy (CIM). Both CIP and CIM can affect limb and respiratory muscles and thus complicate weaning from a ventilator, increase the length of stay in the intensive care unit and delay mobilization and physical rehabilitation. It is controversially discussed whether CIP and CIM are distinct entities or whether they just represent different organ manifestations with common pathomechanisms. These basic pathomechanisms, however, are complex and still not completely understood but metabolic, inflammatory and bioenergetic alterations seem to play a crucial role. In this respect several risk factors have recently been revealed: in addition to the administration of

glucocorticoids and non-depolarizing muscle relaxants, sepsis and multi-organ failure per se as well as elevated levels of blood glucose and muscular immobilization have been shown to have a profound impact on the occurrence of CIP and CIM. For the diagnosis, careful physical and neurological examinations, electrophysiological testing and in rare cases nerve and muscle biopsies are recommended. Nevertheless, it appears to be difficult to clearly distinguish between CIM and CIP in a clinical setting. At present no specific therapy for these neuromuscular disorders has been established but recent data suggest that in addition to avoidance of risk factors early active mobilization of critically ill patients may be beneficial.

Keywords

ICU-acquired weakness · Critical illness polyneuropathy · Critical illness myopathy · Pathomechanisms · Prevention

mär axonalen Neuropathie. Bei diesen Vorgängen kommt es klinisch zunächst zu elektrophysiologisch fassbaren, funktionellen Einschränkungen des peripheren Nerven, wohingegen histologische Zeichen einer axonalen Schädigung erst zu einem späteren Zeitpunkt nachgewiesen werden können [78, 81].

Entgegen früherer Annahmen geht man heutzutage davon aus, dass die CIM bei kritisch kranken Intensivpatienten sogar häufiger und früher auftritt als die CIP [70]. Nichtsdestotrotz ist die zugrunde liegende Pathogenese auch hier nicht in allen Details aufgeklärt. Klar abzugrenzen von der erworbenen Muskelschwäche ist jedoch der progrediente Muskelschwund im engeren Sinne (im angelsächsischen Sprachraum als „muscle wasting“ bezeichnet), der oftmals im Rahmen einer Sepsis bzw. anderer schwerer Krankheitsbilder beobachtet wird. Dieser geht im Gegensatz zur CIM nicht zwingend mit einer Kraftreduktion pro Querschnittsfläche des jeweiligen Muskels einher und beruht höchstwahrscheinlich auf einem Ungleichgewicht zwischen Synthese und Abbau muskulärer Proteine [19, 107]. Grundsätzlich können neuromuskuläre Störungen und Muskelschwund bei kritisch Kranken zeitgleich auftreten, jedoch muss berücksichtigt werden, dass es sich um zwei eigenständige Krankheitentitäten handelt. Dies wird durch die Beobachtung deutlich, dass CIM und CIP zwar häufig von einem Verlust an Muskelmasse begleitet sind, der krankheitsassoziierte Muskelschwund dagegen jedoch nicht notwendigerweise mit neuromuskulären Störungen einhergeht [107].

► Die CIM tritt häufiger und früher auf als die CIP

Bei der CIM kommt es charakteristischerweise zu Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften der Muskelmembranen im Sinne einer verminderten bzw. vollständig aufgehobenen Erregbarkeit [40, 43, 102, 129]. Da diese Vorgänge u. a. auf eine Funktionsbeeinträchtigung der schnellen, membranständigen Natriumkanäle zurückgeführt werden konnten, wurde unlängst propagiert, die CIM als eine *erworbene Kanalerkrankung* anzusehen [119]. Darüber hinaus scheint auch

eine verminderte Expression der neuronalen Stickstoffmonoxid (NO-)Synthase beteiligt zu sein, zumal NO im Skelettmuskel eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials spielt [20]. Inwieweit – in Analogie zur CIP – auch bei der CIM niedermolekulare (myo-)toxische Faktoren im Serum zu einer verminderten bzw. fehlenden Membranerregbarkeit führen, bleibt gegenwärtig ungeklärt [43].

Neben den genannten elektrophysiologischen Veränderungen scheinen Störungen der Exzitations-Kontraktions-Kopplung an der Entstehung der CIM beteiligt zu sein. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen einer Sepsis zu schwerwiegenden Veränderungen des intrazellulären Kalziumhaushalts kommt, der im Skelettmuskel vorwiegend durch das SR reguliert und aufrechterhalten wird [42, 104, 134, 137]. Trotz einer vermehrten Expression an Ryanodin₁-Rezeptoren, die am SR die Kalziumfreisetzungskanäle darstellen, wird immer weniger Kalzium freigesetzt, was sich direkt in einem Rückgang der kontraktilen Kraft äußert [43]. Dies kann selbst durch eine vorübergehende Steigerung der Kalziumsensitivität des kontraktilen Apparats nicht kompensiert werden [137]. Grundsätzlich wird auch hier über die deletären Effekte eines im Blut kritisch Kranker zirkulierenden, bislang nicht näher identifizierten Faktors spekuliert [43]. Die initiale Vermutung, dass es sich hierbei um den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) handelt, konnte bislang jedoch nicht eindeutig bestätigt werden [126].

Es ist eine bekannte Tatsache, dass es bei kritisch Kranken häufig zum Abbau von Muskelproteinen aufgrund einer durch proinflammatorische Zytokinen (TNF- α , Interferon- γ , Interleukin-1 und -6) induzierten Aktivierung proteolytischer Kaskaden wie dem Ubiquitin-Proteasom-System bzw. der kalziumabhängigen Calpaine kommt [55, 69, 121]. Dabei ist es vermutlich das Ziel dieser katabolen Vorgänge, dem Organismus vermehrt freie Aminosäuren zur Verfügung zu stellen, um den gesteigerten Bedarf zu decken. In erster Linie sind die dicken Myosinfilamente von diesem Abbau betroffen, die beim Erwachsenen ungefähr 40% der Muskelproteine ausmachen [40, 113].

Überraschenderweise bleiben andere Eiweißbestandteile des kontraktilen Apparats wie Troponin T, Tropomyosin oder aber Actin weitgehend unbeeinträchtigt [138]. Darüber hinaus findet man oftmals eine erhöhte Apoptoserate in quergestreiften Muskelzellen und es kommt zur Aktivierung des transformierenden Wachstumsfaktors- β (TGF- β) sowie des MAP-Kinase-Wegs [29].

Weiterhin verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen katabolen und anabolen Hormonen zugunsten ersterer [75]. Es entwickelt sich eine zunehmende Resistenz gegenüber Insulin bzw. dem Wachstumshormon, was indirekt die negative Stickstoffbilanz noch weiter verstärkt, und Kortisol- und Katecholaminspiegel charakteristischerweise erhöht. Experimentelle Untersuchungen konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass v. a. erhöhte (endogene) Kortisolspiegel ausgeprägte katabolische Wirkungen auf den Skelettmuskel besitzen, welche bei Immobilisation sogar noch schwerwiegender sein können [32]. Neben dieser ausgeprägten Imbalance zwischen Proteinsynthese und Proteinabbau sind bei einer CIM oftmals auch die endogenen Reparationsmechanismen nachhaltig gestört [16, 55]. So supprimieren TNF- α und IFN- γ die Expression des MYOD1-Gens, welches die Ausdifferenzierung neugebildeter Myotuben sicherstellt [1].

■ In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass auch oxidativer Stress auf zellulärer Ebene bei der Entwicklung einer CIM eine essenzielle Rolle spielt.

Hoch reaktive, zytotoxische Sauerstoffspezies werden beispielsweise bei ARDS, septischem Schock und Multiorganversagen vermehrt im Skelettmuskel gebildet und schädigen dessen strukturelle Integrität, zumal Antioxidanzien und Radikalfänger wie Glutathion nur in unzureichender Menge zur Verfügung stehen [37, 50, 86]. Daneben lässt sich in der Muskulatur kritisch Kranker eine vermehrte NO-Produktion nachweisen, welche den lokalen oxidativen Stress noch weiter verstärkt, die mitochondriale Atmungskette massiv beeinträchtigt (v. a. Komplex I und IV) und dadurch die intrazelluläre

Hier steht eine Anzeige.



ren ATP-Spiegel und -Reserven abfallen lässt [14, 15, 85]. Dies wiederum führt zu einer vermehrten mitochondrialen Produktion von Sauerstoffspezies, so dass sich die einzelnen Mechanismen, die zu diesem progredienten bioenergetischen Versagen beitragen, gegenseitig im Sinne eines *Circulus vitiosus* beeinflussen. Darüber hinaus fungiert in dieser Situation aus den Mitochondrien freigesetztes Cytochrom C als proapoptotischer Botenstoff [39, 85].

