

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ “ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

**“Διαχείριση και αποκατάσταση νευροπάθειας, μυοπάθειας
ασθενούς της ΜΕΘ κατά τη νοσηλεία και μετά από αυτή”**

Ονοματεπώνυμο μεταπτυχιακού σπουδαστή: Νούλας Ευάγγελος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας – Ιατρικής Αποκατάστασης

Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Ιωάννινα, 3/12/2024

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ “ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

**"Management and rehabilitation of neuropathy, myopathy in the
ICU patient during and after hospitalization"**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ/ ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΩΝ	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
ΣΚΟΠΟΣ- ΜΕΘΟΔΟΣ.....	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ, ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΘ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΑΥΤΗ.....	16
i. Το CIW	16
ii. Η διάγνωση του CIW.....	17
iii. Στρατηγικές αντιμετώπισης του CIW κατά την παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ....	25
v. Στρατηγικές αντιμετώπισης του CIW κατά την παραμονή του ασθενούς στο θάλαμο του νοσοκομείου	26
vi. Στρατηγικές αντιμετώπισης του CIW μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο	29
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ/ ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΩΝ

CIW	Critical Illness Weakness/ CIW
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
CIP	critical illness polyneuropathy/ πολυνευροπάθεια CIW
CIM	critical illness myopathy/ μυοπάθεια κρίσιμης νόσου
ICUAW	ICU-acquired weakness/ αδυναμία που αποκτήθηκε από τη ΜΕΘ
DW	diaphragm weakness / αδυναμία του διαφράγματος
HGD	handgrip dynamometry/ δυναμομετρία χειρολαβής
PENT	simplified electrophysiological peroneal nerve test / απλοποιημένη ηλεκτροφυσιολογική δοκιμασία του περνιαίου νεύρου
NMUS	Neuromuscular ultrasound / νευρομυϊκό υπερηχογράφημα
SOFA	sequential organ failure assessment/ βαθμολογία αξιολόγησης της ανεπάρκειας των οργάνων
AKI	Acute kidney injury/ οξεία νεφρική βλάβη
PICUPS	Post-ICU Presentation Screen/ οθόνη παρουσίας μετά τη ΜΕΘ
ARDS	Acute respiratory distress syndrome/ σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
NMES	Neuromuscular and Muscular Electrical Stimulation/ νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση
RCT	randomized controlled trial / τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Αξιολόγηση μυϊκής δύναμης δύο επιπέδων / 2T-MSA	18
Εικόνα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την περίπτωση της αδυναμίας σε CIW/ CIW	19
Εικόνα 3. Γενικευμένες νευρομυϊκές παθήσεις συνδεόμενες με CIW	21
Εικόνα 4. Κινήσεις μυών προσώπου εν απουσία κινητικής απόκρισης των άκρων μετά από επώδυνη διέγερση, σε ασθενής που αναγείρεται από το κώμα	24
Εικόνα 5. Διαγνωστικά κριτήρια Sepsis-3, qSOFA Score	27
Εικόνα 6. Αλληλοεπιδράσεις της κλινικής παρακολούθησης με ειδικούς και δομές υγείας, εντός και εκτός του νοσοκομείου, στα πλαίσια της οξείας φροντίδας του ασθενούς	30
Εικόνα 7. Τομείς της υγείας στο σύνδρομο μετα- εντατικής θεραπείας, μετρούμενα αποτελέσματα και όργανα.....	32

