

Yoğun Bakım Ünitelerinde Nöromusküler Güçsüzlüğe Yaklaşım

Mehmet Akif TOPÇUOĞLU*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

Approach to the Neuromuscular Weakness in the Intensive Care Units

Key Words: Critical illness, Neuropathy, Myopathy, Guillain-Barre syndrome, Myasthenia gravis, Steroid, EMG, Flaccid quadriplegia.

Anahtar Kelimeler: Kritik hastalık, Nöropati, Miyopati, Guillain-Barre sendromu, Miyastenia gravis, Steroid, EMG, Flask kuadripleji.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde nöromusküler güçsüzlük yatış öncesinde var olabilir. Bu hastaların bir kısmında üniteye yatış nedeni bu güçsüzlük iken (örn. miyastenik kriz, Guillain-Barre Sendromu) diğer bir kısmı başka bir nedenle yatmış olup bu hastalıkları da ek olarak mevcuttur. Bazı hastalarda ise yatış öncesinde var olan bu hastalıklar tanınamamış olabilir. Diğer bir grup hastada ise nöromusküler hastalık yatış öncesinde yoktur ve kritik hastalık ya da diğer kolateral durumlar nedeniyle YBÜ'de gelişmiştir. Bu derlemede ağırlıklı olarak bu son grup incelenecek olmakla birlikte diğer durumlar da ana hatlarıyla ele alınacaktır.

Klinik Özelliklere Genel Bakış

YBÜ'deki her hasta güçsüzdür. Bu düşkün hastalarda var olan nöromusküler güçsüzlüğü saptamak ise iyi hekimliğin bir göstergesi olarak düşünülebilir. Yine de çoğu zaman altta yatan hastalığın ağırlığı, sedasyon ve ensefalopati gibi hasta kökenli nedenlerle tanı gecikmekte veya hiç koyulamamaktadır. Özellikle kuvvetsizliğin başlama zamanı ve şekli sıklıkla fark edilemez. Ancak flask paralizi, tonus azlığı, atrofi veya ventilatörden ayrılamama geliştiğinde nöromusküler güçsüzlük akla gelir. Aslında ilk belirti genellikle hastanın spontan ekstremiteler hareketlerinin azalmasıdır ama sıklıkla dikkati çekmez. Bu durum tedavi edilebilir hasta alt grubunun kaybedilmesine yol aç-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mehmet Akif TOPÇUOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA
e-mail: mat@hacettepe.edu.tr, matopcuoglu@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 28.10.2008
Makalenin Kabul Tarihi: 04.11.2008

ması bakımından önemlidir. Böyle bir hastaya sistematik şekilde yaklaşmanın önemi kritiktir.

YBÜ'de nöromusküler güçsüzlüğü saptanan bir hastada altta yatan hastalık genellikle yol gösterici niteliktedir. Kritik hastalık polinöropatisi sıklıkla sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu veya multiorgan yetmezlik ile ilişkili iken kritik hastalık miyopatisinde bunların yanı sıra intravenöz steroid veya nöromusküler kavşak blokajı yapan ajanların kullanımı da rol oynar. Astım, pnömoni, organ transplantasyonu veya böbrek yetmezliği hastalarında bu tip miyopatinin gelişimi daha sıktır. Guillain-Barre sendromu insidental olarak bulunabileceği gibi akut ve ağır infeksiyonlar, operasyon ve travmayı takiben YBÜ'de denovo olarak da gelişebilir. Nöromusküler blokaj yapan ilaçlar veya aminoglikozid grubu antibiyotiklerle hep latent kalmış bir miyastenia gravisin aşikar hale geçişi mümkündür. Çeşitli ilaçlar, yanık, travma veya infeksiyonlar ile rabdomiyoliz presipite olmuş olabilir^[1].

YBÜ'de nörolojik muayene kısıtlanmıştır. Hastanın iletişim bozukluğu, dikkat eksikliği, sedasyon ve erken yorulma nedeniyle motor muayeneye uyum göster(ememesi ile sıklıkla karşılaşılır. Duyu muayenesi yapmak ise genellikle daha güçtür ve sonuçları da daha güvenilmezdir. Nörolojik muayenedeki ilk hedef kuvvetsizliğin nedeninin üst (veya birinci; yani santral sinir sistemi) motor nöron disfonksiyonu mu yoksa alt (veya ikinci; yani periferik sinir sistemi) motor nöron disfonksiyonu mu olduğunun belirlenmesidir. Ancak üst motor nöron lezyonlarının akut döneminde alt motor nöron hasarına benzer şekilde hipotoni ve hiporefleksi olması (örn. spinal şok) karıştırıcıdır. Diğer taraftan bazı hastalarda iki sistem birlikte etkilenmiş olabilir. Yine de bu ayrımı yapabiliyor olmak yararlıdır. Asimetrik nörolojik defisit, mental durum değişimi ve kranial sinir paralizisi olması daima üst motor nöron lezyonunu akla getirir. Bu hastalarda patolojik refleksler (Babinski işareti gibi) ve derin tendon reflekslerinin hiperaktif olması yol göstericidir. Böyle bir hastada uygun nöroradyolojik görüntüleme veya elektroensefalografi ile tanı koyulabilir. Kuadripleji bilateral hemisferik lezyonlarda görülebilmekle birlikte genellikle infarkt, hematoma veya santral pontin miyelinoz gibi beyin sapı lezyonları sonucu ge-

lişmektedir. Bu noktada "Locked-in" sendromundan kısaca söz etmekte yarar vardır. Bu sendromun tipik şeklinde bilateral pontin ventral infarkt sonucu kuadripleji ve ek olarak vertikal bakış ve göz kırpmaya dışındaki beyin sapı fonksiyonlarında tam kayıp olmaktadır. Hastanın bilinci açık olup mevcut fonksiyonlarla kooperasyon mümkündür. Buna benzer bir tablo ağır periferik sinir sistemi hastalıklarında da görülür ve "pseudo-locked in sendromu" olarak adlandırılır^[1]. Spinal kordun travmatik hasarı, akut transvers miyelit, epidural apse veya infarkt gibi akut lezyonlarında tutulum seviyesine göre kuadripleji veya parapleji gelişir. Spinal şok döneminde paralizisi flastiktir. Spinal kord tutulumu his defisitinin seviye göstermesi, bilateral Babinski işareti olması, fleksör spazm, anal refleksi kaybı ve idrar sfinkter disfonksiyonu varsa akla gelmelidir. Tercih edilmesi gereken görüntüleme modalitesi klinik olarak belirlenen lokalizasyona göre seçilecek olan manyetik rezonans görüntülemesidir.