Risikofaktoren

Es ist in den letzten Jahren gelungen, eine Reihe unabhängiger Risikofaktoren für die Entstehung von CIP und CIM herauszuarbeiten [24]. Die schwere Sepsis mit Multiorganversagen sowie der septische Schock nehmen hier unbestritten eine zentrale Rolle ein. Jedoch wird nach wie vor kontrovers diskutiert, ob es sich bei CIM und CIP um ein eigenständiges *Organversagen* handelt [25, 26, 45, 138].

➤ Schwere Sepsis und septischer Schock stellen zentrale Risikofaktoren für CIP und CIM dar

Einen weiteren Risikofaktor stellen Störungen im Glukosestoffwechsel im Sinne einer Hyperglykämie dar, wie sie häufig bei kritisch Kranken beobachtet werden. Die Arbeitsgruppe um van den Bergh konnte eindrucksvoll nachweisen, dass die Inzidenz der erworbenen Muskelschwäche unter intensivierter Insulintherapie in einem chirurgischen bzw. internistischen Patientenkollektiv signifikant niedriger war [56, 125]. Nach gegenwärtiger Datenlage ist ein derartiges Vorgehen jedoch nicht zu empfehlen und sogar mit Risiken verbunden, zumal ein liberaleres Vorgehen bei der Blutzuckereinstellung (≤ 180 mg/dl) im Vergleich zur intensivierten Therapie eine niedrigere 90-Tage-Mortalität sowie eine geringere Inzidenz von hypoglykämischen Episoden mit sich bringt [35, 36]. Jüngsten Empfehlungen zufolge sollte im klinischen Alltag daher versucht werden, Blutzuckerspitzen und ausgeprägte Blutzuckerschwankungen zu vermeiden [52, 130].

Man vermutet mittlerweile, dass auch die Immobilisation von Intensivpatienten, wie sie beispielsweise im Rahmen der mechanischen Beatmung notwendig wird, einen Risikofaktor für CIM und CIP darstellt [24, 110]. Es ist bekannt, dass strikte Bettruhe beim Gesunden mit einem Rückgang der Muskelkraft um ca. 1% pro Tag einhergeht [8]. Wird aber eine Extremität mittels eines Gipsverbands ruhiggestellt, so wird ein noch größerer Kraftverlust beobachtet (ca. 25% in 7 Tagen; [94]). Dennoch mündet eine vollständige Immobilisation nicht zwangsläufig in neuromuskulären Störungen, sie scheint aber deren Entstehung im Rahmen der Grunderkrankung zu begünstigen [24]. Im Umkehrschluss deuten erste vielversprechende Daten darauf hin, dass eine frühzeitige Mobilisierung bzw. eine elektrische Muskelstimulation die Inzidenz der neuromuskulären Schwäche zu senken vermag [92, 110].

Inwieweit die Gabe von Glukokortikoiden die Entstehung einer CIM und/oder einer CIP begünstigt, wird derzeit kontrovers diskutiert [25, 107, 114]. Tierexperimentelle Arbeiten zeigen, dass es durch die Gaben von Glukokortikoiden zu strukturellen Muskelveränderungen kommt, die mit denen im Rahmen einer CIM vergleichbar sind [90, 105]. Diese Veränderungen sind deutlich stärker ausgeprägt, wenn die Muskulatur zuvor denerviert wurde. Dies wiederum legt die Vermutung nahe, dass das Vorhandensein einer strukturellen (z. B. durch CIP) oder aber funktionellen (z. B. durch Muskelrelaxanzien) *Denervierung* die Empfindlichkeit der Muskulatur gegenüber Glukokortikoiden steigert. Die klinische Datenlage ist jedoch alles andere als eindeutig: Während ältere Untersuchungen einen direkten Zusammenhang zwischen Glukokortikoidapplikation und dem Auftreten einer Muskelschwäche nahelegten, kommen aktuelle Studien und Metaanalysen zu weitaus weniger eindeutigen Ergebnissen. Es wird vermutet, dass die Höhe der applizierten Glukokortikoiddosis eine zentrale Rolle spielt, zumal gezeigt werden konnte, dass eine niedrig dosierte Kortisontherapie nicht mit einer erhöhten Inzidenz neuromuskulärer Störungen einhergeht [24, 25, 106, 114, 128].

Ebenfalls umstritten ist die Bedeutung der Applikation von Muskelrelaxanzien als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer skelettmuskulären Schwäche [107]. So kam es v. a. bei kritisch Kranken mit Nierenversagen nach kontinuierlicher Applikation von Pancuronium bzw. Vecuronium zu prolongierten neuromuskulären Blockaden [24, 112]. Interessanterweise war in diesem Patientenkollektiv die Inzidenz von CIM und CIP auffallend hoch.

Klinisches Bild

Die durch CIP und CIM verursachten Einschränkungen der Muskelkraft treten charakteristischerweise erst nach der akuten Krankheitsphase in den Vordergrund, z. B. nach Beendigung der Sedierung [109]. Die Patienten fallen dann insbesondere durch eine ausgeprägte Bewegungsarmut auf, die im Gegensatz zu ihrem (zunehmenden) Vigilanzniveau steht und dadurch nicht adäquat erscheint [47]. Früher im Krankheitsverlauf ist es klinisch oftmals nur schwer zu unterscheiden, ob eine ausgeprägte Muskelatrophie eine Folge der Grundkrankheit darstellt oder durch körperliche Inaktivität bzw. eine CIP und/oder CIM verursacht wird [136].

Das klassische klinische Bild der CIP ist gekennzeichnet durch eine atrophische und distal betonte Tetraparese, die charakteristischerweise mit stark abgeschwächten bzw. nicht mehr auslösbaren Muskeleigenreflexen einhergeht [93]. Sensible Nervenfasern sind zumeist nur wenig affiziert; zumindest schmerzleitende Afferenzen erweisen sich in aller Regel als intakt. Gesichtsmuskulatur und Hirnnerven sind bei CIP bzw. CIM von den Veränderungen oftmals ausgespart, was erklärt, dass betroffene Intensivpatienten auf einen adäquaten Schmerzreiz hin die Extremitäten nicht bewegen, wohl aber grimassieren können [115].

➤ Das klinische Bild der CIP ist durch eine atrophische, distal betonte Tetraparese charakterisiert

Grundsätzlich ähnelt das klinische Erscheinungsbild der CIM dem einer CIP, jedoch können – bei intaktem Sensorium

– von vorneherein auch proximale Muskelgruppen betroffen sein [139]. Vor allem das vollständige Fehlen von sensiblen Defiziten grenzt die CIM beweisend von der CIP ab. Ob eine derartige Differenzierung aus klinischer Sicht allerdings notwendig und sinnvoll ist, bleibt fraglich, zumal die therapeutischen Optionen bei beiden Formen begrenzt sind und häufig Mischbilder vorliegen [47, 99, 115].

Wie erwähnt ist die erschwerte und verzögerte Entwöhnung vom Respirator – bei fehlenden pulmonalen und zentralen Ursachen – ein klassisches klinisches Zeichen, das bei kritisch Kranken auf eine erworbene Muskelschwäche hindeutet [45, 115, 132]. Dabei ist es insbesondere die hochgradig reduzierte inspiratorische Kraft, die eine suffiziente Spontanatmung unmöglich macht. Hierzu trägt sicherlich auch eine ausgeprägte Schwäche des Zwerchfells mit bei, die regelhaft nach wenigen Tagen mechanischer Beatmung beobachtet wird und unabhängig von den beschriebenen neuromuskulären Störungen auftritt [17, 18]. Doch auch nach geglückter Extubation bleiben CIM und CIP nicht ohne Auswirkungen auf den weiteren Verlauf. So werden bei betroffenen, spontan atmenden Patienten häufig Sättigungsabfälle und hyperkapnische Episoden beobachtet und die Reintubationsrate erweist sich als doppelt so hoch wie in einem vergleichbaren Kollektiv ohne neuromuskuläre Störung [23].

Diagnostisches Vorgehen

Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung, die sich bei wenig kooperativen bzw. analgosedierten Patienten auf der Intensivstation extrem schwierig gestalten kann, kommen laborchemischen und elektrophysiologischen Tests sowie ggf. Gewebsbiopsien eine zentrale diagnostische Bedeutung zu [47, 81, 115]. Zuvor ist es jedoch unabdingbar, alternative Ursachen einer Muskelschwäche, wie beispielsweise eine persistierende neuromuskuläre Blockade oder vorbestehende neuromuskuläre Erkrankungen, auszuschließen (■ **Tab. 1**, [87]).

