

Redaktion
H. van Aken, Münster

F. Hinder¹ · P. Lüdemann² · S. Hinder¹ · E.B. Ringelstein² · H. Van Aken¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Münster

² Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Prolongierte Muskelschwäche des Intensivpatienten unter besonderer Berücksichtigung der sog. Intensiv-Polyneuropathie

Zusammenfassung

Die prolongierte Muskelschwäche bei Intensivpatienten kann die Entwöhnung von der Beatmung verzögern und auf diese Weise die Dauer der Intensivbehandlung verlängern.

Stand der Forschung: Ursächlich kommen insbesondere pathologische Veränderungen am peripheren Nervensystem (sog. Intensivpolyneuropathie) und an der Muskulatur (Intensivmyopathie) in Betracht. Der aktuelle Wissensstand und die Theorien zu ihrer Entstehung werden im vorliegenden Beitrag ausführlich dargelegt. Die Differentialdiagnostik der prolongierten Muskelschwäche des Intensivpatienten ist komplex und verlangt ein effizientes diagnostisches Vorgehen.

Konsequenzen: Schwerpunkte sind der Nachweis polyneuromyopathischer Veränderungen und der Ausschluß anderer therapierbarer Erkrankungen ähnlicher Symptomatik. Die psychische Führung des Patienten und die Prophylaxe sekundärer Komplikationen der Muskelschwäche stehen therapeutisch im Vordergrund.

Schlüsselwörter

Intensivpolyneuropathie · Muskelrelaxanzien · Muskelschwäche · Myopathie · neuromuskuläre Blockade

Die moderne Intensivmedizin ermöglicht, gestörte oder ausgefallene vitale Organfunktionen temporär zu ersetzen und damit Zeit zu gewinnen, um die Grunderkrankung zu behandeln. Die längere Überlebenszeit schwerkranker Patienten hat aber auch dazu geführt, daß sich heute ein Krankheitsbild manifestieren kann, das man früher nur selten beobachtete. Dabei handelt es sich um eine ausgeprägte, allgemeine Muskelschwäche, die die Entwöhnung von der Beatmung erschwert und im Extremfall mit einer völligen Bewegungsunfähigkeit des Patienten einhergeht. Dieses Krankheitsbild findet heute zunehmende Beachtung in der medizinischen Literatur, nachdem es noch bis vor wenigen Jahren weitgehend unerwähnt geblieben war. So mangelt es bislang auch an Empfehlungen für das diagnostische Vorgehen bei Intensivpatienten mit prolongierter Muskelschwäche. Sie wird erst offenbar, wenn bei einem Patienten auf der Intensivstation nach einer Phase schwerer Erkrankung Analgesie und Sedinierung beendet wurden, der Patient die Augen öffnet, sich aber weder bewegen noch spontan atmen kann.

Häufig ist die allgemeine Muskelschwäche des Intensivpatienten durch eine Erkrankung des peripheren Nervensystems und/oder der Muskulatur bedingt.

In der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit diesem Problem nehmen in der medizinischen Literatur zwei Begriffe eine zentrale Rolle ein:

“Critical Illness Polyneuropathy” und “Intensive Care Unit Neuromuscular Syndrome”.

Häufige Ursachen der prolongierten Muskelschwäche

Prolongierte Muskelschwäche als Folge von Störungen des peripheren Nervensystems

Bolton et al. prägten den Begriff “Critical Illness Polyneuropathy” (CIP) [4]. Die Polyneuropathie ist eine Erkrankung des peripheren Nervensystems, bei der sich schlaffe Paresen, sensible Ausfall- und Reizerscheinungen und vegetative Störungen im Versorgungsgebiet mehrerer Nerven nachweisen lassen. Die meisten Daten zur CIP entstammen neben wenigen prospektiven Studien einzelnen oder Serien von Fallberichten. Leijten und de Weerd faßten die Daten der meisten bis 1994 publizierten Fallstudien zusammen und kamen auf eine Gesamtzahl von 142 Patienten aus zehn Untersuchungen [25].

Klinisches Erscheinungsbild

Allen Patienten gemeinsam war die Abhängigkeit von der Beatmung infolge Atemmuskelparese, ebenso wie symmetrische Paresen der Extremitätenmuskulatur. Bilaterale Paresen der

Prof. Dr. H. Van Aken
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin,
Westfälische Wilhelms-Universität Münster,
Albert-Schweitzer-Straße 33, D-48149 Münster

F. Hinder · P. Lüdemann · S. Hinder
E.B. Ringelstein · H. Van Aken

Prolonged muscle weakness in intensive care patients with special emphasis on the so-called “critical illness polyneuropathy”

Abstract

Generalized muscle weakness in critically ill patients can result in prolonged periods of artificial ventilation and longer stays in the intensive care unit. Both neuropathic (critical illness polyneuropathy) and myopathic (critical illness myopathy) abnormalities seem to play an important role for this prolonged weakness. This article reviews its complex differential diagnosis with special emphasis on the current understanding of the neuromuscular syndromes. An efficient diagnostic plan is necessary for the exclusion of other curable causes of prolonged muscle weakness even in the presence of polyneuropathic changes. Psychological support of the patient and prophylaxis of secondary complications of prolonged immobilization are crucial when specific therapy is not possible.

Key words

Critical illness polyneuropathy · Myopathy · Polyneuromyopathy · Neuromuscular blockade · Muscle relaxants

Intensivmedizin

Armmuskulatur und bilaterale Facialispareesen zeigten besonders schwere Verläufe an; Facialispareesen wurden aber nur fünfmal beschrieben. Ein Reflexverlust fand sich in 32–100% der Fälle, Muskelatrophie – manchmal extremen Ausmaßes – in 21–100%. Weniger übereinstimmend waren die Ergebnisse der Untersucher hinsichtlich sensorischer Ausfälle; sie wurden auf 0–75% der Fälle beziffert und reichten von leichten distalen Störungen des Vibrationsempfindens bis zu Hypästhesie und teilweise quälenden Parästhesien von handschuh- oder strumpf-förmiger Ausbreitung. Schmerzen zählen nicht zu den Symptomen der CIP.

Diagnose der CIP

Da die klinisch-neurologische Untersuchung bei Intensivpatienten situativ schwierig und meist nur inkomplett möglich ist, sind zur Diagnose der CIP elektrophysiologische und histologische Untersuchungen notwendig. Elektrophysiologisch läßt sich die CIP als axonale Polyneuropathie mit akuten Denervierungszeichen (Fibrillationen und scharfen positiven Wellen) beschreiben. Die evozierten Muskelaktionspotentiale und sensorischen Nervenaktionspotentiale sind häufig erniedrigt. Die Nervenleitgeschwindigkeiten sind als Zeichen intakter Markscheiden in der Regel nicht beeinträchtigt. Ein Normalbefund im EMG findet sich allenfalls in der Anfangsphase der CIP. Leijten et al. untersuchten prospektiv Intensivpatienten im Alter unter 75 Jahren, die länger als 7 Tage beatmet wurden, an den Tagen 7 und 9 nach Beginn der Beatmung, sowie 3 Wochen und 2 Monate später, soweit die Patienten sich noch immer auf der Intensivstation befanden [26]. Nur bei 4 von 29 Patienten, bei denen innerhalb von 3 Wochen eine CIP diagnostiziert wurde, war diese an den Tagen 7 und 9 bereits elektrophysiologisch nachweisbar. Daher erscheint eine elektrophysiologische Untersuchung 3 Wochen nach Beginn der Beatmung geeigneter zur Diagnose einer CIP als eine Anfangsuntersuchung. Zudem bestätigte das Ergebnis einer nach 2 Monaten durchgeführten Kontrolluntersuchung die nach 3 Wochen gestellten Diagnosen.