Nöromusküler hastalık ya da tutulum teriminden motor ünitenin disfonksiyonu anlaşıl-makta ve bu gruptaki hastalıklar da motor ünitenin etkilenmiş olan kısım veya kısımlarına göre kategorize edilmektedir. Buna göre nöromusküler hastalıklar alt motor nöron lezyonları, nöromusküler kavşak ve kas hastalıkları olarak gruplandırılır. Alt motor nöron yani spinal kord ön boynuzda yer alan alfa ve gama motor nöronlar, spinal sinirler ve kökleri ile periferik sinirlerin lezyonlarında ekstremitelerde güçsüzlük ve atrofi, hipotoni ve hipo/a-refleksi görülür. Patolojik refleksler oluşmaz. Solunum kasları ve kranial sinirlerin tutulumu az değildir. Periferik sinir hastalıklarında hem motor hem de duyu tutulumu olurken motor nöron, nöromusküler kavşak ve kas hastalıklarında izole motor bozukluk gözlenmektedir. Amyotrofik lateral skleroz ve viral poliomiyelit gibi motor nöron veya ön boynuz hastalıklarında asimetrik tutulum ve fasikülasyon; periferik nöropatilerde par/dis-estezi, eldiven-çorap duyu defisiti ve distal simetrik güçsüzlük; Guillain-Barre sendromunda kranial sinir paralizisi ve disotonomik semptomlar; miyastenia gravis ve uzamış nöromusküler kavşak farmakolojik blokajında pitoz ve göz kapama zorluğu bulunması klinisyene lokalizasyon açısından yardımcı olmaktadır^[2].

Laboratuvar İncelemeleri

YBÜ'de nöromusküler güçsüzlük olan hastalarda tanısal inceleme daima klinik bulgulara göre şekillendirilmelidir. Klinisyenin hipokalsemi, hipofosfatemi veya hipermağnezemi gibi elektrolit bozukluklarının önemini bilmesi gerekir. Vaskülit olasılığında immünolojik testlerin, risk faktörleri varsa insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve Guillain-Barre sendromu şüphesinde beyin omurilik sıvısı (BOS) tahlili gibi incelemelerin yapılması yerinde olur.

Serum kreatinin (fosfo) kinaz (CPK) düzeyi primer kas hastalıklarında yükselir. Akut nekrotizan miyopati, akut poliomiyelit ve rabdomiyolizde CPK düzeyi 10.000'leri geçebilir. Kritik hastalık miyopatisi (critical illness myopathy; CIM)'nde CPK normalin 10-100 katı kadar artar; genellikle üçüncü-dördüncü gün gibi erken dönemde pik yapmakta ve 10. günden sonra normalize olma eğilimi göstermektedir. CPK'nın kas travması, epileptik nöbet veya iğne elektromiyografi (EMG) sonrası artacağı sonucu yorumlarken unutulmamalıdır.

Elektrofizyolojik incelemeler nöromusküler hastalıkların ele alınmasında en önemli tanısal araçtır. Çeşitli elektrofizyolojik metodlarla nöromusküler hastalığın varlığı ortaya koyulur ve hastalık bulunursa kas, nöromusküler kavşak veya sinire patolojiyi lokalize ederek ayırıcı tanı penceresi daraltılır. Elektrofizyolojik yöntemlerle bazen spesifik hastalık tanısı da koyulabilir. Ancak yoğun bakımların artefaktlı ortamı, işlemi suboptimal şartlarda yapıp yorumlayacak uzman eksikliği ve hasta için rahatsız edici olması bu yöntemlerin dezavantajları olarak önümüze çıkmaktadır. YBÜ'lerde alt ekstremitelerde daha sık olarak görülen periferik subkütan ödem duysal sinir iletimi çalışmasının objektifliğini engeller^[3].

Konvansiyonel motor ve duysal sinir iletimi çalışmaları elektrofizyolojik incelemenin ilk parçasıdır. Bunun için ekstremitede bir sinir supramaksimal elektrik stimülasyonu ile uyarılarak o sinirle innerve olan distal bir kastan kayıt yapılır. Bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) o kastaki uyarılmış tüm kas liflerinin toplam yanıtıdır. Sinir üzerindeki iki noktadan (genellikle arada 8-14 cm olur) stimüle edilerek ve aynı yerden kayıt alınarak bu iki nokta arasında sinirdeki iletim hızı hesaplanır. BKAP

amplitüdündeki azalma aksonal nöropati (veya kaybı) işaret eder. Amplitüd normal iken iletim hızının belirgin derecede yavaşlamış olması ise demiyelinizasyon lehinedir. Proksimal uyarım yapıldığında amplitüdün distal stimülasyona göre yarıya veya daha fazla düşmesi ve dalganın zamana yayılması (dispersiyon) iletim bloğunu işaret eder ve fokal demiyelinizasyonu gösterir. Demiyelinizasyonda BKAP'ın ortaya çıkma zamanı yani distal latans da uzamaktadır. Ancak sadece distal motor latans ile iletim hızı hesaplanmaz; zira bu nöromusküler kavşaktaki iletimi de içerir^[2].

Bir motor sinirin (genellikle ulnar veya median sinirin el bileğinden ve peroneal ve tibial sinirin ayak bileğinden) supramaksimal olarak stimüle edilmesi ile bir taraftan distale doğru iletim olurken diğer taraftan proksimale doğru da iletim oluşur. Bu proksimal uyarı ile motor nöronların ateşlenmesi sonucu tekrar kasa doğru uyarı gelir ve geç bir motor yanıt elde edilir. Buna F-yanıtı (veya dalgası) adı verilir. Sinirin proksimal parçasının değerlendirilmesinde önemlidir. Jeneralize nöropatilerde göreceli olarak normal BKAP amplitüdüleri varken F-dalgası latansının belirgin olarak uzamış olması veya F-dalgasının kaybolması (azalmış persistans) demiyelinizasyonu gösterir. BKAP amplitüdüleri belirgin olarak azalmış ise F dalgası latansının uzaması veya persistansının azalması çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir^[2].