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το CIW (Critical Illness Weakness) εμφανίζεται ως διάχυτη, συμμετρική αδυναμία, αφού ο ασθενής εισαχθεί στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Πρόκειται για έναν σημαντικό παράγοντα που διαφοροποιείται από άλλες ασθένειες, που προκαλούν μη συμμετρική μυϊκή αδυναμία ή παράλυση. Σε ασθενείς με επαρκή γνωστική λειτουργία, το CIW είναι εύκολα διαγνώσιμη, με χρήση χειροκίνητης μυϊκής εξέτασης, που θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτικά μέχρι την έξοδο του ασθενούς από την ΜΕΘ. Σε ασθενείς με παραλήρημα ή κώμα ή με παρατεταμένη, σοβαρή αδυναμία, προτείνονται ειδικές νευροφυσιολογικές έρευνες και ορισμένες φορές βιοψία μυών. Μέσω των εξετάσεων αυτών, το CIW μπορεί να διαφοροποιηθεί σε κρίσιμη πολυνευροπάθεια ή μυοπάθεια, που συνήθως συνυπάρχουν. Το CIW, επίσης, παρατηρείται και σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε παρατεταμένη, προγενέστερη θεραπεία στη ΜΕΘ ή σε ασθενείς που ανέπτυξαν νέα σήψη. Η αδυναμία των αναπνευστικών μυών μπορεί να προκαλέσει νευρομυϊκή αναπνευστική ανεπάρκεια, κάτι που θα πρέπει να αναγνωρίζεται έγκαιρα και ο ασθενής να υποβάλλεται σε ταχεία θεραπεία, προκειμένου να αποφευχθούν απειλητικές καταστάσεις για τη ζωή του.

Η ενεργός αποκατάσταση θα πρέπει να επαναξιολογείται και να προσαρμόζεται στην κατάσταση του ασθενούς, με στόχο την μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου. Το CIW συνδέεται με μακροχρόνιες σωματικές, γνωστικές και νοητικές βλάβες, κάτι που δείχνει ότι είναι αναγκαίο να υιοθετηθεί ένα διεπιστημονικό μοντέλο φροντίδας του ασθενούς. Οι κλινικές παρακολουθήσεις του ασθενούς που επιβιώνει από CIW μπορεί να συμβάλει για το σκοπό αυτό, δίνοντας μία άμεση κλινική στήριξη στον ασθενή, με διαχείριση παραπομπής σε άλλους ειδικούς και γενικούς γιατρούς και λειτουργώντας ως πλατφόρμα για την έρευνα, ώστε να περιγραφεί η φυσική ιστορία του συνδρόμου της μετά- εντατικής θεραπείας και να εντοπιστούν καινούριες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η επιτήρηση αυτή, ακόμη, θα πρέπει να αφορά στην αξιολόγηση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, της διάθεσης και της λειτουργικής κινητικότητας του ασθενούς. Τέλος, η διατροφική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται διαχρονικά σε κάθε επιζών της ΜΕΘ και να ενσωματώνεται σε μία προσέγγιση διατροφικά με εστίαση στον ασθενή, καθοδηγούμενη από τον διαιτολόγο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και την εκτίμησή μου προς το πρόσωπο του επιβλέποντος καθηγητή μου, Κου Σγάντζου Μάρκου, που με στήριξε και με κατεύθυνε με τέτοιο τρόπο, ώστε να ολοκληρωθεί το μεταπτυχιακό μου πρόγραμμα ομαλά και χωρίς δυσκολίες. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την οικογένειά μου, που συνέβαλλε σε αυτό με την πολύτιμη για εμένα ηθική της στήριξη και την ενθάρρυνσή μου για την ολοκλήρωση αυτή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μυϊκή αδυναμία αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα στη ΜΕΘ. Η αδυναμία μπορεί να προέρχεται από πρωτογενείς νευρομυϊκές διαταραχές που καθιστούν την εντατική θεραπεία απαραίτητη, με παράδειγμα το σύνδρομο Guillain-Barré, την μυασθένεια gravis, την πλάγια μυοατροφική σκλήρυνση ή τη σκλήρυνση κατά πλάκας, κάποιες από τις αιτίες που αποτελούν το λιγότερο από το 0.5% της εισαγωγής του ασθενούς στη ΜΕΘ. Συχνότερα, η μυϊκή αδυναμία προκαλείται από δευτερογενή διαταραχή, που καλείται αδυναμία επίκτητη της ΜΕΘ, καθώς η νευρομυϊκή αυτή δυσλειτουργία δεν έχει μία εύλογη αιτιολογία, αλλά θεωρείται κρίσιμη και η ασθένεια και η θεραπεία της. Η αδυναμία που προκαλείται από την ΜΕΘ είναι τυπικά γενικευμένη, συμμετρική και επιδρά στους μύες των άκρων και τους αναπνευστικούς μύες και όχι τόσο τους μύες του προσώπου ή των οφθαλμών, με τον μυϊκό τόνο να περιορίζεται. Ακόμη, η αδυναμία αυτή έχει ως πηγή της την νευρογενή διαταραχή της πολυνευροπάθειας CIW ή μία μυογενή διαταραχή της μυοπάθειας CIW ή συνδυαστικά και τα δύο. Με την ηλεκτροφυσιολογική εξέταση μπορεί να αποκαλυφθούν τα πρότυπα των ανωμαλιών της ασθένειας.

