

E. Hund

Critical illness-Polyneuropathie und -myopathie

Critical illness polyneuropathy and myopathies

■ **Summary** Muscle weakness and atrophy in critically ill patients is caused by specific neuromuscular disorders arising *de novo* during the stay in the ICU. Among these, critical illness polyneuropathy and the several forms of ICU-associated myopathies are most prevalent. Clinical manifestations include flaccid pareses, delayed weaning from the respirator and prolonging of the rehabilitation phase. Diagnosis is made

by means of electrophysiology; with regard to myopathies muscle biopsy is often needed. The pathogenesis of neuromuscular complications in the ICU is unknown. However, most authors suggest that the sepsis-associated activation of immune mechanisms (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) plays an important role. We recently described the presence of a neurotoxic activity in the sera of patients with critical illness polyneuropathy, which could be completely reversed by NMDA antagonists. Recently, the dramatic reduction in the incidence of critical illness polyneuropathy in patients treated with intensive insuline therapy pointed to a pathogenic role of hyperglycemia. By contrast, occurrence of myopathies may be triggered by exogenous factors such as high-dose glucosteroids and non-depolarizing muscle blocking agents. The critical illness *per se* is unrelated to the development of neuromuscular complications. Detailed electrodiagnostic studies are desirable in patients with long-lasting ICU stays, whenever possible as weekly monitoring, to detect and follow neuromuscular complications. Steroids and muscle relaxants should be given cautiously because of their potential to trigger myopathies in ICU patients.

■ **Key words** Sepsis – muscle – nerve – neuromuscular complications

■ **Zusammenfassung** Muskuläre Schwäche und Atrophie beim Intensivpatienten sind Ausdruck spezieller neuromuskulärer Erkrankungen, die *de novo* während der intensivmedizinischen Behandlung entstehen. Am häufigsten handelt es sich dabei um die Critical illness-Polyneuropathie (CIP) oder eine der Formen der Intensiv-Myopathie. Klinisch resultieren atrophische Paresen, verzögerte Entwöhnung vom Respirator und Verlängerung der neurologischen Rehabilitation. Die Diagnose beruht auf der Elektrophysiologie, bei den Myopathien ist meist auch eine Biopsie erforderlich. In der Pathogenese sowohl der Myopathien als auch der CIP spielt offenbar die sepsis-assoziierte Aktivierung körpereigener Immunmechanismen (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) eine wesentliche Rolle. Eigene Untersuchungen zeigten zudem, dass im Serum von CIP-Patienten eine neurotoxische Aktivität vorhanden ist, die ihre Effekte über Glutamat-Rezeptoren vermittelt. Die kürzlich berichtete Senkung der Inzidenz der CIP durch eine intensivierete Insulintherapie weist außerdem auf den Einfluss einer

Eingegangen: 28. September 2002
Akzeptiert: 19. November 2002

Serie:
*Die Intensivtherapie
bei neuromuskulären Erkrankungen*
Herausgegeben von
E. Hund (Heidelberg)
und W. Müllges (Würzburg)

PD Dr. Ernst Hund (✉)
Neurologische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg, Germany
Tel.: 06221/567504
Fax: 06221/565461
E-Mail:
ernst_hund@med.uni-heidelberg.de

Hyperglykämie bzw. Insulinresistenz hin. Einige Formen der Intensiv-Myopathie werden durch exogene Faktoren, insbesondere Steroide und nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien getriggert. Die Primärerkrankung *per se* hat keine Bedeutung für die Entstehung neuromuskulärer Komplika-

tionen des Intensivpatienten. Regelmäßige, wenn möglich wöchentliche, elektrophysiologische Untersuchungen sind bei langliegenden Intensivpatienten wünschenswert, um neuromuskuläre Komplikationen frühzeitig zu erfassen und zu überwachen. Steroide und Muskelrelaxantien soll-

ten wegen ihrer Fähigkeit, beim Intensivpatienten Myopathien zu triggern, sehr vorsichtig eingesetzt werden.

■ **Schlüsselwörter** Sepsis – Nerve – Muskel – neuromuskuläre Komplikationen

Critical illness-Polyneuropathie

Erste Beobachtungen von Muskelatrophien nach Sepsis datieren bereits aus dem Jahr 1892 (69). Ein halbes Jahrhundert später wurde über Polyneuropathien nach längerem Koma berichtet (66), die im deutschen Sprachraum als Komapolyneuropathie bekannt wurden (63). Eine systematische Erforschung von neuromuskulären Komplikationen während intensivmedizinischer Behandlung setzte jedoch erst 1983 ein, als auf der Jahrestagung der AAN amerikanische, kanadische und französische Autoren zeitgleich über das Auftreten einer Polyneuropathie bei intensivmedizinisch versorgten Patienten berichteten. Es ist das Verdienst der Arbeitsgruppe um Ch. Bolton aus London/Ontario, dass diese als „critical illness polyneuropathy“ (CIP) bezeichnete Komplikation heute allgemein bekannt und weltweit etabliert ist (10, 95, 98). Das Konzept einer axonalen Neuropathie bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ist durch zahlreiche Beobachtungen auf Intensivstationen der ganzen Welt belegt (5, 21, 25, 48, 56, 93, 97). Die Häufigkeit der CIP ist größer als bisher vermutet: in einer prospektiven Studie entwickelten 70% der Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen nach elektrophysiologischen Kriterien eine Polyneuropathie, die in der Hälfte der Fälle symptomatisch war (95). Die Inzidenz steigt mit Anzahl der versagenden Organe und erreicht 90–100% bei Patienten, die drei Wochen und länger auf der Intensivstation verbringen und eine schwere Sepsis haben (48). In Abhängigkeit vom APACHE III-Score lassen sich unterschiedliche Risikogruppen bilden (24). Aus dem pädiatrischen Krankengut liegen ähnliche Beobachtungen vor (27, 79, 84).

