

F. Wagner

Critical Illness Polyneuropathie

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Wagner (✉)
Deutsches Herzzentrum Berlin
Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany

Critical Illness Polyneuropathie

■ **Schlüsselwörter** Critical Illness Polyneuropathie – kardiochirurgische Intensivmedizin

■ **Key words** Critical Illness Polyneuropathy – cardio-surgical intensive care

Ein protrahierter Intensivverlauf bei kritisch kranken Patienten ist mit erheblichen Implikationen in Bezug auf die weitere Prognose sowie personelle und finanzielle Ressourcen verbunden. Kritisch kranke Patienten mit Organversagen bedürfen häufig einer verlängerten Nachbeatmung. Die kritische Erkrankung geht mit Katabolie und muskulärer Schwäche einher, die für sich alleine betrachtet schon eine Schwierigkeit bei der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung darstellen. Die Unmöglichkeit einen Patienten von der Beatmung zu entwöhnen ist der häufigste Grund für eine Verlängerung des Intensivaufenthalts und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Nach kardialen und pulmonalen Ursachen sind neuromuskuläre Störungen die häufigste Ursache für eine schwierige Entwöhnung, die Notwendigkeit zur Reintubation und eine Wiederaufnahme auf die Intensivstation [1, 2].

Zwei erworbene Krankheitsbilder aus der Gruppe der neuromuskulären Störungen, auf die man erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten aufmerksam wurde, die klinisch und elektrophysiologisch bei kritisch kranken Patienten gefunden werden sind die Critical Illness Polyneuropathie (CIP) [3, 4] und die Critical Illness Myopathy (CIM) [5, 6]. Wenngleich beide Krankheitsbilder voneinander differenziert und als eigenständig betrachtet werden gibt es doch zunehmende Hinweise in der Literatur, dass die Critical Illness Polyneuropathie und die Critical Illness Myopathy auch nebeneinander auftreten können. Die Critical Illness Polyneuropathie ist den peripheren Neuropathien zuzurechnen, wurde 1984 erstmals ausführlich beschrieben [7] und die erste prospektive Studie wurde 1991 veröffentlicht [8]. Definitivgemäß ist die Critical Illness Polyneuropathie eine akute überwiegend motorische axonale Neu-

ropathie, die sich im Verlauf der Behandlung von kritisch Kranken monophasisch entwickelt und, sofern der Patient die kritische Krankheitsphase überwindet, sich spontan zurückbildet [9].

Auf Patienten mit diesem Krankheitsbild wird man oft erst aufmerksam, wenn sich der akute kritische Krankheitszustand gebessert hat und sich eine schlaffe Tetraparese und Schwierigkeiten bei der Beatmungsentwöhnung zeigen. Differentialdiagnostisch sollte an eine neuromuskuläre Störung gedacht werden bei augenfälligen Schwierigkeiten einen Patienten von der Beatmung zu entwöhnen, insbesondere dann wenn keine kardialen oder pulmonalen Ursachen anzuschuldigen sind.

Die Critical Illness Polyneuropathie wird in Verbindung gebracht mit SIRS, Sepsis und Multiorganversagen. Die Inzidenz der Critical Illness Polyneuropathie auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen ist hoch

und konnte in prospektiven Studien bei 70–80% der Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen nachgewiesen werden [8, 10, 11]. Bei einer Subgruppe von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und einer sehr langen Intensivverweildauer wurde sogar eine Inzidenz von 100% beschrieben [12]. In einer prospektiven Studie an Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen wurde eine Inzidenz von 32% (12 von 37 Patienten) gefunden, und das Auftreten des Krankheitsbildes in kausalem Zusammenhang mit einer erforderlichen Katecholamintherapie zur Kreislaufunterstützung oder einem septischen Geschehen gebracht [13]. Auch intensivpflichtige Kindern können von der Critical Illness Polyneuropathie betroffen sein [14]. Eine Critical Illness Polyneuropathie kann sich innerhalb von wenigen Tagen entwickeln [15]. Bei der klinisch neurologischen Untersuchung können eine ausgeprägte generalisierte Muskelatrophie und eine schwere schlaffe Tetraparese auffallen. Auf Schmerzreize lässt sich oft ein Grimassieren der mimischen Muskulatur auslösen, obwohl eine komplette periphere Tetraparese besteht. Die kranialen Nerven sind häufig ausgespart. Die Muskeleigenreflexe sind zumeist abgeschwächt oder nicht auslösbar, können aber auch vorhanden sein, sodass nachweisbare Muskeleigenreflexe das Krankheitsbild nicht ausschließen. Bei leichteren Formen einer Critical Illness Polyneuropathie findet sich zumeist eine distal betonte muskuläre Schwäche der Extremitäten und eine entsprechende Muskelatrophie [16].