Η πρώιμη κινητοποίηση της ΜΕΘ συνδυαστικά με τις βέλτιστες τεκμηριωμένες πρακτικές μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στην αποτελεσματική μείωση της βραχυπρόθεσμης αδυναμίας. Απαιτείται πολυεπαγγελματική συνεργασία, βέβαια, προκειμένου να διασφαλιστεί η πολυδιάστατη αξιολόγηση, αλλά και να εφαρμοστούν προγράμματα ενιαίας κοινοτικής φροντίδας για τους ασθενείς που έχουν επιζήσει από κρίσιμες ασθένειες.

Η αδυναμία των άκρων και των αναπνευστικών μυών που είναι χαρακτηριστικά του CIW είναι ένα θέμα άκρως ενδιαφέρον, λόγω της σοβαρότητας της επιπλοκής σε ασθενείς στη ΜΕΘ, ενήλικες και παιδιά, και είναι βασική αιτία για να υπάρχει παρατεταμένη αναπνευστική στήριξη, νοσηρότητα και παρατεταμένη νοσηλεία. Οι κινητική διαταραχή της πολυνευροπάθειας κρίσιμης νόσου και της μυοπάθειας κρίσιμης νόσου μπορεί να εμφανιστούν μόνες ή συνδυαστικά. Η διαχείρισή τους είναι αναγκαία, στα πλαίσια ολοκληρωμένης ομαδικής προσέγγισης, που ξεκινά μέσω της νευρολογικής διαβούλευσης, με μέτρηση της κρεατινικής κινάσης, με λεπτομερείς ηλεκτροδιαγνωστικές, αναπνευστικές και νευροαπεικονιστικές μελέτες και ίσως και με τη βιοψία μυών, ώστε να αποκαλυφθεί η αιτία της αδυναμίας στο περιφερικό και/ ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα ασθενών με CIW, μία αιτία που προκαλεί αδυναμία στα άκρα και τους αναπνευστικούς μύες. Αυτά ωθούν στη

δυσκολία απογαλακτισμού από την αναπνευστική στήριξη, σε δυσκολία έναρξης της αποκατάστασης και παράταση της παραμονής του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας, ενώ τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι μεγάλα. Η ανάρρωση μπορεί να κρατήσει από εβδομάδες μέχρι και μήνες και οι σοβαρές περιπτώσεις αποκλείουν μέχρι και εντελώς το ενδεχόμενο της ανάρρωσης του ασθενούς. Βέβαια, πρόσφατα ερευνητικά ευρήματα δείχνουν ότι έχει βελτιωθεί η πρόγνωση της κρίσιμης ασθένειας, για την οποία οι αιτίες είναι πολλές.

Στην εργασία αυτή ο βασικός τίτλος και κέντρο εστίασης της μελέτης είναι η “Διαχείριση και αποκατάσταση νευροπάθειας, μυοπάθειας ασθενούς της ΜΕΘ κατά τη νοσηλεία και μετά από αυτή”. Ο στόχος της μελέτης αυτής είναι να δοθούν εκπαιδευτικές, κατευθυντήριες γραμμές στους κλινικούς ιατρούς αναφορικά με την διαχείριση της νευροπάθειας και μυοπάθειας σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη στη ΜΕΘ, αλλά και μόλις εξαχθούν από αυτή.

Για τις ανάγκες της εργασίας αυτής, λοιπόν, επιλέχτηκε να γίνει ανασκόπηση ερευνών και μάλιστα επιλογή όσο το δυνατόν πιο πρόσφατων ερευνών, που θα καταδεικνύουν/ υποδεικνύουν τους βέλτιστους τρόπους διαχείρισης και αποκατάστασης της νευροπάθειας και μυοπάθειας ασθενών της ΜΕΘ.