Inzidenz und Mortalität

Die Mortalität von Patienten mit CIP auf der Intensivstation betrug nach Leijten und de Weerds Zusammenfassung aller bis 1994 publizierten Fälle von CIP 0 bis 73% (Durchschnitt: 35%), doch muß von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden [25]. Dieselben Autoren fanden in einer prospektiven Studie an 50 Patienten mit einer Beatmungsdauer von mehr als 7 Tagen nach elektrophysiologischen Kriterien eine Inzidenz der CIP von 58% [26]. Die Letalität der Intensivpatienten mit CIP betrug 48%, bei Nichtvorhandensein der CIP nur 19%. Allerdings hatten 22 der 29 Patienten mit CIP ein Multiorganversagen, aber nur 11 von 21 Patienten ohne CIP. Siebzehn Patienten mit CIP wurden bei vermuteter Gramnegativer Sepsis mit Aminoglykosiden behandelt, aber nur 4 Patienten ohne CIP. Ist die höhere Mortalität bei CIP also nur Folge ihrer hohen Inzidenz bei sehr kranken Patienten, oder trägt die CIP daneben auch selbst zum Mortalitätsrisiko des Multiorgan-Dysfunktionssyndroms bei? Letzteres ist naheliegend, denn Patienten mit Muskelschwäche und konsekutiv prolongierter Entwöhnung von der Beatmung sind länger den Gefahren invasiven Monitorings, nosokomialer Infektionen, etc. ausgesetzt.

Die einzige vor 1994 durchgeführte prospektive Studie zur CIP stammt von Witt et al. aus der Arbeitsgruppe von Sibbald [48], die 1983 zeitgleich mit zwei anderen Arbeitsgruppen die Zeichen der CIP zum ersten Mal beschrieben hatten [3, 37, 38]. Um die Inzidenz der Störung der peripheren Nervenfunktion zu bestimmen, wurden 43 Intensivpatienten untersucht, die die Kriterien der Sepsis oder des Multiorganversagens erfüllten. Die Aufnahmekriterien in die Studie wurden von den Patienten erst nach einer mittleren Liegedauer von 20 Tagen auf der Intensivstation erfüllt. Elektrophysiologische Untersuchungen wurden am Tag der Aufnahme in die Studie, ein und zwei Monate nach Aufnahme auf die Intensivstation durchgeführt. 70% der Patienten hatten elektrophysiologische Zeichen der Axondegeneration, bei 30% traten infolge Muskelschwäche Probleme bei der Entwöhnung von der Beatmung auf. Von den 53% Überlebenden verstarben drei Patienten mit schwer-

ster Neuropathie trotz Überstehens der Akutsymptomatik von Sepsis und Multiorganversagen.

Prognose bei den Überlebenden

Die Prognose der Polyneuropathie wird bei den Überlebenden von den meisten Autoren als gut beurteilt. Aus den bisherigen Beobachtungen geht hervor, daß es in ca. 50% der Fälle sogar zu einer kompletten Remission der Symptome kommt. Leijten et al. führten bei ihren Patienten mehrere Nachuntersuchungen durch, davon die letzte ein Jahr nach Entlassung von der Intensivstation [26]. Fünf von zwölf Patienten mit CIP hatten nach einem Jahr noch immer eine eingeschränkte motorische Funktion. Diese fünf Patienten hatten eine besonders schwere Form der CIP, bei der elektrophysiologisch neben der typischen axonalen Degeneration zusätzlich eine Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit als Zeichen einer zusätzlichen Schädigung der Myelinscheiden bestand. Diese Form der CIP scheint somit eine besonders schlechte Prognose zu haben.

Myopathie als Ursache der prolongierten Muskelschwäche

Inzwischen haben auch zunächst wenig beachtete myopathische Veränderungen als Ursache der prolongierten Muskelschwäche bei Intensivpatienten großes Interesse gefunden. Die Ergebnisse elektrophysiologischer und histologischer Untersuchungen bei diesen Patienten weisen häufig auf eine kombinierte Schädigung mit Neuropathie und Myopathie hin [8, 25, 32]. Zwar führt auch die CIP sekundär zu muskulären Veränderungen, doch wurde bei einigen Intensivpatienten mit prolongierter Muskelschwäche eine Myopathie nachgewiesen, ohne daß gleichzeitig Zeichen einer Neuropathie bestanden [8, 49]. Bei diesen Patienten könnte die Myopathie daher auch eine Entität im Sinne einer primären "Critical Illness Myopathy" (CIM) darstellen.

Prolongierte Muskelschwäche durch gleichzeitige Schädigung von peripherem Nervensystem und Muskulatur

Op de Coul et al. vermuteten eine gemeinsame Genese der Veränderungen an Nerv und Muskel und prägten den

Begriff der "Polyneuromyopathie" [32]. Mit einem ähnlichen Ansatz faßte Lee in seinem "Editorial" in "Anesthesiology" die entsprechenden myopathischen und neuropathischen Veränderungen unter dem Begriff "Intensive Care Unit Neuromuscular Syndrome" zusammen [24].

Ätiologie und Pathogenese der Veränderungen an peripherem Nervensystem und Muskulatur

Ätiologie und Pathogenese der oben genannten Veränderungen an Nerv und Muskel sind noch nicht geklärt, doch existieren hierzu mehrere Arbeitshypothesen.

Polyneuromyopathie als Organversagen im Sinne des Multiorganversagens

Witt et al. verstanden die CIP als integralen Teil des Multiorganversagens [48]. Dieses Konzept wäre mit mikrovaskulären, toxischen und entzündlichen Ursachen vereinbar. Bisher liegen jedoch keine Berichte über entzündliche Veränderungen in Nerv und Muskel bei CIP vor. Ätiologisch in Erwägung gezogen werden sollten daher auch Hyperglykämie, Hyperinsulinismus und Insulinresistenz. Diese Störungen des Glukosestoffwechsels sind beim schwerkranken Intensivpatienten allgegenwärtig. Die schädliche Wirkung der diabetischen Stoffwechsellage auf das periphere Nervensystem ist wohlbekannt. In der Studie von Witt [48] et al. korrelierten hohe Blutglukose und lange Verweildauer auf der Intensivstation positiv mit schlechter peripherer Nervenfunktion; niedrige Albuminpiegel korrelierten negativ.