■ Definition und Verlauf

Die CIP stellt eine reversible akute axonale Polyneuropathie dar, die während einer schweren, intensivbehandlungspflichtigen Erkrankung auftritt. Prädisponierende Faktoren sind Sepsis, Multiorganversagen und langdauernde Beatmung. Die Primärerkrankung

selbst hat keine Bedeutung für die Entstehung der CIP (1, 54, 87). Der Verlauf ist monophasisch und selbstlimitierend, da sich die CIP nach Beendigung der Intensivbehandlung spontan zurückbildet. Pathoanatomisch ist sie durch eine axonale Degeneration vor allem motorischer Nerven gekennzeichnet, die Muskulatur zeigt eine Denervierungsatrophie (10, 98). Systematische Untersuchungen haben gezeigt, dass die CIP schon in der akuten Krankheitsphase entsteht. Klinisch tritt sie hier hinter anderen intensivmedizinischen Problemen zurück und wird wegen der eingeschränkten klinisch-neurologischen Untersuchbarkeit der Patienten nur vom erfahrenen Untersucher erkannt. Die Diagnose beruht auf dem elektrophysiologischen Nachweis einer akuten axonalen Schädigung bei Ausschluss anderer Ursachen für diesen Befund. Nach unseren Erfahrungen muss bei zuvor gesunden Patienten ab der 3. Woche mit dem Auftreten von Denervierungspotentialen in der Elektromyographie gerechnet werden (48). Etwa zu diesem Zeitpunkt ist auch eine Verkleinerung der Muskelsummenaktionspotentiale bei der Neurographie zu beobachten (85). Systematische elektrophysiologische Untersuchungen sollten daher ab dem Ende der zweiten Woche bei Patienten vorgenommen werden, die erkennbar noch längere Zeit beatmet werden müssen. Bei Patienten, die wegen eines septischen Schocks auf die Intensivstation aufgenommen werden, kann die CIP schon innerhalb der ersten Tage nach Aufnahme nachweisbar sein (85, 86). Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Sepsis für das Auftreten einer CIP eine entscheidende Rolle spielt.

■ Pathogenese

Die Pathogenese ist bis heute nicht geklärt. Die meisten Autoren gehen davon aus, dass die gleichen Mediatoren, die die systemischen Effekte der Sepsis vermitteln, auch für die Entstehung der CIP verantwortlich sind, und betrachten die CIP als Bestandteil des septischen Syndroms (SIRS). Das SIRS stellt ein komplexes Netzwerk körpereigener Entzündungsreaktionen dar, bei dem eine Vielzahl von Faktoren der spezifischen

und unspezifischen Immunität zusammenwirken (6). Bei übermäßiger Stimulation dieser Immunantwort, etwa durch eine schwere Sepsis, resultieren endotheliale Funktionsstörungen, zelluläre Toxizität und Hypoxie mit der Folge des Organversagens (61). Die Prävalenz des SIRS ist hoch und kann auf chirurgischen Intensivstationen 80% erreichen (15). Traumapatienten haben ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines SIRS, oft auch ohne Nachweis einer Infektion. Die Aktivierung der Kaskade proinflammatorischer Mediatoren nach schweren nicht-septischen Ereignissen – neben dem Polytrauma kommen intrakranielle Läsionen und große chirurgische Eingriffe in Betracht – kann das Auftreten einer CIP bei Intensivpatienten ohne Sepsis erklären (35, 47, 54).

Über die beteiligten Mechanismen herrscht Unklarheit. Bolton macht eine Störung der nervalen Mikrozirkulation für die Entstehung einer CIP verantwortlich (10). Die Störung der Mikrozirkulation ist ein zentraler Mechanismus in der Sepsis (41), positive Belege für ihre Bedeutung bei der CIP existieren jedoch nicht. Eigene Untersuchungen weisen auf die Existenz eines neurotoxischen Faktors im Serum von CIP-Patienten hin, dessen Aktivität durch Glutamatantagonisten vom NMDA-Typ dosisabhängig blockierbar ist (49). Andere Autoren äußerten den Verdacht, dass parenterale Hyperalimentation eine CIP induzieren kann (91). Diese Auffassung hat sich in dieser Form nicht durchsetzen können (13, 57). Eine kürzlich publizierte prospektive, randomisierte Studie zeigte jedoch eine Reduktion der CIP-Inzidenz um 44% bei Patienten, die eine intensivierete Insulintherapie erhielten mit dem Ziel, den Blutglukosespiegel im Bereich von 80–120 mg/dl zu halten. Bei der Kontrollgruppe wurde erst oberhalb einer Blutglukose von 215 mg/dl interveniert (89). Ob dieses Regime direkt das Entstehen einer CIP beeinflusst hat und damit auf die Hyperglykämie als wesentlichen pathogenetischen Faktor hinweist oder nur mittelbar den Rückgang der CIP verursacht hat, ist noch nicht geklärt.