İğne EMG'sinde monopolar veya konsantrik bipolar iğne elektrod klinik veya sinir iletimi çalışması ile belirlenen patolojik olma olasılığı bulunan kaslara batırılır. Standart prosedür üç basamaklı olup ilk basamakta spontan ve insersiyon aktivitesi ölçülür. Normalde kısa bir insersiyon burst dışında eğer motor son plağa yakın değilsek herhangi bir spontan istirahat aktivitesi izlenmez. Fibrillasyon potansiyelleri veya pozitif keskin dalgaların görülmesi denervasyon veya kas nekrozunu (kas liflerinin motor son plaktan ayrılması) işaret eder. Fasikülasyon ise ön boynuz hastalıklarında sık olmakla birlikte periferik sinir hastalıklarında da görülebilir. Miyotoni veya miyokimi gibi bulgular daha spesifik hastalıkları işaret edebilir. Bu muayeneyi hastanın hafif derecede istemli kası yaptığı dönemde motor ünit potansiyelleri (MÜP) morfolojisinin incelemesi takip

eder. MÜP'ler süre, amplitüd ve faz sayısı açısından değerlendirilir. Akson kaybıyla seyreden nöropatilerde denerve kasların kollateral tomurcuklanma ile rejenerasyonu sonucu geniş ve polifazik MÜP'ler görülür. Diğer taraftan miyopatilerde motor ünitedeki lif sayısı azalımı nedeniyle MÜP süresi kısılırken amplitüdü küçülür. Miyopatik MÜP'ler motor ünitedeki lif senkronizasyonu azaldığı belirgin polifazi gösterir. İğne EMG'nin son kısmı maksimum istemli kası yapılması esnasında rekrütman paterninin değerlendirilmesini içerir. Normalde kasılma ile birçok binişik MÜP interferans oluşturur. Aksonopati veya blok durumunda ise fonksiyonel motor ünite kaybı nedeniyle interferans oluşmaz ve seyrelme görülür. Miyopatide ise interferans erken ve küçük amplitüdü olarak meydana gelir^[2].

Nöromusküler kavşak fonksiyonları elektrofizyolojik olarak üç yöntemle test edilir. Repetitif sinir stimülasyonunda 2-3 Hz frekansında 10 adet supramaksimal stimulus peş peşe verilir. Birinciye göre dördüncü BKAP amplitüdünün %10 veya daha fazla azalmasına "decrement" paterni adı verilir ve bu nöromusküler kavşakta transmisyonun disfonksiyone olduğunu (miyastenia gravis veya farmakolojik kavşak blokajı) işaret eder. Presinaptik nöromusküler kavşak hastalıklarında (Lambert Eaton sendromu ve botulizm) ise bazal BKAP amplitüdülerin düşük olması yanında 10 saniye süreli kısa egzersiz veya 20-50 Hz (yani hızlı) tekrarlayan stimulus ile "increment" (%100'ün üzerinde amplitüd artışı) görülür. Kavşak fonksiyonlarını değerlendirmenin diğer bir yolu da tek lif EMG'dir. Burada iki kas lifi kenetli olarak incelenir ve ikisinin "spike" intervaleri arasındaki değişkenliğin (jitter) artması veya birinin kaybolması (blok) varlığında kavşak hastalığı tanısı koyulur. Tek lif EMG genellikle frontal kastan yapılır. Repetitif stimülasyona göre duyarlılığı daha iyi olmasına rağmen teknik olarak kolay değildir. Nöromusküler kavşak fonksiyonlarının yatak başında ve daha basit olarak incelenmesini olanaklı kılan teknik "train-of-4" stimülasyonudur. Bu repetitif stimülasyona benzer ve genellikle anesteziyöller tarafından nöromusküler kavşak blokerlerinin etkisini monitörize etmek amacıyla kullanılır. Yöntemde ulnar sinire bilekte 2 Hz frekansta peş peşe dört uyarı verilerek başparmağın ad-

düksiyon hareketlerine bakılır. Genellikle ilaçların etkisi bir veya iki hareket olacak şekilde ayarlanır. Hiç hareket yoksa doz istenenden fazladır^[2].

Nöromusküler nedenli "weaning" sorunu yaşayan hastalarda frenik sinir iletimi ve diyafragma EMG'si değerli bilgiler verebilir. Frenik sinir iletimi için sinir boyunda supraklaviküler fossada iğne elektrotla uyarılır ve ksifoid ile kostal ark üzerinde 16 cm laterale konan iki yüzeysel elektrodan yanıt ölçülür. Yanıtın distal latans ve amplitüdü değerlendirilir. Değerlendirme diğer sinirlerde olduğu gibidir. Örneğin; kritik hastalık polinöropatisi (critical illness polyneuropathy; CIP)'nde amplitüd azalmışken latans normal, Guillain-Barre sendromunda ise latans belirgin uzamıştır. Aynı şekilde kostal arkin hemen üzerindeki interkostal aralıktan anterior aksiller ve midklaviküler hatlar arasında diyafram EMG'si yapılabilir. İspirasyondaki MÜP bustleri değerlendirilir. Bu dönemde mekanik ventilasyonda zorunlu nefeslere yakın takip altında kısa sürelerle ara verilmelidir. Teknik olarak oldukça zor bir inceleme olup komplikasyonu da yok değildir^[2].

Değineceğimiz son elektrofizyolojik yöntem olan "direkt kas stimülasyonu" tekniği 1996 yılında Rich tarafından yayınlanmıştır^[4]. Bu yöntemde hem stimülasyon hem de kayıt elektrodu kas içine yerleştirilmekte ve uyarı doğrudan kastan verilerek BKAP ölçülmektedir. Sonra aynı kayıt elektrodundan bir BKAP da doğrudan sinirin uyarılması ile elde edilir. CIP gibi nöropatik lezyonlarda sinir uyarımıyla elde edilen BKAP azalmış veya kaybolmuşken kas stimülasyonu ile elde edilen BKAP normal kalır, oysa CIM'da her ikisi de azalmış veya kayıptır. Yani direkt kas stimülasyonu tekniği ile CIP ve CIM birbirinden ayrılabilir. Ancak bu yöntem teknik zorluklar nedeniyle pek yaygınlaşmamıştır.