Mediortheorie

Op de Coul et al. reduzierten den oben genannten Ansatz auf einen einzigen Mediator des Immunsystems, den Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) [32]. TNF- α , dem eine wichtige Rolle im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion zukommt, schädigt in vitro Myelin und Oligodendrozyten in Rückenmarkskulturen der Maus [40]. Zudem senkt TNF- α das Ruhetransmembranpotential von Skelettmuskelzellen in vitro [43] und induziert Muskelproteolyse im Tierexperiment [13].

Polyneuromyopathie nach Gabe nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien

Lee befaßte sich in seinem Editorial mit der Hypothese, daß die Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien (NDMR) einen wichtigen Faktor für die Entstehung der prolongierten Muskelschwäche des Intensivpatienten darstellt [24]. Vorausgegangen waren Berichte, nach denen prolongierte Muskelschwächen auch bei Patienten auftraten, die große Mengen an NDMR erhalten hatten, insbesondere dann, wenn sie über einen großen Zeitraum appliziert worden waren [15, 39, 47]. Wie bei der CIP liegen auch zum Thema der prolongierten Parese nach Applikation von NDMR fast nur Fallberichte und kleinere Fallstudien vor. Die bis 1994 publizierten Fälle verlängerter Muskelparese nach neuromuskulärer Blockade mit Pancuronium, Vecuronium und Atracurium wurden von Watling und Dasta zusammengefaßt [47]. Dabei unterschieden die Autoren pharmakokinetisch, also durch verminderte Clearance der Medikamente infolge Leber- oder Niereninsuffizienz erklärable Blockaden von solchen, bei denen eine veränderte Clearance nicht nachvollziehbar war. Die Muskelschwäche bei Patienten ohne Leber- oder Niereninsuffizienz führten sie zurück auf Veränderungen der neuromuskulären Transmission.

In den von Watling und Dasta angeführten Fallberichten erfolgte ein neuromuskuläres Monitoring nur bei kurzdauernder Relaxierung über weniger als 48 h. Eine Überwachung des Relaxierungsgrads fand dagegen nicht statt, wenn NDMR länger als 48 h verabreicht wurden. Nur Patienten, die länger als 48 h relaxiert waren, hatten später eine prolongierte Muskelschwäche.

Monitoring des Relaxationsgrades

Unzureichendes Monitoring des Relaxationsgrads bei Intensivpatienten scheint ein noch ungelöstes Problem zu sein. Klessig et al. führten eine Befragung bei Anästhesisten und Intensivmedizinern in den USA durch, bei der die häufigsten Indikationen für neuromuskuläre Blockaden auf der Intensivstation zusammengetragen wurden [22]. Am häufigsten genannt wurde die Relaxierung zur Beatmung. Es folgten "Ruhigstellung bei intrakranieller

Hypertension“, bei liegenden “assist devices“, zur Bewahrung des Operationsergebnisses oder bei ausgeprägter hämodynamischer Instabilität. Ferner erfolgte die Relaxierung zur Verminderung des Sauerstoffverbrauchs, bei agitierten Patienten, die nicht ausreichend sedierbar waren, bei Muskelrigidität (Tetanus, maligne Hyperthermie) und um Interventionen (z.B. Bronchoskopien) zu erleichtern. Obwohl es sich in der Mehrheit um Indikationen handelte, die mit einer länger dauernden Relaxierung einhergingen, gaben etwa $\frac{2}{3}$ der Befragten an, kein Monitoring des Relaxierungsgrads zu betreiben.

Ein Monitoring des Relaxierungsgrads ist jedoch notwendig, denn Daten zur Pharmakokinetik von NDMR im Intensivpatienten sind rar. Es mangelt an Dosisfindungsstudien im Menschen. Dosierungen und tierexperimentelle Daten zu Pharmakologie und Toxikologie existieren fast nur für die operative Phase. Die Notwendigkeit pharmakokinetischer Studien und eines guten Monitorings unterstreichen auch Daten von Segredo et al. [39]. Sie fanden bei Patienten mit persistierender Muskelparalyse nach Langzeitgabe von Vecuronium höhere Magnesiumspiegel und höhere Konzentrationen des wirksamen Vecuroniummetaboliten 3-desacetylvecuronium [28] sowie ein häufigeres Vorkommen von Nierenversagen im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten, die keine verlängerte Muskelschwäche nach Beendigung der Relaxierung entwickelten.

In zwei prospektiven Studien wurde der Relaxierungsgrad von Intensivpatienten überwacht [20, 36]. Jeweils 30 Intensivpatienten mit isoliertem Schädelhirntrauma bzw. Polytrauma wurden analgosediert und zur Beatmung entweder mit Pipecuronium oder Pancuronium relaxiert [20]. Die Überwachung der neuromuskulären Blockade erfolgte in 30-min-Abständen. Die Muskelrelaxierung wurde im Mittel in beiden Gruppen für ca. 60 h aufrechterhalten. Alle Patienten, bei denen die Muskelrelaxierung beendet werden konnte, entwickelten innerhalb von 10 h eine normale Antwort auf die periphere Nervenstimulation. Prielipp et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie bei 58 Patienten die neuromuskuläre Erholungszeit nach kontinuierli-

cher Gabe von Cisatracurium 51W89, einem Stereoisomer des Atracurium, mit der nach Vecuronium [36]. Nach Beendigung der 1–5 tägigen Relaxanzinfusion betrug die Erholungszeit bis zu einer TOF-Ratio von 70% in der Cisatracuriumgruppe 68 ± 13 min, in der Vecuroniumgruppe 387 ± 163 min. Bei einer Patientin in der Vecuroniumgruppe betrug die Erholungszeit bis zur TOF Ratio von 70% 33 h; und dies war gefolgt von einer prolongierten Muskelschwäche.

Pathophysiologische Veränderungen nach NDMR

Die Mechanismen, über die NDMR zur Entstehung der prolongierten Muskelschwäche des Intensivpatienten beitragen könnten, sind noch nicht geklärt. Lee befaßt sich in seinem Editorial “Intensive Care Neuromuscular Syndrome?” mit der hypothetischen Bedeutung dysregulierter Azetylcholinrezeptoren (AChR) für prolongierte Muskelschwäche und Myopathie im Intensivpatienten [24]. Seit längerer Zeit ist bekannt, daß es nach traumatischer Denervierung oder prolongierter Immobilisation zu morphologischen und biochemischen Veränderungen der Muskulatur kommt [12, 29, 34]. Dazu zählen die Vermehrung der Muskel-AChR, die Verbreiterung der motorischen Endplatte, eine verstärkte Sensitivität gegenüber Azetylcholin, die verminderte Wirksamkeit von NDMR und die Gefahr der Hyperkaliämie nach Applikation von Succinylcholin [7, 17]. In einer neueren Untersuchung fanden Dodson et al. in postmortalen Muskelbiopsien ehemaliger Intensivpatienten nach längerer hochdosierter Gabe von Vecuronium eine Vermehrung der AChR [11]. Hinweise für diesen Effekt der NDMR existieren seit mehr als 20 Jahren [2, 6]. Die Zunahme der Muskel-AChR nach langdauernder Muskelrelaxierung legt eine chemische Denervierung der AChR als Stimulus für die Vermehrung der AChR nahe. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß die Gabe von NDMR auch dann eine Dysregulation der AChR induziert, wenn die Dosierung der Muskelrelaxanzien nicht zu völliger Immobilisation bzw. Muskelplegie ausreicht [18, 21].