■ Symptomatik und klinische Bedeutung

Die verzögerte oder ohne pulmonale Gründe misslingende Entwöhnung vom Respirator stellt die häufigste Manifestation einer CIP dar. Bei der neurologischen Untersuchung zeigen Patienten mit CIP erhebliche Muskelatrophien und, wenn Sedierung und Relaxation entsprechend zurückgenommen wurden, höhergradige schlaffe Paresen. Die Muskulatur vermittelt bei Palpation einen teigig-weichen Eindruck. Sehr charakteristisch für das Vorliegen einer CIP ist die Beobachtung, dass der Patient bei Schmerzapplikation an Fingern oder Zehen grimassiert, ohne die Extremität zurückzuziehen. Die Muskeleigenre-

flexe sind, wenn auch abgeschwächt, häufig erhalten; bei Patienten mit zerebralen Erkrankungen kann sogar eine Hyperreflexie bestehen (47). Das Erlöschen der Eigenreflexe ist daher für die Diagnose einer CIP nicht obligat (7). Der Liquor cerebrospinalis ist meistens normal, in manchen Fällen finden sich uncharakteristische leichte Anstiege der Zellzahl und des Gesamtproteins, die aber nicht das Ausmaß wie beim Guillain-Barré-Syndrom erreichen (12).

Die klinische Bedeutung der CIP ergibt sich aus der Tatsache, dass verlängerte Beatmungsdauer und verzögerte Mobilisation das Risiko für Sekundärkomplikationen wie Lungenembolie, tiefe Venenthrombose und Pneumonie deutlich erhöhen. Wird die Entwicklung einer Neuropathie nicht erkannt, erfolgen zur Abklärung des Entwöhnungsversagens überflüssige diagnostische Maßnahmen, die den Patienten zusätzlich belasten. Bei Patienten mit intrakraniellen Erkrankungen werden Paresen und misslingende Respiratorentwöhnung gelegentlich als zentralbedingt gedeutet, auch wenn eine CIP die Ursache ist. Gründe für das Nichterkennen einer CIP können darin liegen, dass die klinisch-neurologische Beurteilung des peripheren Nervensystems von intubierten und sedierten Patienten schwierig oder – bei Relaxierung oder schwerer septischer Enzephalopathie – unmöglich ist. Vorsicht ist bei der Anwendung depolarisierender Muskelrelaxantien geboten, da wie bei anderen neuromuskulären Erkrankungen bei Patienten mit CIP die Gefahr einer Hyperkaliämie mit nachfolgendem Herzstillstand besteht (43).

■ Prognose

Die Mortalität von Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen ist nach wie vor hoch und beträgt in Abhängigkeit von der Anzahl der versagenden Organe zwischen 48 und 98% (92). Unklar ist, wie sehr die CIP die Dauer am Respirator im Einzelfall verlängert und Mortalität und Morbidität in der kritischen Erkrankungsphase erhöht. Mit der Dauer der Beatmung steigt jedoch das Risiko für Sekundärkomplikationen an. Überleben die Patienten, bilden sich die Zeichen der Polyneuropathie nach Beherrschung der Akutsituation häufig überraschend schnell und in vielen Fällen auch vollständig zurück (10, 95). Die Entwicklung einer CIP verschlechtert daher in vielen Fällen die langfristige Prognose nicht. Bei Patienten mit schwerer CIP ist allerdings mit inkompletter Rückbildung zu rechnen (96). Verlängerte Leitungszeiten bei der Neurographie als Ausdruck einer sekundären Demyelinisierung sollen eine schlechtere Prognose signalisieren (58). Defektheilungen zeigen nicht selten die Form von Druckläsionen, z. B. einer Peroneusparese (93).

■ Elektrophysiologie

Die elektrophysiologische Untersuchung ist die entscheidende Methode bei der Diagnose einer CIP, da intensivmedizinisch betreute Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung, der häufig erforderlichen Sedierung oder einer Enzephalopathie klinisch-neurologisch nur eingeschränkt oder gar nicht beurteilbar sind. Zu den typischen elektrophysiologischen Befunden einer CIP zählen normale oder fast normale Nervenleitgeschwindigkeiten und distal-motorische Latenzen, verbunden mit einer Amplitudenminderung und Verbreiterung der Summenaktionspotentiale (9). Auffälligerweise sind bei vielen Patienten überwiegend motorischen Fasern betroffen (48, 77). Bei der Interpretation sensibler Nervenaktionspotentiale ist zu berücksichtigen, dass eine Amplitudenreduktion auch Folge von Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe durch den septischen Kapillardefekt oder eine positive Flüssigkeitsbilanz sein kann und damit nicht notwendigerweise eine Schädigung sensibler Fasern anzeigt (14). Bei der Nadelelektromyographie findet sich ubiquitär, d. h. auch in der Stamm- und Gesichtsmuskulatur, pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen und positiven scharfen Wellen (47). Nur in besonderen Fällen ist ein Zwerchfell-EMG erforderlich, das einer exakten Technik bedarf, um sicher und reliabel zu sein (11). Auch eine Phrenikus-Neurographie ist außerhalb wissenschaftlicher Fragestellungen nur selten erforderlich, da sich eine CIP fast immer durch Untersuchungen an den Extremitäten erfassen lässt (60). Zum Ausschluss einer Störung der neuromuskulären Übertragung sollte eine repetitive Reizung motorischer Nerven zum Standardprogramm der elektrophysiologischen Untersuchung gehören. Leider steht ein ambulantes EMG-Gerät auf vielen Intensivstationen nicht zur Verfügung, und der Transport des Patienten zu einer stationären neurophysiologischen Einheit verbietet sich wegen der damit verbundenen Verschlechterung der intensivmedizinischen Überwachung und Versorgung. Dies bedeutet, dass das periphere Nervensystem vielerorts unter Intensivbedingungen schlecht oder gar nicht überwacht ist.