Kas ve sinir biyopsisi yoğun bakım nöromusküler hastalıklarını anlamamıza geniş ölçüde aracılık etmiştir. Sinir biyopsisi vaskülit gibi spesifik bir ön tanı olmadığı sürece bu hastalarda endike değildir. Yapılan otopsi ve biyopsi çalışmalarında elektrofizyoloji ile ortaya konulduğu gibi temel sinir patolojisinin motor ve duyu sinirlerinde akson hasarı olduğu, buna inflamasyonun eşlik etmediği gösterilmiştir^[5].

Biyopsi temelli çalışmalar bize CIP ile kombine veya tek başına olarak CIM'in daha sık görüldüğünü göstermektedir. Ayrıca, bu çalışmalarda CIM'in dört alt tipi tarif edilmiştir. Bunlar:

1. Akut nekrotizan miyopati,
2. Kalın (miyosin) flamanlarının kaybıyla seyreden miyopati,
3. Tip 2 lif atrofisi ve
4. Rabdomiyolizdir^[1,5]. Birçok hastada ise bunların kombinasyonu bulunmaktadır. Kas biyopsisi polimiyozit, dermatomiyozit, mitokondriyal sitopati ve daha birçok özel hastalıkların varlığını da ortaya koyabilir. Dezavantajı açık biyopsiye bağlı morbidite ve daha önemlisi değerlendirilmesinin ileri uzmanlık gerektirmesidir. Araştırma amaçlı kullanımı dışında klinik olarak kas biyopsisi CIM için risk faktörü olmadığı ve ilk ayın sonunda düzelme başlamadığında mutlaka gerçekleştirilmelidir^[2,6].

Yoğun Bakımda Nöromusküler Kuvvetsizliğe Yol Açan Hastalıklar

Alt motor nöron, periferik sinir, nöromusküler kavşak ve kas tutulumu ile seyreden başlıca hastalıklar bu bölümde özetlenmektedir (Tablo 1).

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastaları genellikle kısa sürelerle solunum yetmezliğinin tedavisi amacıyla nörolojik YBÜ'lere alınmakla birlikte hastalığın çok hızlı seyrettiği bazı nadir olgularda teşhisin bu dönemde koyulduğu da olmaktadır. "Weaning" güçlüğü yanı sıra asimetrik kas atrofisi, jeneralize fasikülasyonlar ve hiperrefleksi ile patolojik reflekslerin bulunması tipiktir. Elektrofizyoloji bu hastalıkta tanısal olup yaygın aktif denervasyon, kronik reinervasyon ve fasikülasyonlar görülür. Dil incelemesi yararlıdır. Bir seride genel YBÜ'de güçsüzlük nedeniyle EMG laboratuvarına refere edilen 92 hastadan beşine ALS tanısı koyulmuştur^[7]. Yani nadir ama görülebilir bir durum olarak aklımızda olmasında yarar vardır.

Akut poliomyelitte neden olan poliovirüslerin eradikasyonu sağlanmıştır. Ancak Batı ülkelerinde "West Nile virus" gibi nonpolio virüslerle de benzer tablonun olabileceği bildirilmektedir. Tutulumun segmental ve asimetrik olması yol göstericidir.

Hopkins sendromu ilk olarak 1974 yılında tarif edilmiş olan çocuklarda ağır astım krizini takiben gelişen polio benzeri bir sendromdur (akut postastmatik amyotrofi). Erişkinlerde de nadiren görülebilmektedir. Klinik olarak akut flask monoparezi ve bazen paraparezi olur. Atrofi belirgindir. Etyolojisi bilinmemekle birlikte BOS'ta protein düzeyinde artış ve lenfositik pleositoz olması ile intravenöz immünglobulin ile kısmi düzelme izlenmesi nedeniyle immün/inflamatuvar süreç üzerinde durulmaktadır^[8].

Periferik Sinir

Bu grupta en sık neden kritik hastalık (poli) nöropatisi ve Guillain-Barre sendromudur. YBÜ'de nöropatinin HIV enfeksiyonu, porfiri ve vaskülit sendromları yanı sıra sayısız toksik ve metabolik nedene bağlı olarak gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu arada YBÜ'de tuzak nöropatilerin de oldukça fazla görüldüğü bilinmelidir. Dirsekte ulnar, kaput fibulada peroneal ve spiral olukta radial sinir kompresyonu sık olup özellikle multipl ve bilateral ise polinöropati ile karıştırılması nadir değildir^[1].

CIP, ilk olarak 1984 yılında Bolton ve arkadaşları tarafından gündeme getirilmiştir^[9,10]. Bu ilk beş hastada kritik hastalık düzeltildikten sonra devam eden flask kuadripleji ve solunum yetmezliği (ventilatörden ayrılamama ile karakterize) bulunmaktaydı. Tablonun nedeni ise aksonal tipte motor ve duysal nöropati olup Guillain-Barre sendromundan farklı bir durumdu. Bu arada daha sonra detaylandırılacak olan kritik hastalık miyopatisinin 1977 yılında tanımlanmış olduğunu belirtmekte fayda vardır^[11]. Geçen süre zarfında kritik hastalıkla ilgili polinöropati, miyopati veya bunların kombine şekli ile ilgili bilgilerimiz oldukça netleşmiştir. Herşeyden önce bu tablo oldukça sık görülmektedir^[12]. İnsidansı tanı klinik bulgular temelinde koyulmuş ise %30-50 dolayında iken prospektif ve EMG tabanlı serilerde %70-80'lere varan çok daha yüksek oranlar verilmektedir^[7]. CIP çocuklarda nadirdir ve çoğu hasta 50 yaş üzerindedir^[3]. Erkeklerde de kadınlara göre iki kat fazladır.

CIP oldukça stereotipik bir klinik tablo sunmaktadır. Sepsis, travma veya yanık gibi kritik hastalığı takiben multiorgan yetmezliği ve/veya septik ensefalopati gelişen hastada

Tablo 1. Yoğun bakımda görülen nöromusküler sendromlar.