Ob die Vermehrung der AChR bzw. ihre Dysregulation bei der prolongierten Muskelschwäche nur ein Epiphäno-

men darstellen oder zu deren Entstehung ursächlich beitragen, ist noch unklar. Auch sind die Faktoren, welche die Expression und Verteilung der AChR auf der motorischen Endplatte regulieren, noch nicht ausreichend charakterisiert. Bekannt ist, daß von den Nervenendigungen Neuropeptide wie z.B. Sciatin, Calcitonin gene-related peptide und Agrin [14, 27, 46] freigesetzt werden. Diese sind wahrscheinlich Teil einer trophischen Nerv-Muskel-Interaktion und verantwortlich für Stabilität, Expression und Lokalisation der AChR. Solche Interaktionen bieten viele Angriffspunkte für Noxen.

Polyneuromyopathie nach Gabe von Kortikosteroiden

Patienten auf der Intensivstation sind zahlreichen Noxen ausgesetzt. Daher könnten unterschiedliche Faktoren eine Schädigung bis zu einem kritischen Wert vorantreiben, ab dem es zu klinisch relevanter Myopathie bis hin zur Muskelnekrose kommt. Unter diesem Aspekt sollten auch Untersuchungen durchgeführt werden, welche die Rolle hochdosierter Kortikosteroidgabe bei der Entstehung akuter Myopathien nach zusätzlicher Behandlung mit NDMR zum Inhalt haben. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die chemische Struktur der auf Intensivstationen verwendeten NDMR mit Ausnahme des selten eingesetzten Atracurium ebenfalls auf einem Steroidgerüst basieren. Es existieren mehrere Fallstudien, die eine pathogenetische Bedeutung von Kortikosteroiden in Kombination mit NDMR bei prolongierter Muskelschwäche nahelegen [16, 23, 33]. Griffin et al. stellten drei Patienten vor, die Anzeichen von Muskeldestruktion entwickelten, nachdem ihr Asthma bronchiale über längere Zeit mit hohen Dosen Methylprednisolon behandelt worden war und die wegen einer akuten Exazerbation des Asthmas zur Beatmung mit Pancuronium bzw. Vecuronium relaxiert wurden [16]. Bei der beschriebenen Myopathie waren sowohl proximale als auch distale Muskelgruppen betroffen, was histologisch mit einer Degeneration von Typ 1- und Typ 2-Fasern einherging und zu generalisierter Schwäche führte. Diese Muskelschwäche war deutlich von der langsam progressiven Steroidmyopathie des Cushing-Syndroms abgrenzbar, die mehr

proximal lokalisiert war und in der Histologie lediglich eine Typ 2-Faser-Atrophie zeigte [9]. Griffin et al. präsentierten zudem 18 weitere Fälle aus der Literatur, in denen Patienten ein myopathisches Krankheitsbild nach Gabe von Steroidrelaxanzien und hochdosierter Kortikosteroidtherapie entwickelt hatten [16].

Welche Rolle NDMR und Kortikosteroide beim Zustandekommen der neuromuskulären Veränderungen spielen, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. In den ersten Fallstudien, die von Watling und Dasta zusammengetragen wurden [47], lag die Vermutung nahe, daß beiden Medikamentengruppen eine pathophysiologische Bedeutung zukäme. Diese läßt sich mit den wenigen prospektiv erhobenen Daten, die bislang zur prolongierten Muskelschwäche des Intensivpatienten existieren, nicht bestätigen. Die Aussagekraft der Daten ist allerdings eingeschränkt, denn wo Neuro- und Myopathien scheinbar unabhängig von der Verabreichung der Muskelrelaxanzien und Kortikosteroide auftraten, war deren Dosierung nicht standardisiert [8].

Neuro- und myopathologische Befunde bei Intensivpatienten

Zur Bestimmung der Inzidenz neuro- und myopathischer Veränderungen bei Intensivpatienten führten Coakley et al. eine prospektive Studie durch, bei der sie Muskelbiopsien von 23 Intensivpatienten entnahmen, die sich länger als 7 Tage auf der Intensivstation befanden und keine Blutgerinnungsstörungen hatten [8]. Bei 22 der untersuchten Patienten wurden heterogene pathologische neuromuskuläre Befunde nachgewiesen. Dazu gehörten eine axonale Neuropathie und Denervierung, die generalisierte Atrophie von Typ 1- und 2-Muskelfasern, unspezifische, aber auch nekrotisierende Myopathien – insgesamt also sowohl Neuropathie- als auch Myopathiezeichen. Dabei fanden sich bei keinem der Patienten Hinweise für einen asymmetrischen Befall oder für Sensibilitätsstörungen. Fünf dieser Patienten verstarben (22%), 18 zeigten klinisch eine Muskelschwäche, die nach Einstufung der Untersucher bei 9 Patienten schwer, bei 5 mäßiggradig und bei 4 Patienten schwach ausgeprägt war. Bei den Überlebenden besserte

sich die neuromuskuläre Symptomatik ausnahmslos. Ein einheitlicher Pathomechanismus wurde nicht gefunden.

Das neuromuskuläre Syndrom wurde als Organversagen aufgefaßt und hatte nach Lungenversagen die höchste Inzidenz. Die Daten reichen weder bei der Neuropathie noch bei der Myopathie aus, um verlässliche Aussagen über die Inzidenz und Prävalenz histologischer Veränderungen oder gar klinisch manifester Muskelschwäche zu machen.

Differentialdiagnose der Polyneuropathie beim Intensivpatienten

CIP, CIM und „Intensive Care Unit Neuromuscular Syndrome“ können nur diagnostiziert werden, wenn der Patient eine schwere systemische Erkrankung erlebt hat, die von Sepsis, Multiorganversagen o.ä. kompliziert wurde, oder wenn er über einen längeren Zeitraum intensivmedizinisch mit Beatmung, parenteraler Ernährung und verschiedenen Medikamenten behandelt wurde. Selbst dann können diese neuromuskulären Störungen als Erklärung der prolongierten Muskelschwäche des Intensivpatienten nur herangezogen werden, wenn andere Läsionen auf allen Ebenen des neuromuskulären Systems ausgeschlossen wurden, die mit Tetraparese, Antriebsmangel oder Koma einhergehen (Tabelle 1).