Inwieweit es in der klinischen Situation notwendig und sinnvoll ist, zwischen CIP und CIM exakt zu differenzieren, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert [3, 47,

Tab. 1 Erworbene Muskelschwäche bei kritisch Kranken – Differenzialdiagnosen. Bitte die Verwendung des Akronyms **MUSCLES** beachten. (Adaptiert nach [87])

M	„Medication“: Steroide, Muskelrelaxanzien, Zidovudin (in Retrovir® bzw. Combivir®), Amiodaron, Statine etc.
U	„Undiagnosed neuromuscular disorders“: Myasthenie, Lambert-Eaton-Syndrom, infektiöse bzw. inflammatorische Myopathies, mitochondriale Myopathien etc.
S	„Spinal cord disorders“: Ischämie, Kompression, Trauma, Vaskulitis, Demyelinierung etc.
C	„Critical illness myopathy“, „critical illness neuropathy“, „critical illness neuromyopathy“ (erworbene Muskelschwäche bei kritisch Kranken im engeren Sinne)
L	„Loss of muscle mass“: Kachektische Myopathie, Rhabdomyolyse, sepsisassoziierter Muskelschwund etc.
E	„Electrolyte disorders“: Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypermagnesiämie etc.
S	„Systemic illness“: Porphyrie, AIDS, Vaskulitis, Malignom, paraneoplastische Syndrome, Vergiftungen etc.

80, 115]. Allerdings scheint unbestritten, dass in bestimmten Situationen elektrophysiologische Untersuchungen und/oder Biopsien indiziert sind, um die zugrunde liegende Pathophysiologie näher zu verstehen bzw. darauf aufbauend neue Therapiekonzepte etablieren zu können [47].

■ Es mehren sich die Hinweise, dass eine exakte Differenzierung der vorliegenden neuromuskulären Störungen auch für die individuelle Prognose relevant sein könnte [70].

Bei wachen und kooperativen Patienten (z. B. auch im Rahmen eines täglichen Aufwachversuchs) lässt sich eine erworbene Muskelschwäche recht frühzeitig mit Hilfe der Handdynamometrie oder aber durch die Beurteilung des Kraftgrades anhand der Medical-Research-Council(MRC)-Skala feststellen [7, 62]. Dabei gelten bei der Handdynamometrie der dominanten Seite Kraftwerte < 11 kg bei Männern bzw. < 7 kg bei Frauen als diagnosesichernd [7, 80]. Die MRC-Skala, die von 0 (keine Kontraktion sicht- oder fühlbar) bis 5 (normale Muskelkraft) reicht, dient dazu, den manuell ermittelten Kraftgrad von 3 funktionellen Muskelgruppen pro Extremität und Seite zu beschreiben [115]. Bei einem mittleren MRC-Wert < 4 (Bewegung gegen die Schwerkraft) liegt bei kritisch kranken Patienten die Diagnose einer erworbenen Muskelschwäche nahe [115].

Diese Tests sind dadurch limitiert, dass sie bei unkooperativen und/oder bewusstseinsingeschränkten Patienten nicht angewendet werden können [107]. Um diese Limitationen zu überwinden, kann

der Einsatz von elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden indiziert sein [81]. Mit Hilfe dieser diagnostischen Verfahren kann auch bei sedierten Patienten eine verlässliche und frühzeitige Diagnosestellung erfolgen, zumal über die Hälfte der kritisch Kranken bereits innerhalb der ersten 3 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation elektrophysiologische Zeichen einer neuromuskulären Störung aufweist [6, 68, 120, 128]. Allerdings bleibt es trotz dieser offenkundigen diagnostischen Fortschritte oftmals schwierig, die komplexen elektrophysiologischen Ergebnisse im klinischen Kontext korrekt zu interpretieren.

Bei der Elektroneurographie, die sowohl gut reproduzierbare Ergebnisse liefert als auch bettseitig eingesetzt werden kann, wird über die transkutane Stimulation eines peripheren Nerven eine motorische Antwort induziert und gleichzeitig das Summenaktionspotential des aktivierten Muskels („compound muscle action potential“, CMAP) erfasst [13]. Dagegen werden Aktionspotentiale sensibler Nervenfasern bestimmt, indem die Messelektrode proximal der Stimulationselektrode angebracht wird, um nervale Aktionspotenziale („sensory nerve action potential“, SNAP) zu detektieren. Da bei dieser Untersuchungstechnik grundsätzlich auch die Nervenleitgeschwindigkeit mit erfasst wird, ist es notwendig, den jeweiligen Nerven in seinem Verlauf an zwei unterschiedlichen Stellen zu stimulieren. Die meisten klinischen Protokolle sehen in diesem Zusammenhang vor, sowohl motorische Nerven (z. B. N. ulnaris, N. peroneus communis) orthodrom als auch sensible Nerven (z. B. N. ulnaris,

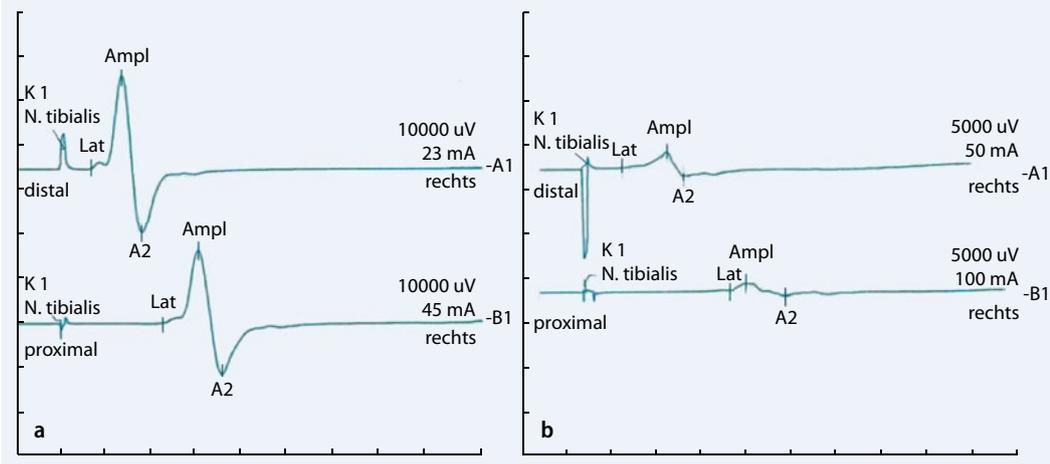


Abb. 2 ◀ Elektroneurographie des N. tibialis. **a** Normalbefund, **b** axonales Schädigungsmuster mit im Vergleich reduzierter Amplitude des evozierten Muskelsummenpotenzials vom M. abductor hallucis bei nahezu unveränderter Nervenleitgeschwindigkeit. (Mit freundl. Genehmigung des Georg Thieme Verlags; nach [93])

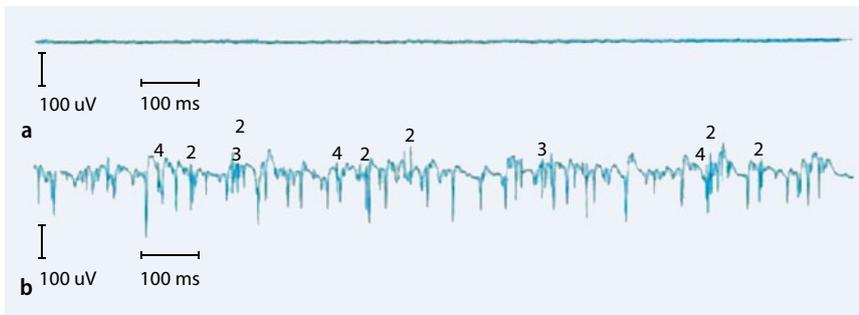


Abb. 3 ▲ Nadel-Elektromyographie aus dem M. tibialis anterior eines vollständig entspannten Patienten. **a** Normalbefund mit elektrischer Stille, **b** pathologische Spontanaktivität mit Fibrillationen und positiven scharfen Wellen bei CIM und CIP. (Mit freundl. Genehmigung des Georg Thieme Verlags, nach [93])

N. suralis) antidrom auf beiden Seiten zu untersuchen [5, 81].

Im Fall einer primär axonalen Neuropathie wie der CIP ist die Anzahl funktionell intakter Axone reduziert, was dazu führt, dass das Aktionspotential des Nerven kleiner wird bzw. dieser sich als unerregbar erweist [3]. Da die noch verbleibenden Nervenfasern nach wie vor von intakten Myelinscheiden umgeben sind, bleibt die Fortleitungsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials weitgehend unverändert (▣ Abb. 2). Konkret bedeutet dies, dass bei Vorliegen einer CIP CMAPs und evtl. auch SNAPs in ihrer Amplitude reduziert sind, wohingegen Nervenleitgeschwindigkeit und distale motorische Latenzen konstant bleiben [3, 135]. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu beachten, dass die Messung der Aktionspotenziale sensibler Nerven sehr anfällig ist gegenüber äußeren Einflüssen. So kann beispielsweise ein ausgeprägtes interstitielles Ödem die Entfernung zwischen Nerv und Messelektrode vergrößern, zu einer Reduktion der SNAP-Amplitude führen

und dadurch falsch-positive Ergebnisse vermitteln [5, 138].