Lokalizasyon	Kritik hastalıkla ilişkili	Ayrıncı tanı
Spinal kord	Tanımlanmamış	Travmatik miyelopati Spinal kord infarktı Tranvers miyelit Epidural hematoma/apse
Ön boynuz	Hopkins sendromu	Amyotrofik lateral skleroz (ALS) Poliomyelitis benzeri sendromlar
Periferik sinir	Kritik hastalık polinöropatisi (CIP)	Guillain-Barre sendromu ve varyantları Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) Porfirik nöropati Vaskülitik nöropati Toksik nöropati
Nöromusküler kavşak	Uzamış nöromusküler blokaj	Miyastenia gravis Lambert-Eaton sendromu (LEMS) Botulismus
Kas	Kritik hastalık miyopatisi (CIM)	Musküler distrofi Polimiyozit Periyodik paralizi Toksik/metabolik miyopatiler Rabdomiyoliz Hipokalemik Hipofosfatemik

kardiyopulmoner nedenlerle açıklanamayacak ventilatörden ayrılma (weaning) sorunu ve/veya jeneralize kas güçsüzlüğü ile belirir. Elektrofizyoloji veya patolojik olarak sensorimotor aksonal polinöropatinin gösterilmesi ve diğer nedenlerin yeterince ekarte edilmesiyle tanıya gidilir^[13].

Klinik nörolojik muayenede yaygın yani dört ekstremitede belirgin kuvvetsizlik vardır. Tablo aslında kranial sinirlerin göreceli olarak daha az etkilenmesi veya hiç etkilenmemiş olmasından ötürü “kuadripleji” olarak değil “tetrapleji” olarak adlandırılmalıdır. Bu bağlamda ağırlı stimülüs verildiğinde ekstremitelerde güçsüzlüğü varken grimasın (yani mimiklerin) normal olması daima CIP’i da akla getirmelidir. Motor defisitinin ağırlığı hafif/orta derecede bir güçsüzlük ve hiporefleksiden arefleksik tetraplejiye kadar değişen derecelerde olabilir. Güçsüzlük genel olarak alt ekstremitelerde ve distal kısımlarda daha belir-

gindir^[3]. Bu arada kranial sinirler genellikle intakt olmakla bazen birlikte fasiyal güçsüzlüğün nadir de olsa eşlik edebileceği akıld tutulmalıdır. YBÜ’de etraflı bir duyu muayenesi yapabilmek genellikle hasta kooperasyonundaki düşüklük nedeniyle her zaman mümkün olmaz. Bu nedenle eldiven çorap tarzı hipostezinin ancak hastaların yarısında saptandığı şeklindeki bilgimiz bu muayene zorluğunu yansıtır olabilir. CIP olgularında genellikle derin tendon refleksleri hipoaktif veya hiç alınmıyor olsa da hastaların yaklaşık 1/3’ünde normoaktif kaldığını bilmek verimlidir^[2]. Yine hastaların 1/3’ünde belirgin kas atrofi gelişmektedir^[14].

CIP tanısında elektrofizyolojik incelemelerin yeri tartışılmaz önemdedir. BKAP ve duyu potansiyellerinin amplitüdüleri düşük iken sinir iletim hızlarının normal veya normale yakın olması aksonopatili işaret eder. Diğer taraftan iğne EMG’sinde fibrilasyon ve pozitif keskin

dalga şeklinde spontan aktivite, azalmış rekürman ve geniş-polifazik MÜP'ler gözlenir. Bakılırsa hastaların takriben %50-80'inde frenik sinir iletiminin anormal olduğu görülür.

Belirgin bir tedavisi olmayan CIP olgularında mortalite oranlarının %60'lar seviyesinde olduğu yazılmış olmakla birlikte burada altta yatan genellikle ciddi hastalığın etkisi mutlaka vardır. Ancak bazı yazarlar "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)" III skorları aynı olan hastalardan CIP gelişenlerdeki mortalite oranlarının daha yüksek olmasından hareketle CIP'in kendisinin de mortalitede önemi olduğunu belirtmektedir.^[6] Mortalitedeki durum tartışmalı gözükse de CIP'in morbidite ve sakatlık üzerinde olan etkisi barizdir. Sağ kalan hastalarda Guillain-Barre sendromu ve CIM'a göre CIP uzun dönemde daha kötü prognozudur^[15]. CIP hastaların %30-80 arasında ağır/orta derecede sekel bırakmaktadır. Yürümeyi engelleyecek şekilde tetra/parapleji oranı %29'dur^[16].

Guillain-Barre sendromu CIP'in en önemli ayırıcı tanısıdır. Antecedan hastalığı olan kişide rölatif olarak hızlı gelişen ve progresif nitelikteki assendan flask paralizi Guillain-Barre sendromunun tipik prezentasyonudur. Kranial sinir tutulumu (özellikle faysal dipleji) CIP tersine Guillain-Barre sendromunda sık olarak bulunmaktadır.

Klasik formunda Guillain-Barre sendromunda BOS'ta hücre sayısı normal iken protein seviyesi yükselmiş olup elektrofizyolojik incelemede periferik sinir ve/veya kök demiyelinizasyonunun bulguları olarak sırasıyla sinir iletim hızlarında yavaşlama ve distal latanslarda uzama veya bazen iletim bloğu ile beraber F yanıtlarında kaybolma veya latanslarının uzaması görülür. Yani Guillain-Barre sendromu demiyelinizan iken CIP aksonal özelliktedir. Ancak Guillain-Barre sendromu olguların yaklaşık %5'inde tutulum başlıca aksonal olup bu grubun ayrımı daha güçtür. Bu Guillain-Barre sendromu alt tipinin *Campylobacter jejuni* veya GM1 antikor pozitifliği ile ilişkisi vardır. Diğer taraftan disotonomi ve frenik sinir latanslarının uzaması da daima Guillain-Barre sendromu lehine bir bulgudur.

Guillain-Barre sendromunun CIP'tan ayrılmasının önemi Guillain-Barre sendromunda

plazmaferez ya da intravenöz immünglobulin tedavisi ile iyi sonuç alınabiliyor olmasıdır.