Zerebrale Ursachen

Zunächst sind zerebrale Erkrankungen auszuschließen, die zu einer Dezerebration, einer funktionellen Abkoppelung des Hirnstamms vom gesamten Hirnmantel führen. Das daraus resultierende apallische Syndrom ist dadurch gekennzeichnet, daß die Augen trotz Koma geöffnet werden. Der Blick geht jedoch ins Leere; auf sensorische Reize wird er nicht zugewandt. Solange noch kein akutes Bulbärhirnsyndrom besteht, können die Dezerebrationssyndrome klinisch anhand des erhöhten Muskeltonus und pathologischer Reflexe verlässlich von peripher-bedingten Paresen abgegrenzt werden. Beim akuten Bulbärhirnsyndrom fehlen zwar pathologische Reflexe und der Muskeltonus ist schlaff, doch Koma, weite, lichtstarre Pupillen und fehlender Corneal- und okulozephaler Reflex erlauben eine klare Abgrenzung der CIP. Bei klini-

ischem Verdacht auf ein Dezerebrationssyndrom sollte umgehend eine weiterführende Diagnostik mit evozierten Potentialen und kranialer Computertomographie erfolgen. Häufige Ursachen sind bilaterale Infarkte oder Blutungen mit Hirnödemen, schweres Hirntrauma, Enzephalitis, zentrale pontine Myelinolyse, zerebrale Hypoxie, z.B. nach vorübergehendem Herzstillstand,

Tabelle 1
Differentialdiagnose häufiger Ursachen der prolongierten Muskelschwäche beim Intensivpatienten

Zerebrale Ursachen

Restwirkung zentral wirksamer Analgetika und Sedativa
Hämorrhagischer oder ischämischer Insult
Enzephalitis
Hirntrauma
Intoxikation
Zerebrale Hypoxie
Status epilepticus
Thrombose der Arteria basilaris mit Locked-in-Syndrom
Hydrocephalus
Einklemmung des Hirnstamms
Wernicke-Enzephalopathie
Zentrale pontine Myelinolyse
Zentrales Dopamin-Mangel-Syndrom
Zentrales anticholinerges Syndrom
GABAerge Metaboliten bei Leberinsuffizienz
Katatone Psychosen
Hirntod

Spinale Ursachen

spinale Raumforderung (Blutung oder Abszeß)
zervikaler Bandscheibenvorfall
Dens axis- oder HWS-Fraktur
Myelitis

Peripher neuro- und myopathische Ursachen

Polyradikulitis Guillain-Barré
Myasthenes Syndrom
Polymyositis
Polyneuropathie bei
• chronischem Alkoholismus
• Diabetes mellitus
• Intoxikation
• akuter intermittierender Porphyrie
Intensivpolyneuropathie
Intensivmyopathie
Intensivpolyneuromyopathie

Imbalancen des Elektrolyt- und Spurenelementhaushalts Endokrine Störungen

• Hyper- und Hypothyreose
• Nebennierenrindeninsuffizienz

Medikamente

Wechselwirkungen mit Muskelrelaxanzien
Medikamentenintoxikation

Intoxikation oder Einklemmung des Hirnstamms bei zerebraler Raumforderung einschließlich Hydrozephalus.

Von den Dezerbrationssyndromen ist das Locked-in-Syndrom zu unterscheiden. Die Patienten sind wach und vigilant, können sich aber lediglich durch vertikale Augenbewegungen mitteilen, da die übrige Muskulatur infolge einer ausgedehnten Läsion im Brückenfuß, z.B. bei embolischem oder thrombotischem Verschluss der Arteria basilaris, plegisch ist.

Die Differentialdiagnose umfasst ferner die Wernicke-Enzephalopathie, die komatöse Form des zentralen anticholinergen Syndroms und ein zentrales Dopamin-Mangel-Syndrom, das auch bei jungen Patienten auftreten kann. Bei letzterem ist insbesondere auf Zeichen des Parkinsonsyndroms wie Rigor zu achten. Auch an katatonen Psychosen sollte gedacht werden.

Bei Intensivpatienten mit prolongierter Aufwachphase und Antriebsarmut sollte immer auch eine Leberinsuffizienz ausgeschlossen werden. Hier kann es zur Akkumulation von Substanzen kommen, die am zentralen GABA-Rezeptor eine Benzodiazepin-ähnliche Wirkung entfalten [31]. Bei erhöhtem Ammoniakspiegel als Hinweis auf eine gestörte Entgiftungsfunktion der Leber kann ein Antagonisierungsversuch mit Flumazenil diagnostisch richtungweisend sein.

Spinale Ursachen

Auf spinaler Ebene kommt am ehesten eine Raumforderung in Betracht, z.B. ein Hämatom oder Abszess, ein zervikaler Bandscheibenprolaps oder eine Halswirbelsäulenfraktur mit Fragmentverschiebung. Daneben ist aber auch an eine Myelitis zu denken. Subakute und chronische Rückenmarkläsionen können eine spastische Erhöhung des Muskeltonus und Muskelkloni verursachen, akute spinale Läsionen führen zu schlaffen Paraparesen (-plegien). Sensibilitätsstörungen lassen ein „spinales Niveau erkennen“. Evozierte Potentiale können diagnostisch und für die Lokalisation nützlich sein. Genauere Artdiagnosen verlangen ein spinales Magnetresonanztomogramm.

Peripher neuro- und myopathische Ursachen

Neben CIP und CIM – seien sie nun Entitäten oder nur unterschiedliche Ausprägungen des ätiologisch und pathophysiologisch noch ungeklärten neuromuskulären Syndroms – kommen differentialdiagnostisch auch andere Affektionen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur in Frage. Die Polyradikulitis Guillain-Barré läßt sich als demyelinisierende Erkrankung in der Regel mit Hilfe von Nervenleitgeschwindigkeiten, F-Wellen und Liquordiagnostik von der CIP unterscheiden. Die Zuordnung wird schwieriger in der Spätphase der Polyradikulitis Guillain-Barré, wo ebenso eine axonale Schädigung auftreten kann [5, 44]. Die Polyradikulitis Guillain-Barré tritt in der Regel vor der respiratorischen Insuffizienz auf, während die CIP typischerweise der respiratorischen Insuffizienz folgt. Eine bis zum Ausbruch einer anderen Erkrankung oder bis zu einer großen Operation subklinische Myasthenia gravis pseudoparalytica kann sich unter Streß und Trauma klinisch manifestieren. Der Tensilon-Test und das Dekrement im Stimulations-EMG sind richtungweisend. Beim paraneoplastisch bedingten myasthenen Syndrom (Lambert-Eaton) zeigt sich dagegen im Stimulations-EMG ein typisches Increment. Steroidmyopathien befallen, wie oben beschrieben, eher die proximale als die distale Extremitätenmuskulatur. Polymyositis beginnt typischerweise ebenfalls in den proximalen Extremitätenabschnitten und führt anfangs nur in etwa 5% der Patienten zu respiratorischen Symptomen. Häufig ist die Muskulatur spontan und auf Druck schmerzhaft. Typisch sind erhöhte Kreatinphosphokinasewerte und eine myopathische Enzymkonstellation im Serum. Finden sich diese gemeinsam mit Entzündungszeichen, so sollte bei entsprechender Klinik zum Ausschluß einer Polymyositis eine Muskelbiopsie erfolgen.