Da die körperliche Untersuchung bei schwerkranken Intensivpatienten in der akuten Phase der Erkrankung oft nicht zuverlässig ist, außer bei schweren Verläufen der Critical Illness Polyneuropathie, und neben dem klinischen

Zustand die Untersuchung auf periphere Nervenläsionen beispielsweise durch Sedierung und Enzephalopathie erschwert oder unmöglich ist, sind elektrophysiologische Untersuchungen mit Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit und Elektromyographie für die Diagnosefindung hilfreich. Klassischerweise findet sich eine axonale Polyneuropathie, deren Schweregrad sich elektrophysiologisch bestimmen lässt. Im EMG finden sich verbreitet eine pathologische Spontanaktivität mit Fibrillationspotentialen und positive scharfe Wellen als Denervierungszeichen [9]. Obwohl die Hirnnerven klinisch häufig nicht betroffen scheinen wurden verschiedentlich elektrophysiologisch auch hier Denervierungszeichen gefunden [4]. In der Elektro-neurographie lassen sich verminderte Amplituden der motorischen Summenaktionspotentiale und eine Reduktion der sensiblen Nervenaktionspotentiale nachweisen bei gleichzeitig erhaltener Nervenleitgeschwindigkeit. Verminderte Amplituden der Summenaktionspotentiale können sich aber auch bei einer schweren Muskelatrophie und reduzierte Amplituden der sensiblen Nervenaktionspotentiale bei einem Gewebsödem nachweisen lassen [9]. In klinischen Studien konnte bei bis zu 60% der Patienten eine Denervation des Diaphragmas mit Beteiligung des N. phrenicus nachgewiesen werden, was neben der zusätzlich betroffenen Muskulatur des Brustkorbs die Abhängigkeit von einer maschinellen Beatmung verständlich macht [16]. Auch mittels der verbreiteten Techniken der EMG-Ableitung und der Nervenleitung kann elektrophysiologisch eine Differenzierung zwischen Neuropathie und Myopathie schwierig sein, und gegebenenfalls differenziertere elektrophysiologische Untersuchungstechniken, wenn verfügbar, sinnvoll machen [16]. Wenngleich die Critical Illness Polyneuropathie

und die Critical Illness Myopathie nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnis als zwei pathologisch abgrenzbare Krankheitsbilder betrachtet werden sollten, so werden diese doch häufiger miteinander vermischt, da zum einen die elektrophysiologische Differenzierung schwierig ist und zum anderen beide Entitäten häufig beim gleichen Patienten nachweisbar sind [17]. In einer prospektiven Studie wurde bei 25% der Patienten, die länger als 7 Tage beatmet wurden eine schwere Muskelschwäche diagnostiziert. Bei allen Patienten wurde elektrophysiologisch eine axonale Neuropathie gesichert. Interessanterweise fand sich bei allen Patienten, bei denen auch eine Muskelbiopsie entnommen wurde auch eine muskuläre Beteiligung, die nicht in Beziehung stand zur Erkrankung des peripheren Nervensystems [18].

Differentialdiagnostisch sind vorbestehende neurologische Erkrankungen auszuschließen sowie zentrale Läsionen aufgrund eines Traumas, einer Neoplasie, Infektionen oder Systemerkrankungen, die gegebenenfalls durch eine bildgebende Diagnostik abgeklärt werden müssen. Zu denken ist noch an eine prothrahierte neuromuskuläre Blockade insbesondere nach repetitiver Verabreichung hoher Dosen von Muskelrelaxantien, die sich durch Arzneimittelwechselwirkungen (Kortikosteroide, Antibiotika) sowie eine metabolische Azidose und Niereninsuffizienz noch potenzieren kann. Wenn alle anderen Ursachen nicht in Betracht kommen, das Krankheitsbild sich erst nach Aufnahme auf die Intensivstation entwickelt hat und sich durch eine peripher betonte Muskelschwäche sowie Schwierigkeiten beim pulmonalen Weaning äußert, engt sich das Spektrum potentieller Ursachen auf erworbene neuromuskuläre Störungen ein, von denen die Critical Illness Polyneuropathie eine der Hauptursachen darstellt.