Diğer nöropatiler YBÜ'de nöromusküler güçsüzlüğe nadiren neden olmaktadır. HIV olgularında vaküoler miyelopati, distal duysal polinöropati, lumbosakral poliradikülopati, mononöritis multipleks ve ALS benzeri sendrom gibi çok çeşitli nöromusküler hastalıklar görülebilir. Ayrıca tedavi için kullanılmakta olan didanozin, zalkitabin, stavudin ve diğer bazı antiviral ilaçların nörotoksik olduğu bildirilmiştir. Zidovudin ise toksik mitokondriyal miyopati ile ilişkilendirilmiştir. Akut intermitant porfiride karın ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi, labil hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon ve idrar retansiyonu gibi otonomik bulgular, anksiyete, konfüzyon, deliryum ve epilepsi gibi santral sinir sistemi bulgularının yanı sıra akut motor aksonal nöropati görülür. BOS proteini artmaması önemlidir. Vaskülitik periferik sinir sistemi tutulumunda ise daha çok subakut mononöritis multipleks görülür. Ancak ileri dönemde ve yaygın tutulum olan olgularda distal simetrik polinöropati ile karışır. Muayene veya EMG'de etkilenmenin asimetrik olması vaskülit akla getirmelidir. Tanı için sinir biyopsisi şart olup tedavi de buna göre şekillendirilmelidir.

Nöromusküler Kavşak

Yüksek dozda hem eski aminosteroid (vekuromonyum ve pankuronyum gibi) hem de daha yeni benzilisokuinolinium (atrakuryum, kisatratrakuryum ve doksaksuryum gibi) nondepolarizan nöromusküler kavşak blokerlerinin kullanıldığı hastalarda bazen ilaç kesildiği halde çok daha uzun sürelerle devam eden yaygın güçsüzlük ve buna bağlı "weaning" zorluğu görülebilir^[1]. Bu uzamış blokaj saatlerden haftalara kadar uzayabilir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği, asidoz, hipermagnezemi, hipokalemi bu komplikasyonun gelişimini kolaylaştırır. Muayenede yaygın güçsüzlük varken derin tendon refleksleri ve duyu normaldir. Bilateral pitoz, faysal ve çiğneme kaslarının tutulumu görülebilir. BKAP amplitüdüleri azalmış ve 2-3 Hz repetitif stimülasyonda "decrement" yanıt izlenmesi tanıya yardımcıdır. Genellikle bir-iki haftadan uzun sürmez ve tam düzelme olur. Ancak CIM ve/veya CIP ile birlikte oluşu nadir değildir.

Bilinen miyastenia gravis hastasının solunum yetmezliği ile YBÜ'lerde tedavi edilmesi olağan bir durum olsa da bazen miyastenia gravisin prezentasyon modu kriz olabilir ve tanı sonradan koyulabilir. Tanıda tensilon testi, repetitif stimülasyonda "decrement" görülmesi, tek lif EMG'de jitter artışı ve blokların bulunması ile serumda asetilkolin reseptör veya kasa spesifik trozin kinaza karşı gelişmiş antikorlarının tespiti önemlidir.

Lambert-Eaton Miyastenik Sendrom (LEMS) proksimal güçsüzlük, miyalji, parestezi, %50 olguda ağız kuruluğu, erektil disfonksiyon, görmede bulutlanma gibi kolinerjik disotonomi ve bazen diplopi, disfaji ve pitoz gibi kranial sinir bulguları ile belirti verir. Derin tendon refleksleri hipoaktif olup kısa bir egzersizi takiben potansiyasyon olması tipiktir. Kas gücü de egzersize başladığında önce artar ama sonra giderek azalır. Sinir iletimi çalışmasında amplitüd düşüklüğü ve 20-Hz üzerindeki repetitif uyarılarda "increment" yanıt izlenmesi ile tanı elektrofizyolojik olarak koyulur. Olguların yaklaşık %60'ında çoğu küçük hücreli olmak üzere akciğer karsinomu küçük bir grupta da lenfoma bulunmaktadır. LEMS'de P/Q kalsiyum kanallarına karşı gelişmiş olan antikorların presinaptik membranda asetilkolin salınımını azaltması ile nöromusküler transmisyon bozulmaktadır. Tedavide 3,4-diaminopridin yararlı olabilir. Bu arada hipermağnezeminin bazen LEMS benzeri klinik tablo oluşturabileceği unutulmamalıdır^[1].

Kas

CIM, YBÜ'de kazanılmış olan nöromusküler güçsüzlüğün en sık nedenidir^[17]. Elektrofizyolojik olarak CIP tanısı koyulmuş olan hastaların önemli bir kısmında biyopside miyopatik bulgular da saptanmaktadır^[5]. Bu nedenle bazı otoriteler kritik hastalık nöromiyopatisi terimi adı altında CIM ve CIP'ı birleştirmektedir^[3]. Bu uygulamanın bazı pratik yararları olduğu açıktır. Ancak prognostifikasyon yönünden ayırım önemini korumaktadır^[13,15].

Başlıca predispozisyon yaratan faktörler akut bronşiyal astım epizodu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi, organ transplantasyonu, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, SIRS, yüksek doz steroid ve nöromuskü-

ler blokerlerin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımınıdır.

Klinik olarak tüm ekstremitelerde simetrik ve difüz güçsüzlük, yaygın ve belirgin kas atrofi, hiporefleksi ve "weaning" zorluğu ile karakterizedir.

Muayenede derin tendon refleksleri normoaktif olarak korunmuş olup duyu muayenesi normaldir. Oftalmoparezi ve fasiyal güçsüzlük varsa CIP değil CIM olasılığı artar. Ancak bu iki antitenin klinik bazda ayırımı daha önceden de belirtildiği gibi sıklıkla mümkün olmamaktadır.

CIM'da serumda özellikle erken dönemde olguların yarısında CPK düzeyi yüksektir^[1]. Elektrofizyolojik çalışmalarda miyopati bulguları (küçük amplitüdü polifazik ve iyi interferrans yapan MÜP'ler, BKAP amplitüdü azalmış ama duyu potansiyelleri normal) saptanır. Nekrotizan miyopatilerde aksonal hasardakine benzer şekilde EMG'de fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar olabilir. YBÜ'de CIP ve CIM ayırımı elektrofizyoloji ile bile zor olabilir. Bu amaçla direkt kas stimülasyonu ile ineksitebilenin gösterilmesi (CIM lehine) bu ayırım bazı yazarlar tarafından önerilmektedir^[4].