Periphere Neuropathien können auch bei chronischem Alkoholismus, Diabetes mellitus oder Intoxikationen auftreten. Bei vorbestehender Polyneuropathie findet sich häufig eine Verzögerung der Nervenleitgeschwindigkeit. Eine seltene schwere Form der axonalen Polyneuropathie mit respiratorischer Insuffizienz findet man bei der

akuten intermittierenden Porphyrie, die typischerweise mit kolikartigen abdominalen Schmerzen einhergeht [42]. Botulismus sollte ebenfalls differentialdiagnostisch erwogen werden.

Imbalancen des Elektrolyt- und Spurenelement-Haushalts

Auszuschließen sind ferner Imbalancen des Elektrolyt- und Spurenelement-Haushalts einschließlich der Hyperosmolarität: Hypophosphatämie [1, 45], Hypomagnesämie [10] und Hypokalzämie [19] können alle mit Muskelschwäche einhergehen. Hypermagnesämie inhibiert die Azetylcholinfreisetzung aus den terminalen Nervenfasern, blockiert so die neuromuskuläre Übertragung und potenziert die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien.

Endokrine Störungen

Bei Muskelschwäche sind differentialdiagnostisch auch endokrine Ursachen zu erwägen, insbesondere Hyper- und Hypothyreose, Nebennierenrindensuffizienz und Hypophyseninsuffizienz.

Medikamente

Letztlich kann der Effekt von NDMR verstärkt werden durch eine große Anzahl an Medikamenten, z.B. durch Antibiotika wie Aminoglykoside, Vancomycin oder Clindamycin, Kalzium-Kanal-Blocker, Betablocker, Cyclosporin A und seine Metaboliten. Für eine umfassende Darstellung der Pharmaka und Krankheitsbilder, die die Wirkung von Muskelrelaxanzien modulieren, sei auf die kürzlich publizierte Zusammenfassung der Task Force des American College of Critical Care Medicine und der Society of Critical Care Medicine verwiesen [41]. Unabhängig vom Einsatz der NDMR sollten toxisch erhöhte Plasmaspiegel von Medikamenten wie z.B. Aminoglykosiden oder Cyclosporin A ausgeschlossen werden.

Diagnostisches Vorgehen bei prolongierter Muskelschwäche

Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei der Diagnostik (Tabelle 2) sollte versucht werden, anamnestisch herauszufinden, ob der Patient schon vor Aufnahme auf die Intensivstation neurologisch

Tabelle 2

Diagnostik der prolongierten Muskelschwäche bei Intensivpatienten

Anamnese

Vorerkrankungen (insb. neurologisch)
 Mangelernährung (Tumorkachexie, Alkoholkrankheit)
 Trauma im Kopf/Hals-Bereich
 Medikamente: Schilddrüsenhormone/
 Kortikosteroide

Körperliche Untersuchung

Suche nach Zeichen zentraler Läsionen

Hilfstechniken

Spezielle Laboruntersuchungen:

Serum: Mg, Se, Ammoniak
 Cortisol, Schilddrüsenhormone, Vitamin B₁
 Medikamentenspiegel im Serum

Apparative Diagnostik:

Somatosensible evozierte Potentiale
 CCT/zerebrales MRT – EMG/ENG – Spinales MRT
 EEG – Liquordiagnostik – Muskelbiopsie

Antagonisierungsversuche:

Flumazenil
 Naloxon
 Physostigmin

auffällig war, ob ein Trauma im Kopf-Hals-Bereich stattgefunden hat und welche Medikamente eingenommen wurden (z.B. Schilddrüsenhormone oder Kortikosteroide). Die körperliche Untersuchung sollte eine komplette neurologische Untersuchung beinhalten. Dabei sollte besonders geachtet werden auf Bewußtseinszustand, Nackensteifigkeit, Stellung der Bulbi, Folgebewegungen der Augen, Nystagmus, Pupillenreflexe, Cornealreflexe, okulozephaler Reflex, Husten- und Schluckreflexe, Streckkrämpfe nach sensiblem Reiz, Tonusdifferenz der Lider, Unterschiede der Weite der Lidspalten, Tonus der Mundwinkel, Extremitäten, Rigor, Spastik, Fußkloni oder Seitendifferenz im Muskeltonus, pathologische Reflexe (Babinski).

Apparative Diagnostik

Auf die körperliche Untersuchung sollte als grobe Lokalisationsdiagnostik die Ableitung somatosensibler evozierter Potentiale folgen. Diese nichtinvasive Untersuchung ist auch dann anzustreben, wenn Störungen des Elektrolythaushalts und endokrinen Stoffwechsels oder Medikamentenwirkungen als Ursache in Frage kommen. Abhängig

vom Ergebnis dieser Untersuchung stehen an nächster Stelle alternativ kraniales Computertomogramm, EMG/ENG oder ein spinales Magnetresonanztomogramm. Nach Zeichen des myasthenen Syndroms muß im EMG gezielt gesucht werden. Bei Verdacht auf einen vaskulären Prozeß im Hirnstamm oder auf zentrale pontine Myelinolyse sollte ein zerebrales Magnetresonanztomogramm angefertigt werden. Ein EEG sollte abgeleitet werden zum Ausschluß eines nicht konvulsiven Status epilepticus oder wenn Hirntod differentialdiagnostisch erwogen wird. Liquordiagnostik sollte nach Ausschluß eines erhöhten Hirndrucks erfolgen, wenn Verdacht auf eine entzündliche ZNS-Erkrankung besteht oder mit Hilfe obiger Untersuchungen keine plausible Erklärung für das Krankheitsbild gefunden wurde. Die Muskelbiopsie als invasivste Methode steht am Ende der Bemühungen, sollte aber angestrebt werden, um eine entzündliche Genese mit potentieller spezifisch medikamentöser Therapie auszuschließen.

Antagonisierungsversuche

Nach langdauernder Analgosedierung lassen sich auch Antagonisierungsversuche mit Flumazenil, Naloxon und Physostigmin rechtfertigen. Letzteres ist nicht nur beim zentralen anticholinergen Syndrom, sondern auch bei der myasthenen Krise diagnostisch richtungweisend.

Labordiagnostik

Elektrolytstörungen sollten behoben werden. Bei Verdacht auf endokrine Störungen sollten Proben für die entsprechende Hormondiagnostik abgenommen werden. Da die Bestimmung der Hormonspiegel oft mehrere Tage in Anspruch nimmt, sollte bei Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz oder Hypothyreose eine Hormonsubstitution bereits nach Abnahme der Proben beginnen. Gleiches gilt für die Substitution von Thiamin, wenn z.B. bei Patienten mit Tumorkachexie oder Alkoholkrankheit Verdacht auf Mangelernährung besteht.

Therapie der Polyneuromyopathie bei Intensivpatienten

Bei den vorgestellten Krankheitsbildern CIP, CIM und Intensivpolyneuro-

myopathie handelt es sich um sekundäre Erkrankungen mit in vielen Fällen guter Prognose. Daher bleiben nach Ausschluß anderer Diagnosen auch keine spezifischen Therapieempfehlungen (Tabelle 3). Es muß aber immer wieder die Diagnose kritisch in Frage gestellt werden.