Gegenwärtig wird vielfach propagiert, die Stimulation des N. peroneus communis als vereinfachtes elektrophysiologisches Screeningverfahren bei kritisch Kranken einzusetzen [48, 77]. Erweist sich bei dieser Untersuchung die Amplitude des Muskelantwortpotenzials um mehr als zwei Standardabweichungen gegenüber der Norm verkleinert, so steht die Diagnose einer erworbenen neuromuskulären Störung mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 67% fest [77]. Der große Vorteil dieses Tests besteht in der technischen Einfachheit sowie in der immensen Zeitersparnis gegenüber einer vollständigen elektrophysiologischen Untersuchung (5 min pro Bein vs. 60–90 min) [81].

Im Gegensatz zur Elektroneurographie wird bei der Elektromyographie eine konzentrische Nadelelektrode direkt in den zu untersuchenden Muskel der oberen bzw. der unteren Extremität eingebracht. Es müssen mindestens 3–5 Nadellagen pro

Muskel abgeleitet werden, um valide Ergebnisse zu erhalten [5]. Im ersten Schritt der Untersuchung wird bei völliger Entspannung die Spontanaktivität des Muskels bzw. die elektrische Reaktion desselben nach Nadelinserktion (2–3 kurze Entladungen, sog. Verletzungs- oder Einstichaktivität) erfasst [5]. Nach Denervierung bzw. gelegentlich im Fall einer primären Muskelschädigung kommt es zum Auftreten von Fibrillationspotenzialen und sog. positiven scharfen Wellen (PSW). Dabei haben beide Wellenarten einen positiven Ausschlag (der definitionsgemäß nach unten weist), eine relativ kleine Amplitude (ca. 100 µV) und dauern lediglich ca. 5 ms an. Diese pathologischen Muster treten typischerweise frühzeitig (wenige Tage bis Wochen) nach Denervierung des Muskels auf, verstärken sich in den darauffolgenden Monaten und können über Jahre hinweg wieder abnehmen (▣ Abb. 3). Interessanterweise ist bei primären Muskelschädigungen dagegen die Spontanaktivität im Allgemeinen schwächer ausgeprägt [5]. Im zweiten Schritt der Untersuchung werden die Patienten aufgefordert, den Muskel moderat anzuspannen bzw. zu aktivieren. Eine aktive Mitarbeit der zu untersuchenden Person ist also erforderlich, was von vorneherein den Einsatz dieser Methode bei unkooperativen und/oder analgosedierten Intensivpatienten einschränkt. Bei moderater Willkürinnervation kommt es zur Kontraktion motorischer Einheiten, wobei die sich im Muskel ausbreitende Depolarisation eine messbare Potenzialschwankung verursacht, das sog. Potenzial einer motorischen Einheit („motor unit potential“, MUP). MUPs haben beim Gesunden

2–4 Phasen, eine für den jeweiligen Muskel charakteristische Potenzialdauer und werden mit einer Entladungsfrequenz von 2–4/s rekrutiert. Bei primär neurogenen Läsionen verlängert sich die Dauer der MUPs, außerdem werden sie polyphasisch und vergrößern ihre Amplitude. Bei myogenen Läsionen dagegen zeigt sich eine verkürzte bis normale Potenzialdauer, ebenfalls eine Polyphasie sowie eine signifikante Verkleinerung der Amplitude [5, 115]. Im dritten und letzten Schritt des Untersuchungsgangs werden die Patienten dazu aufgefordert, den Muskel maximal zu aktivieren. Zu den initial vereinzelt auftretenden MUPs treten jetzt bei zunehmender Kraftentwicklung mehr und größere Potenziale hinzu, die sich beim Gesunden schließlich zu einem dichten Interferenzmuster aufsummieren. Bei primär neurogenen Schäden wie der CIP kommt es aufgrund des Ausfalls einzelner motorischer Einheiten zu einem gelichteten Interferenzmuster mit großer Amplitude. Im Gegensatz dazu wird bei primären Muskelerkrankungen ein vorzeitiges Rekrutieren aller motorischen Einheiten bei nur geringer Kraftentwicklung beobachtet. Das Interferenzmuster wird also schon frühzeitig dicht, während die Amplitude relativ niedrig bleibt [5]. Eine Zusammenfassung charakteristischer EMG-Befunde bei CIM und CIP findet sich in **Abb. 4**.

Trotz dieser offenkundig klar definierten elektrophysiologischen Kriterien kann bei kritisch kranken Patienten im Einzelfall eine genaue Differenzierung der Läsion zwischen neurogen und myopathisch sehr schwierig sein: Die Amplituden der CMAPs sind sowohl bei der CIP als auch bei der CIM reduziert und bei beiden Krankheitsbildern können Fibrillationspotenziale und positive scharfe Wellen – entweder als Zeichen der Denervierung oder aber der primären Muskelschädigung – detektiert werden (**Abb. 2**). Auch ist die willkürliche Aktivierung motorischer Einheiten oftmals nicht möglich, sei es durch muskuläre Schwäche selbst oder aber aufgrund einer mangelnden Kooperation [81, 115].

All dies hat letztendlich zur Entwicklung und Einführung einer weiteren Untersuchungstechnik geführt, die bettseitig auch bei sedierten Patienten ange-

	motorische Einheiten mit EMG-Nadel (Schema)	Histologie	Spontanaktivität	Willküraktivität Einzelne Potentiale motorischer Einheiten	Aktivitätsmuster
a Normal			keine		
b Myopathie			0, +		
c Neuropathie			+++		

Abb. 4 ▲ Morphologische und elektromyographische Charakteristika des Skelettmuskels bei Myopathie und Neuropathie (aus [5]). **a** Physiologischer Zustand: motorische Einheiten intakt; normale polygonale Muskelquerschnitte; im EMG keine Spontanentladung, bi- bis triphasische Potenziale motorischer Einheiten (MUPs) und dichtes Interferenzmuster bei maximaler Willkürinnervation. **b** Myopathie: Ausfall einzelner Muskelfasern; numerische Atrophie mit Kalibervariation, Abrundung des Querschnitts und zentralen Kerne; im EMG keine/wenig Spontanaktivität, niedrige, polyphasische und verkürzte Potenziale motorischer Einheiten, dichtes Aktivitätsmuster bei nur mäßiger Kraftentfaltung. **c** Neuropathie: Ausfall einzelner motorischer Einheiten; feldförmig gruppierte Atrophie einzelner Muskelfasern bei normaler Morphologie der verbleibenden Muskelfasern mit Vermehrung randständiger Kerne; im EMG pathologische Spontanaktivität (positive scharfe Wellen und Fibrillationen), polyphasische, amplitudenerhöhte und verlängerte MUP, bei maximaler Innervation Rekrutierung großer Potenziale mit hoher Frequenz bei gelichtetem Aktivitätsmuster

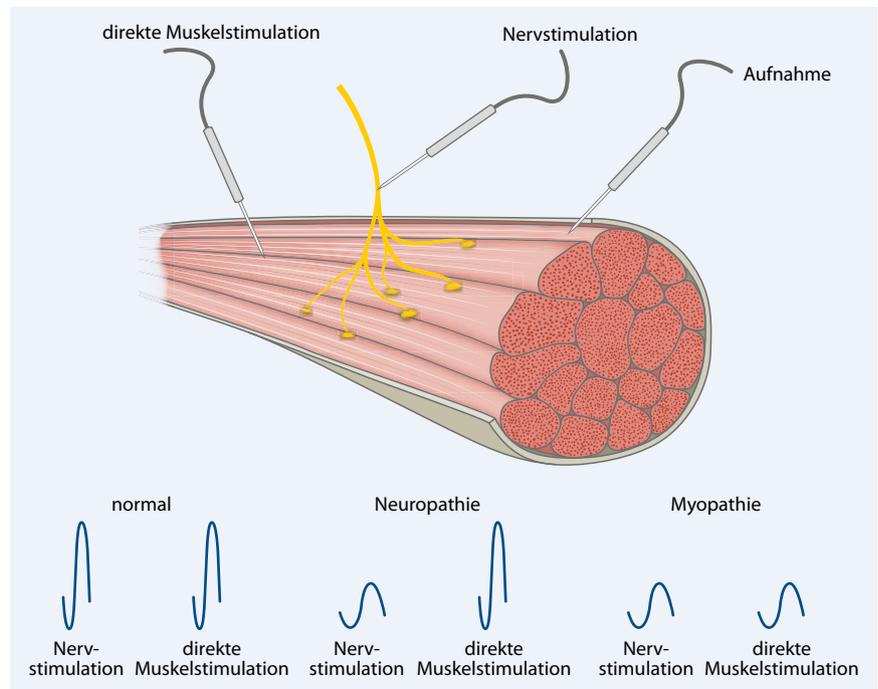


Abb. 5 ▲ Schematische Darstellung der direkten Muskelstimulation. (Adaptiert nach [138])