■ Differentialdiagnose

Das differentialdiagnostische Vorgehen gliedert sich zweckmäßigerweise in drei Schritte. In einem ersten Schritt sollten akute zentralnervöse Läsionen ausgeschlossen werden, bevor Schwächen und Versagen der Respiratorentwöhnung einer Erkrankung des peripheren Nervensystems zugeordnet werden. Dies gilt insbesondere für Rückenmarksläsionen in der Phase des spinalen Schocks (46). Andererseits kann

eine CIP auch bei Patienten mit akuten ZNS-Erkrankungen auftreten. Die Muskeleigenreflexe können bei diesen Patienten vorübergehend trotz der CIP gesteigert sein (47). Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder einer anderen intrakraniellen oder spinalen Pathologie müssen daher besonders sorgfältig neurologisch beurteilt werden und im Bedarfsfall eine adäquate Bildgebung erhalten.

Im zweiten Schritt sollte man sich vergewissern, dass die Symptomatik nicht Ausdruck einer vorbestehenden, dekompensierten neuromuskulären Erkrankung ist, sondern sich erst während der Intensivbehandlung entwickelt hat. Es empfiehlt sich daher, den Grund für die respiratorische Insuffizienz genau zu klären. Am besten sind ein Polytrauma, ein großer chirurgischer Eingriff oder eine mittelschwere bis schwere Sepsis mit der Diagnose einer CIP zu vereinbaren. Wenn die Gründe der Ateminsuffizienz unklar sind, muss die Dekompensation einer nicht bekanntgewordenen oder noch nicht diagnostizierten neuromuskulären Erkrankung in die Differentialdiagnose einbezogen werden. Viele dieser Erkrankungen erfordern eine spezifische Therapie. Zu nennen sind Motoneuronenerkrankungen, die myasthene Krise, ein perakutes Guillain-Barré-Syndrom, der Botulismus und Vergiftungen mit Organophosphaten oder anderen Neurotoxinen (18, 55, 75) sowie bestimmte Myopathien wie der saure Maltase-Mangel oder periodische hypo- und hyperkaliämische Lähmungen (44). Im Unterschied zu Patienten mit diesen Erkrankungen sind Patienten mit CIP bei Aufnahme auf die Intensivstation neuromuskulär gesund.

Erst im dritten Schritt werden die echten, während der Intensivbehandlung entstandenen neuromuskulärer Erkrankungen differenziert (Tab. 1). In der Gruppe der Neuropathien steht hier die CIP ganz im Vordergrund. Bei transplantierten Patienten sind außerdem neurotoxische Effekte der eingesetzten Immunsuppressiva zu berücksichtigen. Bei der Abgrenzung kann hilfreich sein, dass einige Substanzen ein bestimmtes neuropathisches Schädigungsmuster zeigen und beispielsweise vorwiegend sensibel oder demyelinisierend verlaufen (76, 94). Im Zweifelsfall müssen Dosisreduktion oder Umsetzen der Immunsuppression erwogen werden. Eine seltene, wegen der spezifischen therapeutischen Erfordernisse (strikte Vermeidung auslösender Pharmaka) jedoch wichtige Differentialdiagnose ist die akute porphyrische Neuropathie, die bei entsprechender Disposition des Patienten durch die in der Intensivmedizin erforderliche Polymedikation unwissentlich induziert werden kann (50). Verteilungstyp der Neuropathie, starke Beteiligung sensibler Nerven, abdominelle Schmerzen sowie begleitende zerebrale Symptomatik (epileptische Anfälle, Desorientierung, exogene Psychose) sind klinische Anhaltspunkte, die für eine Porphyrie spre-

Tab. 1 Neuromuskuläre Komplikationen auf der Intensivstation

Entität	Inzidenz	Pathogenese
<i>Polyneuropathie</i>		
Critical illness-Polyneuropathie	Häufig	Sepsis, SIRS, Glutamat-Toxizität, Hyperglykämie?
Distale motorische Axonopathie	?	Wie Critical illness-Polyneuropathie
Muskelrelaxans-assoziierte Neuropathie	Als eigene Entität fraglich	Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien
Metastatische Abszedierung in die vasa nervorum	Sehr selten	Direkte Infiltration pathogener Keime
Auslösung einer porphyrischen Krise	Sehr selten	Disposition für Akute intermittierende Porphyrie
<i>Neuromuskuläre Überleitungsstörung</i>		
Prolongierte neuromuskuläre Blockade	Selten	Akkumulation von Muskelrelaxantien
Demaskierung einer latenten Myasthenie	Sehr selten	Koinzidenz einer autoimmunen oder angeborenen Myasthenie
Wundbotulismus	Sehr selten	Infektion einer Wunde mit <i>C. botulinum</i>
<i>Myopathien</i>		
Critical illness-Myopathie i.e.S.	Häufig	Sepsis, SIRS
Myosinfilamentverlust-Myopathie	Häufig	Sepsis, SIRS, exogene Steroide, Muskelrelaxantien?
Nekrotisierende Myopathie	Eher selten	Sepsis, SIRS, exogene Steroide, Muskelrelaxantien?