Während der allmählichen Genesung darf nicht vergessen werden, dem bewegungsunfähigen Patienten die Angst zu nehmen, indem man ihm mitteilt, daß man um seinen Bewußtseinszustand weiß und ihm die gute Prognose der Muskelschwäche immer wieder vergegenwärtigt. Eine Prophylaxe gegen Sekundärkomplikationen wie Dekubitus, Druckpareesen und Kontrakturen sowie Ulcus corneae ist dringend erforderlich. Antikoagulation und das Tragen von Stützstrümpfen zur Thromboseprophylaxe sind eine *conditio sine qua non*. Adäquate Lagerung, häufige Krankengymnastik und Übungen zur Stärkung der Atemmuskulatur sind während dieser Zeit unverzichtbar.

Schlußfolgerungen

Selbst wenn die Ätiologie von CIP, CIM und Intensivpolyneuromyopathie noch nicht geklärt ist, so können doch einige prophylaktische Maßnahmen getroffen werden. Das „American College of Critical Care Medicine“ und die „Society of Critical Care Medicine“ haben bereits Konsequenzen aus den Berichten über das Dilemma des Relaxanziengebrauchs auf der Intensivstation gezogen. Von einer Arbeitsgruppe wurden Empfehlungen für die Verwendung von Muskelrelaxanzien erarbeitet [41]. Als Medikament der Wahl wurde Pancuronium empfohlen. Bei Patienten mit

Tabelle 3

Therapie der Polyneuromyopathie bei Intensivpatienten

Intensivpflege
 Psychische Betreuung
 Antikoagulation/Stützstrümpfe
 Krankengymnastik
 Stärkung der Atemmuskulatur
 Dekubitusprophylaxe
 Vermeidung von Lagerungsschäden und Kontrakturen
 Ulcus corneae-Prophylaxe
 Gastrale Streßläsionsprophylaxe

Herzerkrankungen oder instabiler Hämodynamik, in denen Tachykardien deletäre Auswirkungen haben könnten, wurde Vecuronium vorgeschlagen. Die dritte Empfehlung bezog sich auf ein adäquates Monitoring des Relaxierungsgrads mit definierter Zielgröße. Dabei sollte zwischen den intermittierenden Gaben der Muskelrelaxanzien immer eine gewisse Erholung der Muskelaktivität nachweisbar sein. Kontinuierliche Infusionen sollten aus dem gleichen Grund periodisch unterbrochen werden, nicht zuletzt aber auch, um ein ausreichendes Maß an Analgesiedierung gewährleisten zu können. Zum Monitoring wurde die periphere Nervenstimulation als Train-of-four (TOF)-Stimulation des M. adductor pollicis brevis vorgeschlagen. Mißlingt eine ausreichende Relaxierung des Zwerchfells, kann das Auslösen des TOF am M. orbicularis oculi zur Einschätzung der Relaxierungstiefe von Vorteil sein [35].

Cisatracurium könnte wegen seiner nicht-steroidalen Struktur eine Alternative zu den empfohlenen steroidalen Muskelrelaxanzien Pancuronium und Vecuronium sein. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend [36], basieren aber für definitive Aussagen noch nicht auf einer ausreichend hohen Patientenzahl.

Miller führte in seinem kürzlich publizierten „Editorial“ in „Anesthesia and Analgesia“ an, daß bislang nicht einmal Daten zu den Fragen vorliegen,

ob Patienten auf der Intensivstation überhaupt von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien profitieren, oder ob eine damit im Zusammenhang stehende Muskelparalyse vielleicht sogar zu Morbidität und Mortalität beiträgt [30]. Er kam zu dem Ergebnis, daß man in jedem Falle mit der Verwendung der Muskelrelaxanzien zurückhaltend sein sollte, solange keine klaren Daten vorliegen.

Ausblick

Zunehmend wichtiger wird auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Problem der prolongierten Muskelschwäche beim Intensivpatienten sein. Kontrollierte, prospektive Studien an Intensivpatienten sind notwendig, um Inzidenz und Prävalenz des Krankheitsbilds zu bestimmen. Dazu müssen sowohl klinische als auch elektrophysiologische und histologische Parameter erfaßt werden. Die ätiologische Rolle von Medikamenten anhand klinischer Studien zu bestimmen, erscheint bei den zahlreichen Einflüssen, denen der Patient auf der Intensivstation unterworfen ist, fast aussichtslos. Hier besteht die Notwendigkeit, tierexperimentelle oder in vitro-Modelle zu entwickeln, die es erlauben, Interaktionen von Medikamenten und Krankheitsprozessen oder die Unterdrückung der systemisch inflammatorischen Reaktion in ihrer Wirkung auf das periphere Nervensystem und die Muskulatur zu studieren.

Fazit für die Praxis

Als Ursache einer prolongierten Muskelschwäche beim Intensivpatienten kommen insbesondere pathologische Veränderungen am peripheren Nervensystem (sog. Intensivpolyneuropathie) und an der Muskulatur (Intensivmyopathie) in Betracht doch muß eine breite Differentialdiagnose berücksichtigt werden.

Definition

Eine Polyneuropathie ist eine Erkrankung des peripheren Nervensystems, bei der sich schlaffe Paresen, sensible Ausfall- und Reizerscheinungen und vegetative Störungen im Versorgungsgebiet mehrerer Nerven nachweisen lassen. Für den Intensivpatienten wurde der Begriff der „Critical Illness Polyneuropathy“ (CIP) geprägt.

Diagnose

Die Diagnose der CIP wird mit Hilfe von elektrophysiologischen und histologischen Untersuchungen gestellt.

Prognose

Die Mortalität von Intensivpatienten mit CIP variiert in verschiedenen Studien zwischen 0 und 73%. Die Prognose der CIP bei den Überlebenden ist gut, nur wenige Patienten haben bleibende neurologische Defizite.

Therapie

Eine spezifische Therapie der CIP existiert nicht, es gilt Sekundärkomplikationen zu vermeiden. Als pathogenetische Faktoren für das Auftreten einer CIP werden Störungen des Glucosstoffwechsels, Mediatoren der systemischen Inflammation und die Gabe von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien und von Kortikoiden diskutiert. Zur „Prophylaxe“ der CIP sollte dementsprechend der Glucosespiegel engmaschig überwacht und nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien und Kortikoide nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden.