CIM hastalarından alınan kas biyopsisinde değişik derecelerde ve özelliklerde miyopati saptanır. Daha önceden patolojik olarak dört değişik CIM alt tipi belirlendiğini belirtmiştim: Bunlardan kalın miyozin flaman kaybı ile karakterize olan tip 2 CIM için nispeten spesifikdir^[2]. Tip 1 yani akut nekrotizan miyopati ise en kötü prognoz gösteren alt grup olup sıklıkla çok sınırlı oranda inflamatuvar hücre olması önemlidir^[1]. Tip 3 ise kaşektik miyopati olarak da bilinen dominant olarak tip 2 kas lifi atrofi ile seyreden formudur. Son tip ise rabdomiyolizdir. Rabdomiyoliz YBÜ'de göreceli olarak sık görülen bir antitedir. Klinik olarak yaygın kas ağrısı, kaslarda şişme ve ödem, baskın olarak proksimal veya bazen jeneralize tipte kuvvetsizlik görülür. Serum CPK düzeylerinde çok fazla artış olması tipiktir. Tablo miyoglobüri ve akut böbrek yetmezliği ile komplike olabilir. Birçok primer kas hastalığı solunum yetmezliği ile YBÜ'ye kabul edilmiş olabilir ancak bunların tanısı genellikle zaten mevcut olduğu için CIM ile karışması pek olası değildir.

Kritik Hastalık Nöropatisi/Miyopatisinin Etyopatogenezi

Sepsis ve SIRS nedenli mikrosirkulatuar pertübasyonun CIP'da görülen aksonal hasar ve dejenerasyonla doğrudan bağlantısı vardır^[9,17]. Periferik sinir endonöral ve perinöral damarlarında E-selektin ekspresyonu sepsis hastalarında artmaktadır^[18]. Minimal de olsa periferik sinirde TH1 ve makrofaj invazyonu ve vasküler endotelde membran atak kompleks artışı belirlenmiştir^[19]. Yani düşük seviyede bir immün aktivasyon sekonder veya primer olarak bazı roller almaktadır. CIP ve CIM'in çoğu kez birlikte bulunduğunu bir kez daha not ederek CIM üzerinden devam edelim. CIM patofizyolojik olarak katabolizma, inflamasyon ve membran eksitabilitesi değişimi ile bağlantılı görünmektedir^[6,20]. CIM hastalarında protein katabolizmasının arttığı ve bağlantılı olarak üriner nitrojen kaybı olduğu ortaya konulmuştur. Kas biyopsisinde glutamin, protein ve DNA düzeylerinde azalma saptanmıştır. Kas lifi apoptozu ile beraber kalpain ve ubikuitin proteolitik yollarında upregülasyon görülmektedir^[20].

CIM'da IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ile IL-10 arasındaki proinflamatuvar antiinflamatuvar stokin dengesi inflamasyon lehine bozulmuştur. Bu inflamasyon lokal aktivasyon ve transfer sonucu olabilir. Özellikle bu hasta grubunda kurtulması olası olmayan immobilitenin inflamatuvar yanıt transferine aracılık edeceği belirtilmektedir.

CIM'da bazı araştırmacılara göre altta yatan temel mekanizma sodyum kanal inaktivasyonu ile bağlantılı olduğu izlenimi veren sarkolemmal disfonksiyondur^[21]. Bu hastalarda sarkolemmada sodyum kanalı sayısı azalmakta, normalde bulunan Nav1.4 kanallarına ek olarak daha inaktif olan Nav1.5'lerinde eksprese edilmekte ve membranın istirahatteki depolarizasyon düzeyi derinleşmektedir^[6]. Yani elektrofizyolojik olarak ortaya konulabilecek olan fonksiyon bozukluğu daha yapısal hasar meydana gelmeden çok önce çıkar^[22]. Bunun sepsise bağlı genel düşük enerji mevcudiyetine karşı adaptif bir fenomen olduğu iddia edilmiştir^[13]. Biyoenerjetik özelliklerin en elverişsiz konumda olduğu peroneal sinirin 24 saat gibi oldukça erken bir dönemde sıklıkla tutulması buna delil sayılmıştır^[23].

Bazı otoriteler ise yaşlılıkla ilişkili kas kitlesi, kuvveti ve fonksiyonundaki azalımı yani sarkopeni benzeri bir durumun kritik hastalarda çok hızlı geliştiğini ve bunun da CIM gelişimine aracılık ettiği görüşündedir. Sarkopenide IL-6 ve TNF- α düzeyleri artmış olarak bulunmaktadır. Bu noktada aradaki benzerlik nedeniyle kronik hastalıklarda oluşan kas atrofisinin mekanizmalarını kısaca ele almak verimlidir. Bu hastalarda protein yıkımı artmıştır ama buna karşın protein sentezi artmış, değişmemiş veya azalmış olabilir. Proteoliz artışına ubikuitin-proteozom yolağı ile aracılık eder. Metabolik ve travmatik hastalıklar sonucu oluşan denervasyondakine benzer nitelikteki kas atrofisinde iki ubikuitin ligaz (atrogin-1 ve MuRF-1) kritik önemde gözükmektedir^[24]. MuRF-1 miyofibriller aparatın asemblesinde önemi olan titin adlı proteini yıkmaktadır. Akt ise Foxo1 adlı transkripsiyon faktörünü fosforilasyonla inhibe ederek MuRF-1 ve atrogin-1 ekspresyonunu bloke etmek suretiyle kas atrofisinin gelişmesini engeller. Ama proteozom sistemin intact miyofibrilleri atake edemediği de önemlidir. Bu noktada kalpain miyofibriller proteinlerin sarkomerden ayrılmasını sağlayarak proteozomların etkisine açık hale getirir. Katepsin ile birlikte bu protein atrofik kaslarda artmaktadır^[20]. Kışektik sarkopenide kaspaz-3 aktivasyonu ile aktomiyozin ve miyofibril kesiminin yanı sıra apoptoz da sürece katılır. Ancak tüm bu kaskadların CIM'daki pozisyonu analogik kurmanın ötesine geçmemektedir.

Kritik Hastalık Nöropatisi/Miyopatisi Nasıl Tedavi Edilir?

Tedavi aslında destekleyici niteliktedir. Esas olan altta yatan sepsis/SIRS gibi hastalıkların agresif olarak tedavi edilmesidir. Zaten prognozdaki en önemli unsur da budur. Ancak unutulmaması gereken nokta nonnekrotizan tip dışında tutulursa baştaki klinik tablonun ağırlığına rağmen uzun dönemde şaşırtıcı derecede iyi düzelme olabilir^[1].