chen. Die Diagnose wird durch die Porphyrinogenbestimmung im Stuhl und im Urin gestellt. Eine jährlich aktualisierte Zusammenstellung von Medikamenten, die eine Porphyrie auslösen können, findet sich in der *Roten Liste*. Die Existenz einer Muskelrelaxans-assoziierten motorisch-axonalen Neuropathie (10, 32) ist noch nicht ausreichend gesichert. Als Variante der CIP kann die distale motorische Axonopathie gelten, die klinisch und elektrophysiologisch wie eine Myopathie imponieren kann (77). Sehr selten resultieren Paresen bei Intensivpatienten von einer septisch-metastatischen Mikroabszedierung in das periphere Nervensystem (70).

Störungen der neuromuskulären Übertragung stellen eine weitere Ursache von schlaffen Paresen und Atemversagen auf der Intensivstation dar. Charakteristischerweise ist die Sensibilität klinisch und elektrophysiologisch intakt. Prolongierte neuromuskuläre Blockaden sind nach hohen kumulativen Dosen von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien in Verbindung mit eingeschränkter Nierenfunktion, metabolischer Azidose und Hypermagnesiämie beobachtet worden (34, 78). Weitere Faktoren, die eine prolongierte Blockade der neuromuskulären Übertragung begünstigen, sind Interaktionen mit Medikamenten, insbesondere Aminoglykosiden, Hypophosphathämie, Hypothermie und eine latente Myasthenie (59). Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel von Vecuronium bei schwerem SIRS mit Leberdysfunktion infolge reduzierter Elimination erhöht sind (8). Die prolongierte neuromuskuläre Blockade, die teilweise auch durch eine Akkumulation aktiver Metabolite bedingt ist, klingt aber im Gegensatz zur CIP nach einigen Tagen, spätestens nach zwei Wochen ab. Ein Train-of-four-Monitoring wird von Anästhesisten zur Therapieüberwachung und Dosissteuerung empfohlen, ist aber ohne Quantifizierung mittels Ak-

zelerometer der Neurographie unterlegen (31). Sehr selten dürfte während der Intensivbehandlung eine latente Myasthenie manifest werden (30). In Verdachtsfällen sollte der Medikamentenplan nach Myasthenie-auslösenden oder -verstärkenden Medikamenten durchgesehen werden (4, 88). Ebenfalls sehr selten ist auf europäischen Intensivstationen der Wundbotulismus (18).

Critical illness-Myopathien

Schwäche und Atrophien beim Intensivpatienten können auch von Schädigungen der Muskulatur herrühren. Biopsische und elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Häufigkeit von Myopathien beim Intensivpatienten früher erheblich unterschätzt wurde (52, 53). Im Unterschied zur CIP sind bei den Myopathien des Intensivpatienten verschiedene histopathologische Formen bekannt, von denen einige eine Assoziation zu externen Faktoren, insbesondere der Gabe von Steroiden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien, aufweisen (45, 59). Die Diagnostik ist durch den Umstand erschwert, dass die elektromyographische Untersuchung hinsichtlich einer Myopathie einen kooperativen Patienten erfordert. In vielen Fällen wird die Untersuchung darüber hinaus durch eine überlagerte CIP kompliziert. Die Klärung des histopathologischen Typs gelingt nur durch eine Biopsie.

■ Critical illness-Myopathie im engeren Sinne

Unspezifische myopathische Veränderungen finden sich nicht selten bei unselektierten Intensivpatienten (19, 82) und begleiten häufig eine CIP (40, 67, 98).

Wenn sie das histopathologische Bild dominieren, liegt eine Critical illness-Myopathie im engeren Sinne vor. Die histopathologischen Merkmale beinhalten eine abnorme Variation der Faserquerschnitte mit Atrophie und Angulierung der Fasern, internalisierten Zellkernen, Fibrosen und fettigen Degenerationen (53). Die Serum-CK ist bei dieser Form der Intensivmyopathie normal, da Nekrosen fehlen. Eine Unterscheidung zur CIP ist daher durch die Bestimmung der Serum-CK nicht möglich. Wegen der häufigen Überlagerung mit der CIP verzichten manche Autoren auf eine Unterscheidung und sprechen von einer Critical illness-Polyneuromyopathie (67) oder Critical illness-Polyneuropathie und Myopathie (23).

■ Nekrotisierende Myopathie und Thick-filament-Myopathie

Eine andere Gruppe von Patienten entwickelt unspezifisch-nekrotisierende Myopathien („acute necrotizing myopathy of intensive care“) (28, 33, 36, 39, 71, 99) oder Myopathien mit einem selektiven Verlust von Myosinfilamenten, die sogenannte „thick filament myopathy“ (2, 22, 38, 42, 51, 90). Letztere ist histologisch durch eine zentral im Faserquerschnitt gelegene Nichtanfärbbarkeit für die Myosin-ATPase gekennzeichnet. Elektronenmikroskopisch findet sich ein Verlust der (dicken) Myosin-Filamente (45). Bei diesen Myopathien ist die CK mäßig bis stark erhöht und weist damit das Vorliegen einer Myopathie hin. Häufig, wenn auch nicht ausschließlich (26, 80), handelt es sich um Patienten, die in hohen Dosen Kortikosteroide zur Behandlung eines schweren Status asthmaticus oder von Abstoßungsreaktionen erhalten haben, entweder isoliert oder in Kombination mit hohen kumulativen Dosen von Muskelrelaxantien (22, 42). Beide Formen wurden auch nach Organtransplantationen beobachtet (16, 52, 68, 83).