Literatur

1. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y (1985) **Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure.** *N Engl J Med* 313:420–424
2. Berg DK, Hall ZW (1975) **Increased extrajunctional acetylcholine sensitivity produced by chronic post-synaptic neuromuscular blockade.** *J Physiol (Lond)* 244:659–676
3. Bolton CF, Brown JD, Sibbald WJ (1983) **The electrophysiological investigation of respiratory paralysis in critically ill patients.** *Neurology [Suppl 2]*:33:186
4. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ (1984) **Polyneuropathy in critically ill patients.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 47:1223–1231
5. Brown WF, Feasby TE (1984) **Conduction block and denervation in Guillain-Barre polyneuropathy.** *Brain* 107:219–239
6. Chang CC, Chuang S, Huang MC (1975) **Effects of chronic treatment with various neuromuscular blocking agents on the number and distribution of acetylcholine receptors in the rat diaphragm.** *J Physiol (Lond)* 250:161–173
7. Coakley JH (1994) **Muscle relaxants and neuromuscular disorders in the intensive care unit.** *Bailliere's Clin Anaesthesiol* 8:483–499
8. Coakley JH, Nagendran K, Honavar M, Hinds CJ (1993) **Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis.** *Intensive Care Med* 19:323–328
9. Cushing H (1932) **The basophil adenoma of the pituitary body and their clinical manifestations.** *John Hopkins Med J* 50:137
10. Dhingra S, Solven F, Wilson A, McCarthy DS (1984) **Hypomagnesemia and respiratory muscle power.** *Am Rev Respir Dis* 129:497–498
11. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM, Cohen NH (1995) **Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: an investigation of the molecular mechanisms of prolonged paralysis.** *Crit Care Med* 23:815–821
12. Fischbach GD, Robbins N (1971) **Effect of chronic disuse of rat soleus neuromuscular junctions on postsynaptic membrane.** *J Neurophysiol* 34:562–569
13. Fong Y (1989) **Cachectin/TNF or IL-1 α induces cachexia with redistribution of body proteins.** *Am J Physiol* 256:659–665
14. Fontaine B, Klarsfeld A, Changeux JP (1987) **Calcitonin gene-related peptide and muscle activity regulate acetylcholine receptor α -subunit mRNA levels by distinct intracellular pathways.** *J Cell Biol* 105:1337–1342
15. Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM, Petajan JH, Clemmer TP (1991) **Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents.** *Crit Care Med* 19:1125–1131
16. Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman JE (1992) **Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants.** *Chest* 102:510–514
17. Hemming AE, Charlton S, Kelly P (1990) **Hyperkalemia, cardiac arrest, suxamethonium and intensive care.** *Anaesthesia* 45:900–991
18. Hogue CW, Ward JM, Itani MS, Martyn JAJ (1992) **Tolerance and up-regulation of acetylcholine receptors follow chronic infusion of d-tubocurarine.** *J Appl Physiol* 72:1326–1331
19. Kelly BJ, Luce JM (1991) **The diagnosis and management of neuromuscular diseases causing respiratory failure.** *Chest* 99:1485–1494
20. Khuenl-Brady KS, Reitsstatter B, Schlager A, Schreithofer D, Luger T, Seyr M, Mutz N, Agoston S (1994) **Long-term administration of pancuronium and pipecuronium in the intensive care unit.** *Anesth Analg* 78:1082–1086
21. Kim C, Hirose M, Martyn JAJ (1995) **d-tubocurarine accentuates the burn-induced upregulation of nicotinic acetylcholine receptors at the muscle membrane.** *Anesthesiology* 83:309–315
22. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, Coursin DB (1992) **A national survey on the practice patterns of anesthesiologists intensivists in the use of muscle relaxants.** *Crit Care Med* 20:1341–1345
23. Kupfer Y, Namba T, Kaldawi E, Tessler S (1992) **Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium bromide.** *Ann Intern Med* 117:484–486
24. Lee C (1995) **Intensive care unit neuromuscular syndrome?** *Anesthesiology* 83:237–240
25. Leijten FSS, de Weerd AW (1996) **Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology.** *Clin Neurol Neurosurg* 96:10–19
26. Leijten FSS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DCJ, de Weert AW (1995) **The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation.** *JAMA* 274:1221–1225
27. Markelonis GJ, Oh TO, Derr D (1980) **Stimulation of protein synthesis in cultured skeletal muscle by a trophic protein from sciatic nerves.** *Exp Neurol* 70:598–612
28. Marshall IG, Gibb AJ, Durant NN (1983) **Neuromuscular and vagal blocking actions of pancuronium bromide, its metabolites, and vecuronium bromide (ORG NC45) and its potential metabolites in the anesthetized cat.** *Br J Anaesth* 55:703–714
29. Martyn JAJ, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM (1992) **Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers.** *Anesthesiology* 76:822–843
30. Miller RD (1995) **Use of neuromuscular blocking drugs in intensive care unit patients.** *Anesth Analg* 81:1–2
31. Mousseau DD, Butterworth RF (1994) **Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy.** *Proc Soc Exp Biol Med* 206:329–344
32. Op de Coul AAW, Verheul GAM, Leyten ACM, Schellens RLLA, Teepeen LJJM (1991) **Critical illness polyneuropathy after artificial respiration.** *Clin Neurol Neurosurg* 93:27–33
33. Op de Coul AW, Lambregts P, Koeman J, Van Puyenbroek MJ, Ter-Laak HJ, Gabreels-Festen AA (1985) **Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation.** *Clin Neurol Neurosurg* 87:17–22
34. Pestronk A, Drachman DB, Griffin JW (1976) **Effect of muscle disuse on acetylcholine receptors.** *Nature* 260:352–353
35. Pino RM, Ali HH (1995) **Monitoring of neuromuscular blockade.** *Cur Opin Anaesth* 8:348–350
36. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, Bowton DL, Ford SR, Cardenas VJ Jr, Vender J, Howard D, Casale EJ, Murray MJ (1995) **Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients.** *Anesth Analg* 81:3–12
37. Rivner MH, Kim S, Greenberg M, Swift TR (1983) **Reversible generalized paresis following hypotension: a new neurological entity.** (Abstr) *Neurology [Suppl 2]* 33:164
38. Roelofs RJ, Cerra F, Bielka N, Rosenberg L, Delaney J (1983) **Prolonged respiratory muscle insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome?** (Abstr) *Neurology [Suppl 2]* 33:240
39. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD (1992) **Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium.** *N Engl J Med* 327:524–528
40. Selmaj KW, Raine CS (1988) **Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro.** *Ann Neurol* 23:339–346
41. Shapiro BA, Warren J, Ergol AB et al. (1995) **Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: an executive summary.** Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 23:1601–1605
42. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A (1992) **Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency.** *Muscle Nerve* 15:682–686
43. Tracey KJ, Lowry SF, Beutler B, Cerami A, Albert JD, Shires GT (1986) **Cachectin/tumor necrosis factor mediates changes of skeletal muscle plasma membrane potential.** *J Exp Med* 164:1368–1373
44. Van der Meche FGA, Meulstee J, Kleyweg RP (1991) **Axonal damage in Guillain-Barre syndrome.** *Muscle Nerve* 14:997–1002
45. Versano S, Shapiro M, Taragan R, Bruderman I (1983) **Hypophosphatemia as a reversible cause of refractory ventilatory failure.** *Crit Care Med* 11:908–909
46. Wallace BG, Qu Z, Hagan RL (1991) **Agrin induces phosphorylation of the nicotinic acetylcholine receptor.** *Neuron* 6:869–878
47. Watling SM, Dasta JF (1994) **Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: A review of the literature.** *Crit Care Med* 22:884–893
48. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young B, Sibbald WJ (1991) **Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure.** *Chest* 99:176–184
49. Wokke JHJ, Jennekens FGI, Van den Oordt CJM, Veldman H, van Gijn J (1988) **Histological investigations of muscle atrophy and end plates in two critically ill patients with generalized weakness.** *J Neurol Sci* 99:95–106