Sıkı (titiz) glisemi kontrolünün (kan şekeri düzeyinin 80-110 mg/dL arasında sabitlenmesi) CIM/CIP sıklığını azalttığı (%52'den %29'a) gösterilmiştir^[25]. Bu nedenle tüm yoğun bakım hastalarında standart olmalıdır^[12]. Ancak bu çalışmada ortaya konulan bu bulgunun posthoc analize dayandığı ve CIM/CIP tanısının sa-

dece EMG'de fibrillasyon bulunması gibi standart dışı bir kritere dayandırıldığını sonuçları hayata ikame ederken unutmamak gerekir^[13].

Erken immobilizasyon ve fizik tedavi rehabilitasyon uygulamalarının sadece kullanmama atrofisini azaltmadığı aynı zamanda kritik hastalıktan sonra düzelve yoluna giren iskelet kaslarında immünmodülatör etkisi olduğu not edilmiştir^[20,26]. Erken ve aralıklı olarak sedasyonun kesilmesi ve hastanın muayenesi sadece mekanik ventilasyonda kalışı azalmamakta ve bu açıdan da yararlı olmaktadır^[12,27].

CIP/CIM için risk faktörü olan nöromusküler kavşak blokerleri ve steroidlerin kullanımı minimize edilmeli ve kesin endikasyonların dışına çıkılmamalıdır^[12]. Başta magnezyum ve fosfor olmak üzere elektrolit dengesinin devamlı olarak normalizasyonu yararlı olabilir^[12]. Yine gösterilmiş olmamakla birlikte nutrisyon hedeflerine erken ve tam olarak ulaşılması gerekli görünmektedir^[1,12].

Bu arada son zamanlarda histopatolojik çalışmalarda CIM/CIP'da immün aktivasyon olduğuna ilişkin deliller gösterilmiş olsa da immünsüpresif (steroid, intravenöz immünglobulin) tedavinin herhangi bir yararlı etkisi gösterilmemiştir^[28].

SONUÇ

Bazı otoriteler aksini savunsalar da elektrofizyolojik incelemeler ile CIP/CIM tanısı daha erken ve yüksek oranda koyulabilir^[29]. Sadece klinik ile ancak olguların %60'ına teşhis koyulabilir^[3]. Daha da önemlisi önceden de belirtildiği gibi fonksiyonel bozukluğun yapısal hasardan daha önce meydana geldiği ve bunun elektrofizyolojik olarak tanınacağı gerçeğidir^[5]. Yani EMG ile erken dönemde patoloji saptandığında henüz hasar kalıcı değildir ve gelecekte bu bir terapötik pencere açabilir. Bu testlerin yoğun bakım uzmanları tarafından tanınması ve akılcı şekilde kullanılmasının verimli olacağı açıktır.

CIP teşhis edilmiş olan hastanın daha uzun süre ventilatör gereksinimi olacağı (örn. bir çalışmada CIP/CIM olanlarda median 34 gün, olmayanlarda 14 gün, bu nedenle erken trakeostomi düşünmenin yararlı olabileceği, ventilerden ayırma çabasıdan olumlu sonuç alın-

ması şansının azalacağı ve ayırma süresinin uzayacağı, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin uzadığı, dahası hastane içi mortalitede yükselme olabileceğini işaret eden veriler pratik verimi olan doğrulardır^[13,30-32]. Diğer taraftan koma hastalarında prognostifikasyonda kullanılan en önemli klinik bulgunun motor yanıtılık olduğu ve teşhis edilmemiş CIM/CIP ile tablonun komplike olmasının istemeyerek de olsa prognostik tahmini pesimistikleştirebileceği unutulmamalıdır^[13].

CIM/CIP ve çoklu organ yetmezliğinin başlama zamanlarındaki uyuşum ve aralarındaki tekrarlanarak gösterilmiş olan bağıntı bize CIM/CIP'in da yetmezliğe uğramış bir organ olduğunu ima etmektedir. Periferik nöromusküler sistemde görülen bu yetmezlik makalede vurguladığımız gibi kısa ve uzun dönem prognozu bariz olarak etkiler. Belki de her şeyin başı bu fenomene bakışımızı değiştirmekten geçmektedir.

KAYNAKLAR

1. Maramattom BV, Wijdicks EFM. Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:2835-41.
2. Dhand UK. Clinical approach to the weak patient in the intensive care unit. *Respiratory Care* 2006;51:1024-41.
3. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: Clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 2006;13:1203-12.
4. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996;46:731-6.
5. Latronico N, Fenzi F, Recupero, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-82.
6. Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanism of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24:165-77.
7. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998;21:610-7.
8. Liedholm LJ, Eeg-Olofsson O, Ekenberg BE, Nicolaysen RB, Torbergsen T. Acute postasthmatic amyotrophy (Hopkins' syndrome). *Muscle Nerve* 1994;17:769-72.
9. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1223-31.

10. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:563-73.
11. MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus (letter). *Lancet* 1977;2:615.
12. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest* 2007;131:1541-9.
13. Latronico N, Guarneri B. Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anestesiol* 2008;74:319-23.
14. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998;159:186-93.
15. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:838-41.
16. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:381-90.
17. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140-63.
18. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathologica* 2003;106:75-82.
19. de Letter MA, van Doorn PA, Savelkoul HF, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): Evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *Journal of Neuroimmunology* 2000;106:206-13.
20. Herridge MS, Batt J, Hopkins RO. The pathophysiology of long term neuromuscular and cognitive outcomes following critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24:179-99.
21. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: Further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve* 2008;37:14-22.
22. Lacomis D. Critical illness myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:403-8.
23. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: The Italian multicentre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007;11:R11.
24. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001;294:1704-8.
25. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
26. Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, et al. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 1995;11:428-32.
27. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
28. Wijdicks EF, Fulgham JR. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994;17:1494-5.
29. Morris C, Trinder JT. Electrophysiology adds little to clinical signs in critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical Care Medicine* 2002;30:2612.
30. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005;33:349-54.
31. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004;30:1117-21.
32. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, et al. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995;274:1221-5.