Die Pathophysiologie der Critical Illness Polyneuropathie ist bisher unklar und obwohl verschiedene Ursachen wie die Verabreichung von Aminoglykosiden, Kortikosteroiden und Muskelrelaxantien, Malnutrition und Ischämie als kausal diskutiert wurden, so konnte dies in retro- und prospektiven Studien bislang nicht erhärtet werden [8, 10, 19]. Sepsis und Multiorganversagen werden als prädisponierende Risikofaktoren betrachtet. Die Ergebnisse der meisten Studien weisen aus, dass eine Critical Illness Polyneuropathie bei Patientengruppen mit SIRS und Sepsis vorgefunden wurde [20]. Bei kardiochirurgischen Patienten die eine Critical Illness Polyneuropathie entwickelten war zudem ein signifikant höherer Katecholaminbedarf mit Adrenalin und Noradrenalin nachweisbar, als bei Patienten, bei denen keine Critical Illness Polyneuropathie auftrat. Vieles weist darauf hin dass die Critical Illness Polyneuropathie eine weitere Organschädigung, d.h. des peripheren Nervensystems darstellt ähnlich anderen betroffenen Organsystemen im Kontext von Multiorganversagens und einem septischen Geschehen. Die Mikrozirkulation ist bei der Sepsis gestört und es wurde spekuliert, dass die Freisetzung von Zytokinen einen direkten toxischen Effekt auf die peripheren Nerven haben könnte, oder durch eine Permeabilitäts-erhöhung in der Mikrozirkulation zu einer ödembedingten Hypoxie mit nachfolgender axonaler Schädigung führen könnte [20]. Aus bioptischen Befunden von betroffenen Patienten konnte dies bislang jedoch nicht bestätigt werden [21].

Die Mortalität kritisch Kranker mit Multiorganversagen und Sepsis ist bekanntermaßen hoch. Die Beatmungsdauer verlängert sich regelhaft und der Intensivverlauf ist protrahiert ebenso wie sich die weitere Mobilisation verzögert

gestaltet [11]. Die Tatsache, dass Patienten mit Critical Illness Polyneuropathie Langzeit beatmet werden müssen kann zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität aufgrund von Beatmungskomplikationen wie einer Pneumonie führen. Bei erfolgreich behandelten Patienten, die die kritische Krankheitsphase überleben kann sich die Critical Illness Polyneuropathie bei leichten Formen innerhalb einiger Wochen vollständig zurückbilden und bei ausgedehnter peripherer axonaler Nervenschädigung innerhalb einiger Monate [22]. Bei schweren Verläufen kann auch eine inkomplette Restitution mit bleibender motorischer Beeinträchtigung die Folge sein. Insgesamt betrachtet ist die Prognose nicht ganz so günstig wie bislang geglaubt und bei vielen Patienten bleibt die Lebensqualität dauerhaft eingeschränkt [23]. Drei Parameter wurden in Zusammenhang mit einer verzögerten und unvollständigen Restitution in Zusammenhang gebracht: die Länge des Intensivaufenthaltes, die Dauer einer Sepsis und das Ausmaß des Gewichtsverlustes [24].

Eine spezifische Therapie für die Critical Illness Polyneuropathie gibt es nicht. Vielmehr ist die erfolgreiche Behandlung von SIRS und Sepsis Voraussetzung um eine Critical Illness Polyneuropathie zu verhindern oder aufzuhalten. Eine präventive Maßnahme ist die strikte Kontrolle der Blutzuckerwerte mit Insulin bei kritisch Kranken. Durch Aufrechterhalten von Glukosespiegeln zwischen 4,4 und 6,1 mmol/L ließ sich die Inzidenz einer Critical Illness Polyneuropathie um 44% und die Gesamtmortalität um 40% reduzieren [25]. Die Verabreichung von Immunglobulinen als adjuvante Therapie ist bislang nicht ausreichend belegt und bedarf der Überprüfung in einer konfirmatorischen prospektiven Studie. In einer retrospektiven

Untersuchung wurde ein günstiger Effekt bzgl. einer Prävention bzw. den Verlauf einer Critical Illness Polyneuropathie bei 33 Patienten mit gramnegativer Sepsis beobachtet [26]; in einer prospektiven Studie an nur drei Patienten wurde unter hochdosierter Therapie mit Immunglobulinen bei Patienten mit nachgewiesener Critical Illness Polyneuropathie kein Effekt auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen [27]. Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns könnte hierbei eine entscheidende Rolle gespielt haben, um die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist diese Interpretation jedoch spekulativ. Wenngleich keine unmittelbare kausale Therapie zur Verfügung steht, hat die Diagnose einer Critical Illness Polyneuropathie jedoch Implikationen auf die weitere Behandlung. Die Entwöhnung von der Beatmung wird in den meisten Fällen einer akuten Critical Illness Polyneuropathie verunmöglicht, sodass gegebenenfalls eine frühzeitige Tracheotomie anzustreben ist. Eine entsprechende Lagerungsbehandlung muss in der Pflege berücksichtigt werden um bei ausgeprägten Paresen weitere Nervenschädigungen durch Druckläsionen zu verhindern. Kortikosteroide und Muskelrelaxantien sollten wenn immer möglich vermieden werden, da diese Substanzen sehr wahrscheinlich eine Myopathie verursachen oder verschlimmern können, und ein Zusammenhang auch mit einer Critical Illness Polyneuropathie immer noch diskutiert wird [19]. Dass eine entsprechende Aufklärung des Patienten und gegebenenfalls der Angehörigen über das Krankheitsbild und die relativ günstige Prognose der Critical Illness Polyneuropathie erforderlich sind, soll nicht unerwähnt bleiben.