■ Pathogenese

Die Pathogenese der Intensiv-Myopathien ist nicht gut verstanden. In Analogie zur CIP gehen viele Autoren davon aus, dass auch die Muskulatur durch die Mediatoren des SIRS im Sinne einer sepsisinduzierten hyperkatabolen Myopathie geschädigt wird (17). Die in der Sepsis freigesetzten Zytokine beeinflussen den Proteinstoffwechsel des Muskels auf vielfältige Weise mit dem Resultat einer negativen Proteinbilanz (20, 64). In gleicher Richtung wirken auch Immobilität, Denervierung durch eine CIP und der Verlust der elektrischen Membranleitfähigkeit (45). Kürzlich wurde gezeigt, dass während der Sepsis auch niedergradige entzündliche Reaktionen im Muskel stattfin-

den, die für die Entwicklung einer Myopathie, möglicherweise auch einer Neuropathie, beim septischen Patienten verantwortlich sind (23). Bei einigen Formen spielen auch externe Faktoren eine Rolle. Zu nennen ist die Gabe von Steroiden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (59). Experimentell wurde eine selektiver Myosinfilamentverlust nach chirurgischer Denervation und Gabe von Steroiden beobachtet (62). Die Zunahme von Steroidrezeptoren nach Denervierung weist auf eine erhöhte Steroidempfindlichkeit des denervierten Muskels hin (29). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass bei septischen Patienten ein Verlust der elektrischen Membranleitfähigkeit vorliegt, der die Muskelproteolyse verstärkt (72, 73). Ein vereinfachtes pathogenetisches Konzept könnte daher lauten, dass die biologische (CIP) oder pharmakologische (nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien) Denervierung und der Verlust der elektrischen Erregbarkeit den Muskel für toxische Einflüsse empfindlich machen, die endogen durch das SIRS oder exogen durch die Verabreichung von Glukokortikoiden ausgeübt werden (51, 74).

Konsequenzen für die Praxis

Eine spezifische Therapie neuromuskulärer Komplikationen intensivmedizinisch behandelter Patienten ist nicht bekannt. Die Diagnose einer CIP oder einer Intensivtherapie-assoziierten Myopathie besitzt jedoch therapeutische Relevanz, da sie den Behandlungsplan in verschiedener Weise modifiziert: Die Fortführung von Entwöhnungsversuchen vom Respirator sind bei nachgewiesener CIP oder Myopathie wenig sinnvoll und gefährden den Patienten. Ebenso schaden Mobilisationsversuche, die vom Patienten nicht zu leisten sind. Die Entwöhnungs- und Mobilisierungsstrategie sollte daher in Abhängigkeit von den elektrophysiologischen Befunden geplant werden. Von pflegerischer Seite ist darauf zu achten, dass zusätzliche Nervenschädigungen, z. B. in Form von Druckläsionen, durch entsprechende Lagerung vermieden werden. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien und Glukosteroide, vor allem solche mit Steroidgerüst, sollten wegen der Neigung von denervierter Muskulatur zur Proteolyse mit Verlust der kontraktile Elemente und Ausbildung von Nekrosen nur vorsichtig gegeben oder ganz vermieden werden (10, 22, 33, 38, 51, 71). Neben der Triggerung von Myopathien können nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien auch zu prolongierten neuromuskulären Blockaden führen (59). Vereinzelt wurden nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien auch für das Auftreten einer motorisch-axonalen Neuropathie verantwortlich gemacht (32).

Die Diagnose einer CIP oder einer sepsisassoziierten Myopathie sollte nicht dazu veranlassen, supportive Therapien einzuschränken. Vielmehr sollten die allgemeinmedizinischen Maßnahmen in vollem Umfang fortgeführt und Sepsis und SIRS konsequent nach den etablierten Methoden bekämpft werden (92). Depolarisierende Muskelrelaxantien dürfen beim Vorliegen einer CIP und einer Myopathie wegen der Gefahr einer akuten Hyperkaliämie nur mit großer Vorsicht angewendet werden (43). Wo der Einsatz von Steroiden oder nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien erforderlich ist, muss sorgfältig

auf die Entwicklung einer Myopathie geachtet werden. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien sollten zur Vermeidung von Komplikationen nur mit neurophysiologischem Monitoring eingesetzt werden; dies gilt vor allem dann, wenn Faktoren vorliegen, die die Akkumulation dieser Substanzen begünstigen (59). Empfehlungen für den Einsatz von Muskelrelaxantien und ihre Überwachung wurden mehrfach publiziert (3, 37, 59, 81). Als noch vorläufig muss der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen betrachtet werden (65). Ihr Effekt bei der CIP wird derzeit in Deutschland an drei Zentren untersucht.