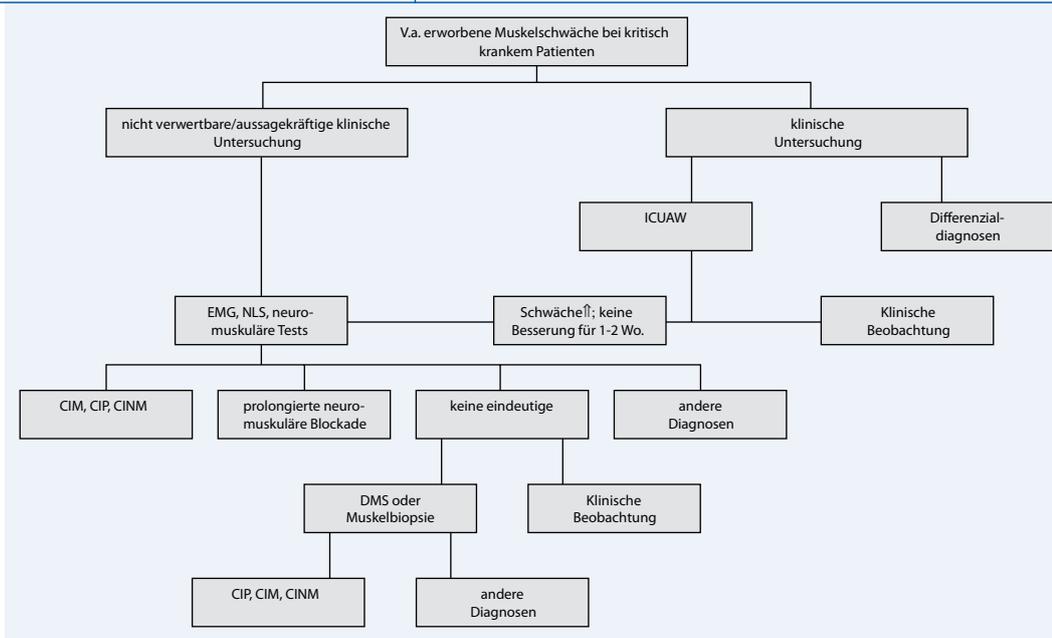


Abb. 6 ◀ Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf erworbene Skelettmuskelschwäche bei kritisch kranken Patienten (ICU-AW). EMG Elektromyographie, NLS Nervenleitgeschwindigkeit. (Adaptiert nach [115])

wendet werden kann: die direkte Muskelstimulation [101, 111]. Bei diesem Verfahren wird der Muskel entweder direkt oder aber über den versorgenden motorischen Nerv stimuliert. Die resultierenden CMAPs werden durch eine in den Muskel eingebrachte Nadelelektrode gemessen (▣ **Abb. 5**, [122, 123]). Im Fall einer CIP wird das muskuläre Summenaktionspotenzial nach nervaler Stimulation (neCMAP) verkleinert sein oder gar fehlen, wohingegen das Summenaktionspotential nach direkter Muskelstimulation (dmCMAP) unverändert bleibt. Liegt jedoch wie im Fall der CIM eine primäre Muskelerkrankung vor, dann wird das Summenaktionspotenzial nach nervaler bzw. muskulärer Stimulation gleichermaßen reduziert sein oder gar vollständig ausbleiben [111]. Setzt man nun die Amplituden der neCMAPs und der dmCMAPs zueinander ins Verhältnis, dann liegt bei einem Wert $< 0,5$ mit hoher Wahrscheinlichkeit eine isolierte CIP vor, während ein Wert $> 0,5$ auf eine isolierte CIM (bzw. normale physiologische Verhältnisse) hinweist [3, 82, 101, 103, 124]. In diesem Zusammenhang erarbeitete die Arbeitsgruppe um *Lefaucheur* einen Algorithmus, der zusätzlich noch die absoluten Werte der Amplituden des dmCMAP sowie des SNAP mit einbezieht, um zweifelsfrei zwischen CIM und CIP sowie den häufig anzutreffenden Mischformen differenzieren zu können [82].

Eine Reihe aktueller Arbeiten belegen eindrucksvoll die hohe klinische Wertigkeit dieses Verfahrens. So untersuchten *Weber-Carstens* und Mitarbeiter unlängst 56 sedierte und beatmete Intensivpatienten (SAPS-II-Score ≥ 20 an drei aufeinanderfolgenden Tagen), von denen 34 innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme reduzierte dmCMAP-Amplituden aufwiesen [129]. Wie sich nach Beendigung der Sedierung zeigte, waren diese Werte mit einer Sensitivität von 83,3% und einer Spezifität von 88,8% mit dem Auftreten einer manifesten Muskelschwäche verbunden (positiver prädiktiver Wert 0,91). Trotz der relativ geringen Patientenzahl zeigt diese Studie, dass es mit Hilfe der direkten Muskelstimulation bereits zu einem früher Zeitpunkt im Krankheitsverlauf möglich ist, das Auftreten einer erworbenen Skelettmuskelschwäche zu antizipieren und somit wertvolle Informationen über den zu erwartenden motorischen Status zu erhalten.

Zur definitiven Sicherung der Diagnose gilt nach wie vor die Nerven- bzw. Muskelbiopsie als Goldstandard [38, 53, 64]. Vor allem aufgrund der hohen Invasivität bleiben diese Verfahren in der klinischen Praxis jedoch einigen wenigen Fragestellungen vorbehalten. Bei Vorliegen einer CIP finden sich histopathologisch Zeichen der axonalen Degeneration sowohl in motorischen als auch in sensiblen Nervenfasern ohne morphologi-

sche Veränderungen der Myelinscheiden. Charakteristischerweise sind die Läsionen motorischer Fasern mit einer ausgeprägten, denervationsbedingten Atrophie der entsprechenden Muskelgruppen vergesellschaftet. Darüber hinaus finden sich Myozyten mit kleinem eckigem Querschnitt als Zeichen einer akuten Denervierung in *Clustern* über den Muskel verteilt [10, 27, 31, 79, 81]. Die CIM lässt sich klassischerweise in drei morphologische Erscheinungsbilder einteilen [2, 19, 51, 63, 84, 97]. Die häufigste Form ist die sog. „Thick filament“-Myopathie, die durch einen selektiven Myosinverlust gekennzeichnet ist [22, 106]. Die diffuse, nicht-nekrotisierende (kachektische) Myopathie, die initial bevorzugt schnell zuckende Typ-II-Fasern affiziert, zeigt histologisch ein buntes Bild: Neben ausgeprägten Kaliberschwankungen der Muskelfasern finden sich zentralständige Zellkerne, eine ausgeprägte Vakuolisierung sowie eine zunehmende Ansammlung von Fett- und Bindegewebe im Muskel selbst [49, 113]. Die dritte Form, die sog. akute nekrotisierende Myopathie, wird nur selten beobachtet und geht typischerweise mit erhöhten CK-Werten im Serum und einer Myoglobulinurie einher. Histologisch finden sich diffus verteilte Nekroseherde im Muskelquerschnitt bis hin zur generalisierten Rhabdomyolyse [100]. Inwieweit die sog. apoptotische Myopathie als eigenständiger Subtyp betrachtet werden kann,

bleibt derzeit unklar [40]. Interessanterweise korreliert das Ausmaß der pathohistologischen Veränderungen in aller Regel nur gering mit dem Ausmaß der funktionellen Einschränkungen der betroffenen Skelettmuskulatur [81].

► Die CIM lässt sich in drei morphologische Erscheinungsbilder einteilen

Ein pragmatischer und klinisch leicht umsetzbarer Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf CIM und CIP ist in **Abb. 6** wiedergegeben. Darüber hinaus finden sich die derzeit gängigen diagnostischen Kriterien, welche diesem Vorgehen zugrunde liegen, in den **Tab. 2, 3, 4, 5**.

Therapeutische Ansätze und Prävention

Basierend auf pathophysiologischen Überlegungen wurde eine Reihe von potenziellen Interventionen erdacht, um die im Rahmen eines Intensivaufenthalts erworbene Muskelschwäche zu vermeiden, deren Symptome zu minimieren oder gar zu therapieren [24, 38, 138].