Zusammenfassend ist die Critical Illness Polyneuropathie eine erst seit zwei Jahrzehnten be-

kannte Erkrankung, die als selbst-limitierende akute axonale Neuropathie bei Patienten im Verlauf der Intensivtherapie auftreten kann. SIRS und Sepsis sind die bekanntesten prädisponierenden Risikofaktoren. Das Krankheitsbild kann sich innerhalb weniger Tage manifestieren. Klinisch wird die Critical Illness Polyneuropathie oft erst wahr genommen, wenn Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der Beatmung auftreten. Auffällig sind eine distal betonte muskuläre Schwäche

bis hin zu einer vollständigen Tetraparese. Die Mobilisation ist entsprechend verzögert. Eine Critical Illness Myopathie kann mit der Critical Illness Polyneuropathie vergesellschaftet sein. Beide Krankheitsbilder lassen sich klinisch und auch elektrophysiologisch oft nicht sicher differenzieren. Die Pathophysiologie der Critical Illness Polyneuropathie ist unbekannt und die Therapie symptomatisch. Kortikosteroide und Muskelrelaxantien sollten möglichst sparsam eingesetzt

werden. Der präventive Nutzen einer intensivierten Insulintherapie wurde in einer großen prospektiven Studie belegt. Nach Überstehen des kritischen Krankheitszustandes kann sich die Critical Illness Polyneuropathie im Verlauf von Wochen bis Monaten vollständig zurückbilden. Bei Patienten mit schweren septischen Verläufen und langem Intensivverlauf muss mit einer unvollständigen Restitution und einer dauerhaft eingeschränkten Lebensqualität gerechnet werden.

Literatur

1. Maher J, Rutledge F, Remtulla H et al (1995) Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 21: 737-742
2. Latronico N, Guaneri B, Alongi S et al (1999) Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. *Intensive Care Med* 25:1302-1306
3. Bolton CF, Brown JD, Sibbald WJ (1983) The electrophysiological investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology* 33:186
4. Zodochne DW, Bolton CF, Wells GA et al (1987) Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multi organ failure. *Brain* 110: 819-842
5. MacFarlane IA, Rosenthal FD (1977) Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 99:176-120
6. Latronico N, Fenzi F, Recupero D et al (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347:1579-1582
7. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF et al (1984) Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1223-1231
8. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al (1991) Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 99:176-184
9. Hund E (2001) Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 14: 649-653
10. Berek K, Margreiter J, Willeit J et al (1996) Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 22:9849-9855
11. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL et al (2001) Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 27:1288-1296
12. Leitjen FSS, De Weerd AW, Poortvliet DCJ et al (1996) Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 22:856-861
13. Thiele RI, Jakob H, Hund E et al (2000) Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery. *Thor Cardiovasc Surg* 48:145-150
14. Petersen B, Schneider C, Strassburg HM et al (1999) Critical illness neuropathy in pediatric intensive care patients. *Pediatr Neurol* 21:749-745
15. Tennila A, Salmi T, Pettila V et al (2000) Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 26:1360-1363
16. Van Mook WN, Hulsewe-Evers RP (2002) Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 8:302-310
17. Hudson LD, Lee CM (2003) Neuromuscular sequelae of critical illness. *N Engl J Med* 348:745-747
18. Dejonge B, Sharshar T, Lefaucheur JP et al (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859-2867
19. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ (1998) Causes of neuromuscular weakness in the ICUs: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 21:610-617
20. Bolton CF (1996) Sepsis and systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Critical Care Med* 24:1408-1416
21. Coakley JH, Nagendran K, Honavar M et al (1993) Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med* 19: 323-328
22. Leitjen FSS, Harinck de Weerd JE, Poortvliet DC et al (1995) The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 274:1221-1225
23. Zifko UA (2000) Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 9:S49-52
24. De Séze M, Petit H, Wiart L et al (2000) Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 43:61-69
25. Van den Berge G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367
26. Mohr M, Englisch L, Roth A et al (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
27. Wijdicks EF, Fulgham JR (1994) Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 17:1494-1495