Literatur

- Alhan HC, Cakalagaoglu C, Hanci M, Toraman F, Idiz M, Kayacioglu I, Tarcan S (1996) Critical-illness polyneuropathy complicating cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 61:1237-1239
- Al-Lozi MT, Pestronk A, Yee WC, Flaris N, Cooper J (1994) Rapidly evolving myopathy with myosin-deficient muscle fibers. *Ann Neurol* 35:273-279
- Appadu BL, Greiff JMC, Thompson JP (1996) Postal survey on the long-term use of neuromuscular block in the intensive care. *Intensive Care Med* 22:862-866
- Argov Z, Mastaglia FL (1979) Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. *New Engl J Med* 301:409-413
- Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, Mutz NJ (1996) Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 22:849-855
- Beutler B, Poltorak A (2001) Sepsis and evolution of the innate immune response. *Crit Care Med* 29:S2-6; discussion S6-7
- Bleck TP (1996) The expanding spectrum of critical illness polyneuropathy (editorial). *Crit Care Med* 24:1282-1283
- Blobner M, Kochs E, Fink H, Mayer B, Veihelmann A, Brill T, Stadler J (1999) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in rats with systemic inflammatory response syndrome: treatment with NG-monomethyl-L-arginine. *Anesthesiology* 91:999-1005
- Bolton CF (1987) Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 10:129-135
- Bolton CF (1996) Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 24:1408-1416
- Bolton CF, Grand'Maison F, Parkes A, Shkrum M (1992) Needle electromyography of the diaphragm [see comments]. *Muscle Nerve* 15:678-681
- Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ (1986) Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:563-573
- Bolton CF, Young GB (1997) Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition [letter]. *Intensive Care Med* 23:924-925
- Bolton CF, Young GB, Zochodne DW (1993) The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 33:94-100
- Brun-Buisson C (2000) The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 26(Suppl 1):S64-S74
- Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ (1998) Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 50:46-53
- Chad DA, Lacomis D (1994) Critically ill patients with newly acquired weakness: the clinicopathological spectrum. *Ann Neurol* 35:257-259
- Cherington M (1998) Clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 21:701-710
- Coakley JH, Nagendran K, Ormerod IEC, Ferguson CN, Hinds CJ (1992) Prolonged neurogenic weakness in patients requiring mechanical ventilation for acute airflow limitation. *Chest* 101:1413-1416
- Cooney RN, Kimball SR, Vary TC (1997) Regulation of skeletal muscle protein turnover during sepsis: mechanisms and mediators. *Shock* 7:1-16
- Coronel B, Mercatello A, Couturier J-C, Durand P-G, Holzapfel L, Blanc P-L, Robert D (1990) Polyneuropathy: potential cause of difficult weaning. *Crit Care Med* 18:486-489
- Danon MJ, Carpenter S (1991) Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 14:1131-1139
- de Letter MACJ, van Doorn PA, Savelkoul HFJ, Laman JD, Schmitz PIM, Op de Coul AAW, Visser LH 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
- de Letter M-ACJ, Schmitz PIM, Visser LH, Verheul FAM, Schellens RLLA, Op de Coul DAW, van der Meché FGA (2001) Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 29:2281-2286
- de Sèze M, Petit H, Wiart L, Cardinaud JP, Gaujard E, Joseph PA, Mazaux JM et al (2000) Critical illness polyneuropathy. *Eur Neurol* 43:61-69
- Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleukx G, Van den Bergh P (1998) Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromusc Dis* 8:186-192
- Dimachkie MM, Austin SG, Slopis JM, Vriesendorp FJ (1995) Critical illness polyneuropathy in adolescence. *J Child Neurol* 10:409-411
- Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, Bowes G (1992) Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:517-519
- DuBois DC, Almon RR (1981) A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve* 4:370-373
- Dunsire ME, Clarke SG, Stedmon JJ (2001) Undiagnosed myasthenia gravis unmasked by neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 86:727-730