Λέξεις κλειδιά: μυϊκή αδυναμία, νευροπάθεια, μυοπάθεια, κινητοποίηση, αποκατάσταση, διαχείριση, ΜΕΘ, διατροφή, παρακολούθηση, συνεχής φροντίδα

ABSTRACT

Muscle weakness is a common problem in the ICU. Weakness can come from primary neuromuscular disorders that make intensive treatment necessary, for example Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, amyotrophic lateral sclerosis or multiple sclerosis are some of the causes that make up less than 0.5% of admission of the patient to the ICU. More often, muscle weakness is caused by a secondary disorder, called ICU acquired weakness, as this neuromuscular dysfunction does not have a plausible etiology, but the disease and its treatment are considered critical. Weakness caused by ICU is typically generalized, symmetrical, and affects limb and respiratory muscles rather than facial or eye muscles, with muscle tone being limited. Also, this weakness has as its source the neurogenic disorder of critical illness polyneuropathy or a myogenic disorder of critical illness myopathy or a combination of both. Electrophysiological testing can reveal patterns of disease abnormalities.

Early ICU mobilization combined with best evidence-based practices may contribute significantly to effectively reducing short-term frailty. Multiprofessional collaboration is needed, of course, to ensure multidimensional assessment, but also to implement integrated community care programs for patients who have survived critical illnesses.

Extremity and respiratory muscle weakness characteristic of critical illness is a topic of great interest because of the severity of the complication in ICU patients, adults and children, and is a major cause of prolonged ventilatory support, morbidity, and prolonged hospitalization. The movement disorder of critical illness polyneuropathy and critical illness neuropathy may occur alone or in combination. Their management is necessary, in the context of an integrated team approach, which begins through a neurological consultation, with measurement of creatine kinase, with detailed electrodiagnostic, respiratory and neuroimaging studies and perhaps also with muscle biopsy, in order to reveal the cause of the weakness in the peripheral and / or in the central nervous system of patients with critical illness, a cause that causes weakness in the limbs and respiratory muscles. These lead to difficulty in weaning from respiratory support, difficulty in starting rehabilitation and prolongation of the patient's stay in the intensive care unit, while morbidity and mortality rates are high. Recovery can take

from weeks to months, and severe cases even completely exclude the possibility of the patient's recovery. Of course, recent research findings show that the prognosis of critical illness, for which the causes are many, has improved.

In this paper, the main title and focus of the study is "Management and rehabilitation of neuropathy, myopathy in the ICU patient during and after hospitalization". The aim of this study is to provide educational guidelines to clinicians regarding the management of neuropathy and myopathy in patients already in the ICU, as well as once discharged from the ICU.

For the needs of this work, therefore, it was chosen to conduct a research review and in fact a selection of the most recent researches possible, which will demonstrate/indicate the best ways to manage and restore neuropathy and myopathy in ICU patients.

Key words: muscle weakness, neuropathy, myopathy, mobilization, rehabilitation, management, ICU, nutrition, monitoring, continuing care

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1984 έγινε από τον Bolton περιγραφή των πέντε αρχικών περιπτώσεων πολυνευροπάθειας σε κρίσιμη κατάσταση σε ασθενείς που είχαν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων [1]. Στην αρχή, η περιγραφόμενη κατάσταση έμοιαζε να είναι σπάνια, επειδή απαιτούνταν τέσσερα χρόνια για την περιγραφή των πέντε ασθενών, οι οποίοι είχαν ως κλινική εικόνα βαθιά αδυναμία μυών του λαιμού, του θωρακικού τοιχώματος, της κοιλιάς και τω άκρων και απουσίαζαν οι εν των βάθει τένοντες αντανακλαστικών. Το 1987 πραγματοποιήθηκε μία μελέτη, σε 17 ασθενείς, όπου βρέθηκε ότι η πολυνευροπάθεια CIW (critical illness polyneuropathy/ CI) συνδέθηκε με την αποτυχία του απογαλακτισμού του ασθενούς από τον αναπνευστήρα, κάτι που διαγνώστηκε σε ασθενή, όταν παρά τη μερική επίλυση της κρίσιμης ασθένειάς του, ο ασθενής δυσκολευόταν στην ανοχή της μείωσης της συχνότητας του υποχρεωτικού μηχανικού αερισμού [2].