Bereits vor mehr als 25 Jahren vermuteten Bolton und Mitarbeiter, dass eine zunehmende Mangelernährung kritisch Kranker eine zentrale pathophysiologische Rolle bei der Entstehung von CIM und CIP spielen könnte [11]. Andere Arbeitsgruppen dagegen schuldigten den parenteralen Applikationsweg von Nährstoffen *per se* an und verwiesen auf die potenziell protektiven Effekte einer frühzeitigen enteralen Ernährung [89, 127]. Nach heutigem Wissensstand geht man allerdings davon aus, dass keine spezielle Diät, Ernährungsform bzw. -zusammensetzung die Inzidenzen von CIP und CIM zu reduzieren vermag [54, 55]. Weder der Zusatz von Arginin noch der von Glutamin waren in diesem Zusammenhang in der Lage, die Syntheserate an Muskelproteinen bzw. den Proteingehalt im Muskel selbst bei kritisch Kranken positiv zu beeinflussen [88]. In gleicher Weise führte auch der Einsatz von Antioxidanzien zu keinen nennenswerten therapeutischen Erfolgen [60, 61]. Ein weiterer Ansatz, der in diesem Zusammenhang verfolgt wurde, war die pharmakologische Blockade

de inflammatorischer Prozesse bei Sepsis. Allerdings konnte weder die Applikation spezifischer Antikörper (z. B. gegen Endotoxine, TNF- α) noch die Gabe von rekombinanten aktivierten Protein C das Auftreten der neuromuskulären Störungen beeinflussen bzw. gar verhindern [46, 54]. Die Substitution von Wachstumshormon und Testosteron(-derivaten) bei kritisch Kranken geschah mit dem Ziel, das Ungleichgewicht zwischen Anabolie und Katabolie von Muskelproteinen zugunsten der Anabolie zu verschieben – auch hier waren die Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der neuromuskulären Funktion enttäuschend [33, 34, 118, 133]. Inwieweit niedrig dosierte Glukokortikoide im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mit strikter Blutzuckerkontrolle einen protektiven Effekt auf Skelettmuskel und periphere Nerven besitzen, ist gegenwärtig Gegenstand kontroverser Diskussionen [56, 125].

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass bei keiner der genannten therapeutischen Maßnahmen bisher tatsächlich eine Verbesserung der Muskelfunktion nachgewiesen werden konnte, so dass nach aktuellem Kenntnisstand bedauerlicherweise keine spezifische Therapie von CIP und CIM existiert [138].

— Wichtig sind Maßnahmen zur Prävention bzw. zur Vermeidung spezifischer Risikofaktoren, um die Inzidenzen von CIP und CIM zu reduzieren [107, 138].

Den höchsten Stellenwert hat hierbei sicherlich die konsequente Therapie der Sepsis, welche einen zentralen Risikofaktor für das Auftreten von CIP und CIM darstellt [24]. Eine weitere wichtige Maßnahme zur Prävention der erworbenen Muskelschwäche ist der Verzicht auf Muskelrelaxanzien sowie neurotoxische und myotoxische Medikamente, und Glukokortikoide sollten nur kurz und in geringer Dosierung (< 250 mg/d) angewendet werden [24, 25, 40, 106, 114].

Die Auswirkungen einer intensivierten Insulintherapie auf die Inzidenz der erworbenen Skelettmuskelschwäche wurden unlängst in mehreren prospektiven Studien untersucht [56, 125]. Dabei konnte sowohl bei chirurgischen als auch bei

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 2 Diagnostische Kriterien für die erworbene Muskelschwäche bei kritisch Kranken (ICUAW; adaptiert nach [115])

1.	Generalisierte Muskelschwäche, die sich nach Beginn der schweren Grunderkrankung entwickelt
2.	Diffuse, symmetrische und schlaffe Muskelschwäche (proximal/distal), zumeist ohne Beteiligung der Hirnnerven (Grimassieren auf Schmerzreiz möglich!)
3.	MRC-Summe < 48 bzw. mittlere MRC-Punktzahl < 4 in sämtlichen untersuchbaren Muskelgruppen, festgestellt an mindestens 2 Zeitpunkten im Abstand von > 24 h
4.	Respiratorpflichtigkeit
5.	Ausschluss anderer Ursachen für die Muskelschwäche

Mindestkriterien für die Diagnose: 1, 2, 3 oder 4, 5.

Tab. 3 Diagnostische Kriterien für CIP. (Adaptiert nach [115])

1.	Kriterien für ICUAW vorhanden (■ Tab. 2)
2.	Amplituden muskulärer Summenaktionspotenziale reduziert auf < 80% des unteren physiologischen Referenzbereichs in mindestens 2 untersuchten Nerven
3.	Aktionspotenziale sensorischer Nerven reduziert auf < 80% des unteren physiologischen Referenzbereichs in mindestens 2 untersuchten Nerven
4.	(Weitgehend) unveränderte Nervenleitgeschwindigkeit
5.	Kein Dekrement der muskulären Antwort bei repetitiver Nervenstimulation

Tab. 4 Diagnostische Kriterien für CIM. (Adaptiert nach [71, 115])

1.	Kriterien für ICUAW vorhanden (■ Tab. 2)
2.	Aktionspotenziale sensorischer Nerven > 80% des unteren physiologischen Referenzbereichs in mindestens 2 untersuchten Nerven
3.	Nadel-EMG in mindestens 2 Muskelgruppen mit kurz dauernden, niedrigamplitudigen Potenzialen motorischer Einheiten bei frühem bzw. normalem Rekrutment mit/ohne Fibrillationspotenzialen
4.	Direkte Muskelstimulation ergibt reduzierte muskuläre Erregbarkeit in mindestens 2 Muskelgruppen (neCMAP:dmCMAP > 0,5)
5.	Histologische Zeichen einer Myopathie

CIM wahrscheinlich: Kriterien 1, 2, 3 oder 4 bzw. 1 und 5
CIM gesichert: Kriterien 1, 2, 3 oder 4, 5.

Tab. 5 Diagnostische Kriterien für CINM. (Adaptiert nach [115])

1.	Kriterien für ICUAW vorhanden (■ Tab. 2)
2.	Kriterien für CIP vorhanden (■ Tab. 3)
3.	Kriterien für wahrscheinliche/definitive CIM vorhanden (vgl. ■ Tab. 4)

CINM wird dann diagnostiziert, wenn alle Kriterien zutreffen.

internistischen Intensivpatienten unter einer engmaschigen Blutzuckereinstellung (Zielbereich 80–110 mg/dl) eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von CIP und CIM beobachtet werden. Auch die Dauer der mechanischen Beatmung, die Länge des Intensivaufenthalts sowie die Mortalität nach 180 Tagen waren unter intensivierter Insulintherapie deutlich reduziert [125]. Allerdings werden diese Ergebnisse durch das gehäufte Auftreten hypoglykämischer Ereignisse mit entsprechend negativen Auswirkungen für die Patienten relativiert [36, 52].

Hohe Priorität zur Prävention von CIP und CIM hat mittlerweile die frühe Mobilisation von Intensivpatienten und deren intensive Physiotherapie [92, 95, 96, 110]. Unter einem dem jeweiligen Sedierungsstatus und der individuellen Muskelkraft angepassten Vier-Stufen-Schema von passiver Mobilisation bis hin zu aktiver Mobilisierung außerhalb des Bettes konnten sowohl die Verweildauer auf der Intensivstation als auch die Länge des gesamten Krankenhausaufenthalts signifikant reduziert werden [24].

➤ Hohe Priorität zur Prävention von CIP/CIM hat die frühe Mobilisation von Intensivpatienten

Es mehren sich darüber hinaus die Hinweise, dass eine zusätzliche elektrische Muskelstimulation (EMS) zumindest partiell die Muskelatrophie bei kritisch Kranken verhindern kann [107, 116]. Interes-

santerweise scheint unter intensiver Physiotherapie die zunehmende Funktionalität nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit objektivierbarer Muskelstärke (gemessen mit Hilfe des MRC-Scores) zu stehen. Vielmehr scheint der Patient zu erlernen, mit seiner Muskelschwäche umzugehen [24].

Prognose

CIM und CIP beeinflussen nachhaltig die Mortalität und die Morbidität kritisch kranker Patienten, zumal beide Krankheitsbilder zu mehr Beatmungstagen, erhöhten Reintubationsraten sowie verlängerten Intensivaufenthalten führen können [57]. Sowohl CIP als auch CIM sind nach erfolgreicher Therapie der initialen, zum Intensivaufenthalt führenden Krankheit nicht weiter progredient und potenziell reversibel, jedoch sind neben spontaner Erholung und milder Restsymptomatik auch schwere Verlaufsformen mit persistierenden Einschränkungen (z. B. Kontrakturen, schmerzhaften Parästhesien, Tetraparese bzw. Tetraplegie) beschrieben [28, 93, 138]. Nichtableitbare CMAPs scheinen in diesem Zusammenhang einen Prädiktor für anhaltende Funktionsstörungen darzustellen [65]. Darüber hinaus lassen sich bei den am schwersten betroffenen Patienten klinische Symptome und elektrophysiologische Abnormalitäten noch nach über 5 Jahren nachweisen, wobei etwa ein Drittel persistierende Einschränkungen der Mobilität und damit auch der Lebensqualität zeigt [57, 65].