31. Fuchs-Buder T (1998) Neuromuskuläres Monitoring. Eine Standortbestimmung. *Anaesthesist* 47:629–637
32. Geller TJ, Kaiboriboon K, Fenton GA, Hayat GR (2001) Vecuronium-associated axonal motor neuropathy: a variant of critical illness polyneuropathy? *Neuromuscul Disord* 11:579–582
33. Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, Cox J, Chevolet JC (1994) Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. *Chest* 106:210–220
34. 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
35. Gorson KC, Ropper AH (1993) Acute respiratory failure neuropathy: a variant of critical illness polyneuropathy. *Crit Care Med* 21:267–271
36. 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
37. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC (1993) Neuromuscular blockade in the intensive care unit. More than we bargained for. *Am Rev Respir Dis* 147:234–236
38. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangoisie M, Deltombe T (1997) Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 20:1371–1380
39. Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJM, Griffiths RD, Campbell IT, Green CJ (1991) Necrotizing myopathy in critically-ill patients. *J Pathol* 164:307–314
40. Hinder F, Ludemann P, Hinder S, Ringelstein EB, Van-Aken H (1997) Prolongierte Muskelschwäche des Intensivpatienten unter besonderer Berücksichtigung der sog. Intensiv-Polyneuromyopathie. *Anaesthesist* 46: 211–219
41. Hinshaw LB (1996) Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 24:1072–1078
42. Hirano M, Ott BR, Raps EC, Minetti C, Lennihan L, Libbey NP, Bonilla E et al (1992) Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. *Neurology* 42: 2082–2087
43. Hughes M, Grant IS, Biccard B, Nimmo G (1999) Suxamethonium and critical illness polyneuropathy. *Anaesth Intensive Care* 27:636–638
44. Hughes RAC, Bihari D (1993) Acute neuromuscular respiratory paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 334–343
45. Hund E (1999) Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 27:2544–2547
46. Hund E, Abel R (2002) Spinaler Schock. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 27:131–136
47. Hund E, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W (1996) Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 24:1328–1333
48. Hund E, Genzwürker H, Böhner H, Jakob H, Thiele R, Hacke W (1997) Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesthesia* 78: 274–278
49. Hund E, Herkert M, Becker C-M, Hacke W (1996) A humoral neurotoxic factor in sera of patients with critical illness polyneuropathy (abstr) *Ann Neurol* 40:539
50. Hund E, Schuchardt V (1994) The porphyrias. In: Hacke W, Hanley DE, Einhäupl K, Bleck TP (Hrsg) *Neurocritical Care*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 796–800
51. 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
52. 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
53. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, De Maria G et al (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347:1579–1582
54. Latronico N, Rasulo FA, Recupero D, Beindorf A, Liberini P, Stefani R, Candiani A (1998) Acute quadriplegia with delayed onset and rapid recovery. Case report. *J Neurosurg* 88:769–772
55. Lee P, Tai DY (2001) Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 27:694–699
56. Leijten FSS, De Weerd AW, Poortvliet DCJ, De Ridder VA, Ulrich C, Harinck-De Weerd JE (1996) Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 22:856–861
57. Leijten FSS, De Weerd AW, E H-DWK, De Ridder VA, Ulrich C (1997) Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition [reply]. *Intensive Care Med* 23:925
58. Leijten FSS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DCJ, de Weerd AW (1995) The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 274:1221–1225
59. Lewis KS, Rothenberg DM (1999) Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 56:72–75
60. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton CF (1995) Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 21: 737–743
61. Marshall JC (2001) Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 29:S99–106
62. 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
63. Mertens HG (1961) Die disseminierte Neuropathie nach Koma. *Nervenarzt* 32:71–79
64. Mitch WE, Goldberg AL (1996) Mechanisms of muscle wasting. *N Engl J Med* 335:1897–1905
65. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S (1997) Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 23:1144–1149
66. Olsen CW (1956) Lesions of peripheral nerves developing during coma. *JAMA* 160:39–41
67. Op de Coul AAW, Verheul GAM, Leyten ACM, Schellens RLLA, Teepe JLJM (1991) Critical illness polyneuropathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg* 93:27–33
68. Openshaw H (1997) Peripheral neuropathy after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 3:202–209
69. Osler W (1892) *The principles and practice of medicine*. Appleton, New York, pp 114–118
70. Pamphlett R, Walsh J (1989) Infective endocarditis with inflammatory lesions in the peripheral nervous system. *Acta Neuropathol* 78:101–104
71. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM, Nag S, Ludwin SK (1993) A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:387–398

72. Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, Barchi RL (1998) Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy [see comments]. *Ann Neurol* 43:171-179
73. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ (1996) Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 46:731-736
74. Ruff RL (1998) Why do ICU patients become paralyzed? [editorial; comment]. *Ann Neurol* 43:154-155
75. Schaper A, Ebbecke M, Rosenbusch J, Desel H (2002) Fischvergiftung. *Dt Arztebl* 99:A1151-A1156
76. Schattschneider J, Wasner G, Baron R (2001) Zytostatikainduzierte Polyneuropathien. *Aktuelle Neurologie* 28:53-61
77. 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
78. 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
79. Sheth RD, Bolton CF (1995) Neuromuscular complications of sepsis in children. *J Child Neurol* 10:346-352
80. Showalter CJ, Engel AG (1997) Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 20:316-322
81. Sladen RN (1995) Neuromuscular blocking agents in the intensive care unit: a two-edged sword. *Crit Care Med* 23:423-428
82. Spitzer R, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A (1992) Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 15:682-686
83. Subramony SH, Carpenter DE, Raju S, Pride M, Evans OB (1991) Myopathy and prolonged neuromuscular blockade after lung transplant [see comments]. *Crit Care Med* 19:1580-1582
84. Tabarki B, Coffinieres A, Van Den Bergh P, Huault G, Landrieu P, Sebire G (2002) Critical illness neuromuscular disease: clinical, electrophysiological, and prognostic aspects. *Arch Dis Child* 86:103-107
85. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkenen O (2000) Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 26:1360-1363
86. Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJ (2000) Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 56:211-214
87. Thiele RI, Jakob H, Hund E, Genzwürker H, Herold U, Schweiger P, Hagl S (1997) Critical illness polyneuropathy: a new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 12:826-835
88. Toyka KV, Müllges W (1994) Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: Hacke W, Hanley DF, Einhüpl K, Bleck TP (Hrsg) *Neurocritical Care*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 807-815
89. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367
90. Waclawik AC, Sufit RL, Beinlich BR, Schutta HS (1992) Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium. *Neuromusc Disord* 2:19-26
91. Waldhausen E, Keser G (1991) Lähmungen durch Kohlenhydrate unter der Intensivtherapie. *Anaesthesist* 40:332-338
92. Wheeler AP, Bernard GR (1999) Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340:207-214
93. Wijdicks EFM, Litchy WJ, Harrison BA, Gracey DR (1994) The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 69:955-959
94. Windebank AJ (1999) Chemotherapeutic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 12:565-571
95. 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
96. Zifko UA (2000) Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve Suppl* 9:S49-S52
97. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF (1998) Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 159:186-193
98. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA (1987) Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 110:819-842
99. Zochodne DW, Ramsay DA, Shelly S, Moffatt S (1994) Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 17:285-292