Το 1985 [3] και μετά το 1991 [4], ο Op de Coul προχώρησε στην περιγραφή 22 ασθενών με συνδυασμένη CIP και μυοπάθεια κρίσιμης νόσου (critical illness myopathy /CIM). Για πρώτη φορά, λοιπόν, πρότεινε την χρήση του όρου πολυνευρομυοπάθεια. Το 1995, διαπιστώθηκε από τον Leijten πως οι διαγνωσμένοι ασθενείς της ΜΕΘ με CIP είχαν επίμονα κινητικά ελλείμματα επί ένα χρόνο και αυτό έδειχνε ότι είχαν άμεση ανάγκη να παρακολουθούνται μακροχρόνια οι επιζώντες της ΜΕΘ [5]. Το 1996, εντοπίστηκε ότι η CIP μπορεί να εμφανιστεί ως μεμονωμένη ηλεκτροφυσιολογική αλλοίωση σε πρώιμο στάδιο της νόσου, διατηρώντας δηλαδή την δομική ακεραιότητα του νεύρου στη βιοψία του νεύρου. Επίσης, φάνηκε ότι ο νευραξονικός εκφυλισμός εμφανίζεται τυπικά σε ασθενείς με επίμονη συμπτωματολογία [6]. Η περιγραφή, μάλιστα των ευρημάτων αυτών έγινε με τη χρήση της έννοιας της βιοενεργειακής αποτυχίας [7], όπου όταν συνδυάζεται ο CIP με τον CIM, αυτό μπορεί να οδηγήσει στην αναστρέψιμη τετραπληγία στους βαρέως πάσχοντες και κωματώδεις ασθενείς. Τα τελευταία 25 χρόνια ο συνδυασμός αυτός θεωρείται η πιο κοινή μορφή οξείας νευρομυϊκής αδυναμίας στη ΜΕΘ [8, 9].

Η αδυναμία που αποκτήθηκε από τη ΜΕΘ (ICU-acquired weakness/ ICUAW) ως όρος εμφανίστηκε το 1993, σε μία αναφορά σε πέντε ασθενείς που είχαν οξεία νεκρωτική μυοπάθεια [10]. Βέβαια, το 2002 η πάρεση που αποκτήθηκε από τη ΜΕΘ διερευνήθηκε με συστηματικό τρόπο σε πολυκεντρική γαλλική μελέτη, με χρήση αθροιστικού σκορ του

Ιατρικού Ερευνητικού Συμβουλίου, σε ασθενείς που ξύπνησαν έπειτα από παρατεταμένη καταστολή [11]. Οι ερευνητές, λοιπόν, διαπίστωσαν ότι το 25% των ασθενών ανέπτυξαν χαλαρή αδυναμία. Ίδια σχεδόν συχνότητα εμφάνισης φάνηκε να έχει και το ICUAW, σύμφωνα με μία αμερικανική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε το 2008 και που έκανε χρήση του αθροιστικού σκορ του Ιατρικού Ερευνητικού Συμβουλίου και της δυναμομετρίας χειρολαβής, προκειμένου να αξιολογηθεί η μυϊκή δύναμη των ασθενών [12]. Από τη χρήση ευαίσθητων διαγνωστικών εργαλείων διαπιστώθηκε η συχνότητα των ασθενών της ΜΕΘ που αναρρώνουν αργά από το CIW να είναι μόλις το 43%, με ένα εύρος της τάξης του 25- 75%. Αυτό, φάνηκε να σχετίζεται με τον παρατεταμένο μηχανικό αερισμό και την παραμονή στη ΜΕΘ [13], με αυξημένη παραμονή στη ΜΕΘ, αυξημένη νοσοκομειακή παραμονή, με θνησιμότητα μετά από ένα χρόνο [14], θνησιμότητα μετά από πέντε έτη [15], μεγάλο ενδονοσοκομειακό κόστος [16], περιορισμένη μακροχρόνια φυσική λειτουργικότητα [15] και περιορισμένες αερόβιες ικανότητες [17]. Σχεδόν 13-20.000.000 ασθενείς εισάγονται στη ΜΕΘ παγκοσμίως και πάνω από 6.000.000 νέοι ασθενείς κάθε χρόνο εισάγονται στη ΜΕΘ [18], στους οποίους ασθενείς μία σπάνια πάθηση αποτελεί μία κοινή και σοβαρότατη επιπλοκή κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ και μάλιστα με μακροχρόνιες συνέπειες για τους ασθενείς αυτούς.