Auch wenn im klinischen Alltag eine Unterscheidung von CIM und CIP nur sehr schwer möglich ist, scheint die exakte Differenzierung der Art der Muskelschwäche für die Abschätzung der Prognose des jeweiligen Patienten doch von entscheidender Bedeutung zu sein. So konnte unlängst in der italienischen CRIMYNe (Critical Illness Myopathy and/or Neuropathy)-Multicenterstudie gezeigt werden, dass sich bei 5 von 6 Patienten mit CIM die Muskelschwäche innerhalb von 6 Monaten komplett erholte, wohingegen sich lediglich bei einem Viertel der Patienten mit CIP die Symptome innerhalb eines Jahres vollständig zurückbildeten [48]. Auch in einer weiteren Untersuchung fanden sich signifikant längere

Verweilzeiten auf der Intensivstation sowie eine geringe Muskelstärke zum Verletzungszeitpunkt bei Patienten mit kombinierter CIM/CIP im Vergleich zu Patienten mit isolierter CIM, so dass man heutzutage davon ausgeht, dass eine reine CIM eine günstigere Prognose mit schnellerer und vollständiger Erholung im Vergleich zur reinen CIP zu besitzen scheint [70].

Eine Erklärung für diese offenkundigen Differenzen könnten die unterschiedlichen Schädigungsmechanismen bei einer CIM bzw. CIP liefern. Bei der für CIP charakteristischen primären axonalen Degeneration ist zur vollständigen Rückbildung der Symptome eine Nervenregeneration bzw. axonale Neuaussprossung notwendig, die maximal mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/Tag ablaufen kann [66, 67, 93]. Daher ist nachvollziehbar, dass etwa 50% der betroffenen Patienten mit CIP auch nach einem Jahr noch mit Mobilitätseinschränkungen zu kämpfen haben. Die Muskelregeneration bei CIM hingegen läuft deutlich schneller ab, so dass oftmals innerhalb von 3 bis maximal 12 Monaten mit einer vollständigen muskulären Erholung zu rechnen ist [48, 57, 93].

Fazit für die Praxis

Die durch CIP, CIM und Mischformen (CINM) verursachte erworbene Muskelschwäche bei kritisch kranken Patienten ist eine schwerwiegende, prognoserelevante und kostenintensive Komplikation im Rahmen der Intensivbehandlung. Charakteristischerweise wird das Weaning vom Respirator verzögert, die Verweildauer auf der Intensivstation verlängert und die Mobilisation erschwert, was wiederum Mortalität und Morbidität erhöht. Obwohl grundsätzlich reversibel, leiden zahlreiche Patienten nach überstandener Erkrankung noch über einen langen Zeitraum hinweg an den Folgen dieser neuromuskulären Störungen und sind in ihrer Mobilität in unterschiedlichem Ausmaß eingeschränkt. Die Diagnose einer erworbenen Muskelschwäche wird bei kritisch Kranken durch ausführliche klinische Untersuchung, elektrophysiologische Tests sowie gelegentlich auch durch Nerven- und/oder Muskelbiopsien gestellt. Klinisch ist es

oftmals nicht möglich, zwischen CIM und CIP zu unterscheiden, und auch elektrophysiologische Untersuchungen führen nicht immer zu eindeutigen Ergebnissen. Vor diesem Hintergrund wird gegenwärtig kontrovers diskutiert, ob eine Differenzierung überhaupt notwendig ist, zumal bis heute keine effektive und spezifische Therapie etabliert werden konnte. Andererseits deuten aktuelle Daten darauf hin, dass sich CIM und CIP hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden, was wiederum eine eindeutige bettseitige Differenzierung wünschenswert erscheinen lässt.

Obwohl die pathophysiologischen Grundlagen dieser neuromuskulären Störungen bis heute nur in Teilen aufgeklärt sind, wurde eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert. Neben der Gabe von (hochdosierten) Glukokortikoiden und nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien scheinen Sepsis und Multiorganversagen, erhöhte Blutzuckerspiegel und die muskuläre Immobilisation eine wichtige Rolle zu spielen. Da spezifische therapeutische Ansätze bislang nicht etabliert werden konnten, kommt der Prävention im Sinne einer bestmöglichen Vermeidung der Risikofaktoren ein besonderer Stellenwert zu. Darüber hinaus scheint eine systematische und frühzeitig einsetzende Physiotherapie die Abnahme der Muskelkraft zu attenuieren. Inwieweit auch eine aktive, elektrische Muskelstimulation gewinnbringend eingesetzt werden kann, ist eine der unzähligen Fragen zum Phänomen der erworbenen Muskelschwäche bei kritisch Kranken, die es in den nächsten Jahren zu klären gilt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Zink

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Bremerstr. 79, 67063 Ludwigshafen
zinkw@kllilu.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL et al (2004) Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest* 114:370–378
2. Alb M, Hirner S, Luecke T (2007) Critical illness polyneuropathy und myopathy. Pathogenese und Diagnostik. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 42:250–258
3. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P (2003) Critical illness polyneuropathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 29:1505–1514
4. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M et al (2005) Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33:711–715
5. Berlitz P (2006) Apparative und laborchemische Diagnostik – neurophysiologische Methoden. In: *Klinische Neurologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 123–129
6. Bird SJ (2007) Diagnosis and management of critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Curr Treat Options Neurol* 9:85–92
7. Bittner EA, Martyn JA, George E et al (2009) Measurement of muscle strength in the intensive care unit. *Crit Care Med* 37:321–330
8. Bloomfield SA (1997) Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 29:197–206
9. Bolton CF (2008) The discovery of critical illness polyneuropathy. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 42:66–67
10. Bolton CF (2005) Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 32:140–163
11. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ (1984) Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1223–1231
12. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD et al (1986) Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:563–573
13. Botteri M, Guarneri B (2008) Electrophysiological tests in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 42:174–180
14. Brealey D, Brand M, Hargreaves I et al (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–223
15. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS et al (2004) Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R491–R497
16. Burnham EL, Moss M, Ziegler TR (2005) Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. *J Nutr* 135:1818S–1823S
17. Callahan LA (2009) Invited editorial on „acquired respiratory muscle weakness in critically ill patients: what is the role of mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction?“ *J Appl Physiol* 106:360–361
18. Callahan LA, Supinski GS (2010) Diaphragm weakness and mechanical ventilation – what’s the critical issue? *Crit Care* 14:187
19. Callahan LA, Supinski GS (2009) Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med* 37:354–367
20. Capasso M, Di Muzio A, Pandolfi A et al (2008) Possible role for nitric oxide dysregulation in critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 37:196–202
21. Chelluri L, Im KA, Belle SH et al (2004) Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 32:61–69

22. Danon MJ, Carpenter S (1991) Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 14:1131–1139
23. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T et al (2004) Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 30:1117–1121
24. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H (2009) Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med* 37:309–315
25. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP et al (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859–2867
26. De Letter MA, Schmitz PJ, Visser LH et al (2001) Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 29:2281–2286
27. De Letter MA, Doorn PA van, Savelkoul HF et al (2000) Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol* 106:206–213
28. De Seze M, Petit H, Wiart L et al (2000) Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 43:61–69
29. Di Giovanni S, Molon A, Broccolini A et al (2004) Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 55:195–206
30. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Troger M et al (2001) Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 27:686–693
31. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N (2003) Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 106:75–82
32. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Wolfe RR (2006) Bed rest and myopathies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:410–415
33. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D et al (2003) Differential anabolic effects of testosterone and amino acid feeding in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:358–362
34. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Wolf SE et al (2001) Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. *Crit Care Med* 29:1936–1942
35. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–1297
36. Finfer S, Heritier S (2009) The NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) Study: statistical analysis plan. *Crit Care Resusc* 11:46–57
37. Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F (2003) Temporal changes in muscle glutathione in ICU patients. *Intensive Care Med* 29:2193–2198
38. Friedrich O (2008) Critical illness myopathy: sepsis-mediated failure of the peripheral nervous system. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 42:73–82
39. Friedrich O (2006) Critical illness myopathy: what is happening? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:403–409
40. Friedrich O, Fink RH, Hund E (2005) Understanding critical illness myopathy: approaching the pathomechanism. *J Nutr* 135:1813S–1817S
41. Friedrich O, Hund E (2006) Critical illness myopathy bei Intensivpatienten – Pathogenetische Konzepte und klinisches Management. *Anaesthesist* 55:1271–1280
42. Friedrich O, Hund E, Wegner F von (2010) Enhanced muscle shortening and impaired Ca²⁺ channel function in an acute septic myopathy model. *J Neurol* 257:546–555
43. Friedrich O, Hund E, Weber C et al (2004) Critical illness myopathy serum fractions affect membrane excitability and intracellular calcium release in mammalian skeletal muscle. *J Neurol* 251:53–65
44. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL et al (2005) Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 33:349–354
45. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL et al (2001) Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 27:1288–1296
46. Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis T, Laouartaris G et al (2004) Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 48:93–99
47. Griffiths RD, Hall J (2010) Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 38:779–787
48. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N (2008) Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:838–841
49. Gutmann L, Blumenthal D, Schochet SS (1996) Acute type II myofiber atrophy in critical illness. *Neurology* 46:819–821
50. Hammarqvist F, Luo JL, Cotgreave IA et al (1997) Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. *Crit Care Med* 25:78–84
51. Hasselgren PO, Fischer JE (1998) Sepsis: stimulation of energy-dependent protein breakdown resulting in protein loss in skeletal muscle. *World J Surg* 22:203–208
52. Henderson WR, Finfer S (2009) Differences in outcome between the NICE-SUGAR and Leuven trials: possible methodological explanations. *Crit Care Resusc* 11:175–177
53. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G (2008) Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 12:238
54. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G (2009) Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006832
55. Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, Van den Berghe G (2009) Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med* 37:391–397
56. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W et al (2007) Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 175:480–489
57. Herridge MS (2009) Legacy of intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 37:457–461
58. Herridge MS, Batt J, Hopkins RO (2008) The pathophysiology of long-term neuromuscular and cognitive outcomes following critical illness. *Crit Care Clin* 24:179–199
59. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683–693
60. Heyland D, Dhaliwal R (2005) Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. *Intensive Care Med* 31:501–503
61. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM (2005) Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 31:327–337
62. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES (2011) Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care* 15:R43
63. Hund E (1999) Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 27:2544–2547
64. Hund E (2001) Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 248:929–934
65. Kerbaul F, Brousse M, Collart F et al (2004) Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. *Crit Care* 8:R358–R366
66. Khan J, Burnham EL, Moss M (2006) Acquired weakness in the ICU: critical illness myopathy and polyneuropathy. *Minerva Anesthesiol* 72:401–406
67. Khan J, Harrison TB, Rich MM (2008) Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 24:165–177
68. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M (2006) Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 67:1421–1425
69. Klaude M, Fredriksson K, Tjader I et al (2007) Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clin Sci (Lond)* 112:499–506
70. Koch S, Spuler S, Deja M et al (2011) Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:287–293
71. Lacomis D (2002) Critical illness myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 4:403–408
72. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ (1996) Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 40:645–654
73. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ (1998) Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 21:610–617
74. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ (2000) Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 23:1785–1788
75. Lang CH, Hong-Brown L, Frost RA (2005) Cytokine inhibition of JAK-STAT signaling: a new mechanism of growth hormone resistance. *Pediatr Nephrol* 20:306–312
76. Latronico N (2003) Neuromuscular alterations in the critically ill patient: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both? *Intensive Care Med* 29:1411–1413
77. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B et al (2007) Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 11:R11
78. Latronico N, Fenzi F, Recupero D et al (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347:1579–1582
79. Latronico N, Guarneri B (2008) Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anesthesiol* 74:319–323

80. Latronico N, Rasulo FA (2010) Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* (Epub ahead of print)
81. Latronico N, Shehu I, Guarneri B (2009) Use of electrophysiologic testing. *Crit Care Med* 37: 316–320
82. Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, Brochard L (2006) Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:500–506
83. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC et al (1996) Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 22:856–861
84. Leung TW, Wong KS, Hui AC et al (2005) Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol* 62:1113–1117
85. Lydon A, Martyn JA (2003) Apoptosis in critical illness. *Int Anesthesiol Clin* 41:65–77
86. Macdonald J, Galley HF, Webster NR (2003) Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth* 90:221–232
87. Maramattom BV, Wijidicks EF (2006) Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34:2835–2841
88. Marik PE, Zaloga GP (2008) Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 34:1980–1990
89. Marino PL, Millili JJ (1998) Possible role of dietary lipids in critical illness polyneuropathy. *Intensive Care Med* 24:87
90. Massa R, Carpenter S, Holland P, Karpati G (1992) Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation. *Muscle Nerve* 15:1290–1298
91. Mertens HG (1961) Dissiminated neuropathy following coma. On the differentiation of so-called toxic neuropathy. *Nervenarzt* 32:71–79
92. Morris PE, Goad A, Thompson C et al (2008) Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 36:2238–2243
93. Muellges W, Stoll G (2011) Critical-illness-Polyneuropathie und -Myopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 136:769–774
94. Muller EA (1970) Influence of training and of inactivity on muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil* 51:449–462
95. Needham DM (2008) Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA* 300:1685–1690
96. Needham DM, Truong AD, Fan E (2009) Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients. *Crit Care Med* 37:436–441
97. Norman H, Kandala K, Kolluri R et al (2006) A porcine model of acute quadriplegic myopathy: a feasibility study. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:1058–1067
98. Osler W (1892) The principles and practice of medicine, designed for the use of practitioners and students of medicine. D. Appleton and Company, New York
99. Puthucherry Z, Harridge S, Hart N (2010) Skeletal muscle dysfunction in critical care: wasting, weakness, and rehabilitation strategies. *Crit Care Med* 38:676–682
100. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM et al (1993) A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:387–398
101. Rich MM, Bird SJ, Raps EC et al (1997) Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 20:665–673
102. Rich MM, Pinter MJ (2003) Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 547:555–566
103. Rich MM, Teener JW, Raps EC et al (1996) Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 46:731–736
104. Rossignol B, Gueret G, Pennec JP et al (2008) Effects of chronic sepsis on contractile properties of fast twitch muscle in an experimental model of critical illness neuromyopathy in the rat. *Crit Care Med* 36:1855–1863
105. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S et al (1987) Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 10:428–438
106. Sander HW, Golden M, Danon MJ (2002) Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 26:499–505
107. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S (2010) Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 1:147–157
108. Schwarz J, Planck J, Briegel J, Straube A (1997) Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve* 20:696–701
109. Schweickert WD, Hall J (2007) ICU-acquired weakness. *Chest* 131:1541–1549
110. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373:1874–1882
111. Seghelini E (2008) Direct stimulation: a useful technique. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 42:181–185
112. Segredo V, Caldwell JE, Matthey MA et al (1992) Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 327:524–528
113. Showalter CJ, Engel AG (1997) Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 20:316–322
114. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK et al (2007) Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 33:1876–1891
115. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR et al (2009) A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 37:299–308
116. Strasser EM, Stattner S, Karner J et al (2009) Neuromuscular electrical stimulation reduces skeletal muscle protein degradation and stimulates insulin-like growth factors in an age- and current-dependent manner: a randomized, controlled clinical trial in major abdominal surgical patients. *Ann Surg* 249:738–743
117. Supplement (2009) *Crit Care Med* 37(Suppl 10):295–461
118. Taylor BE, Buchman TG (2008) Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr Opin Crit Care* 14:438–444
119. Teener JW, Rich MM (2006) Dysregulation of sodium channel gating in critical illness myopathy. *J Muscle Res Cell Motil* 27:291–296
120. Tenniala A, Salmi T, Pettila V et al (2000) Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 26: 1360–1363
121. Tiao G, Hobler S, Wang JJ et al (1997) Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 99:163–168
122. Trojaborg W (2006) Electrophysiologic techniques in critical illness-associated weakness. *J Neurol Sci* 242:83–85
123. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP (2001) Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy – a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 112:1586–1593
124. Trumbekaita S, Opalka JR, Neuhofer C et al (2001) Different sensitivity of rabbit heart and skeletal muscle to endotoxin-induced impairment of mitochondrial function. *Eur J Biochem* 268:1422–1429
125. Van den Bergh G, Schoonheydt K, Bex P et al (2005) Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 64:1348–1353
126. Verheul GA, Jongh-Leuvenink J de, Op de Coul AA et al (1994) Tumor necrosis factor and interleukin-6 in critical illness polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 96:300–304
127. Waldhausen E, Mingers B, Lippers P, Keser G (1997) Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 23: 922–923
128. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S et al (2010) Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care* 14:R119
129. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S et al (2009) Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med* 37:2632–2637
130. Wieske L, Harmsen RE, Schultz MJ, Horn J (2011) Is critical illness neuromyopathy and duration of mechanical ventilation decreased by strict glucose control? *Neurocrit Care* 14:475–481
131. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al (1991) Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 99:176–184
132. Woittiez AJ, Veneman TF, Rakic S (2001) Critical illness polyneuropathy in patients with systemic inflammatory response syndrome or septic shock. *Intensive Care Med* 27:613
133. Wolfe R, Ferrando A, Sheffield-Moore M, Urban R (2000) Testosterone and muscle protein metabolism. *Mayo Clin Proc* 75(Suppl):55–59; discussion 59–60
134. Young GB (2008) Critical illness myopathy: deeper insights. *Crit Care Med* 36:1977
135. Z'Graggen WJ, Lin CS, Howard RS et al (2006) Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 129:2461–2470
136. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF (1998) Clinical and electrophysiologic findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 159:186–193
137. Zink W, Kaess M, Hofer S et al (2008) Alterations in intracellular Ca²⁺-homeostasis of skeletal muscle fibers during sepsis. *Crit Care Med* 36: 1559–1563
138. Zink W, Kollmar R, Schwab S (2009) Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol* 5:372–379
139. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA et al (1987) Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 110 (Pt 4):819–841