Στην εργασία αυτή, λοιπόν, δίδονται κατευθυντήριες γραμμές σε κλινικούς ιατρούς που φροντίζουν ενήλικες, βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που είναι διαγνωσμένοι με σοβαρή μυϊκή αδυναμία, κάτι που σχετίζεται με το CIW σε διάφορα στάδια κατά την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο και μετά από την έξοδό τους από αυτό. Προτείνονται στρατηγικές για τον τρόπο που θα πρέπει να προσεγγίζεται η μυϊκή αδυναμία διαφόρων σταδίων από τη στιγμή της εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ και μετά την έξοδό του από τη ΜΕΘ. Είναι κάτι που θεωρείται ως ακραίο άκρο ενός φάσματος αδυναμίας, που αρχίζει με οποιοδήποτε σοβαρή ασθένεια, ανεξαρτήτως της τοποθεσίας της φροντίδας που λαμβάνει ο ασθενής [19]. Τέλος, στη μελέτη αυτή γίνεται χρήση του όρου “αδυναμία κρίσιμης νόσου” (CIW) σε συνδυασμό με το CIP και το CIM εννοώντας την γενικευμένη αδυναμία που επηρεάζει τους ασθενείς με οξεία νόσο.

ΣΚΟΠΟΣ- ΜΕΘΟΔΟΣ

Είναι πολύ συχνή η σοβαρή αδυναμία σχετιζόμενη με το CIW. Στην εργασία αυτή, λοιπόν, γίνεται μία ανασκόπηση, όπου συνοψίζονται οι επιστημονικές γνώσεις αναφορικά με τη σύνδεση αυτή. Ουσιαστικά προτείνεται ένας κατευθυντήριο οδηγός για τους κλινικούς ιατρούς, με στόχο να βελτιστοποιηθεί η διάγνωση και η διαχείριση του CIW σε διάφορα στάδια της νόσου σε ασθενείς της ΜΕΘ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ, ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΘ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΑΥΤΗ

i. Το CIW

Το CIW είναι μία συμμετρική μυϊκή αδυναμία που εμφανίζεται ως CIW και επηρεάζει τα άκρα και τους αναπνευστικούς μύες του ασθενούς [19, 20]. Δεν υπάρχει συμφωνία για το εάν η αδυναμία του διαφράγματος (diaphragm weakness/ DW) συνδέεται με το σύνδρομο ή είναι κάτι που θα πρέπει να διαχωριστεί από αυτό. Ιστορικά, η συνύπαρξη της αδυναμίας των άκρων και του DW θεωρείται μία συνήθη συνύπαρξη που συνδέεται με το σύνδρομο [1]. Βέβαια, το DW συνδέεται ελάχιστα με το CIW [21- 23]. Αυτό δείχνει ότι το CIW και το DW μπορεί να είναι διακριτές, ξεχωριστές παρουσίες. Η έννοια της αδυναμίας των αναπνευστικών μυών τα τελευταία χρόνια έχει χρησιμοποιηθεί για να γίνει λόγος για τους εξωδιαφραγματικούς εισπνευστικούς μύες, την αδυναμία των εκπνευστικών μυών και του DW [24- 26]. Η αδυναμία των αναπνευστικών μυών συνδέεται, επίσης, με την ανεπάρκεια του απογαλακτισμού, την μεγάλη χρονική διάρκεια που δέχεται ο ασθενής μηχανικό αερισμό και στην περίπτωση που διέρχεται της ΜΕΘ ο ασθενής, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ενδοноσοκομειακής θνησιμότητας, εντατική θεραπεία και επανεισδοχή στο νοσοκομείο [21], όπως και επιβάρυνση στη σωματική του λειτουργικότητα και περιορισμένη ποιότητα ζωής μακροχρόνια [27].

Το CIW και το παραλήρημα είναι συχνές επιπλοκές σε ασθενείς στη ΜΕΘ και μάλιστα συχνά συνυπάρχουν [19, 48]. Όντως, οι νευρομυϊκές διαταραχές του “λαιμού προς τα κάτω” συνδέονται συνήθως με διαταραχές εγκεφαλικές του “αυχένα προς τα πάνω” [49]. Γενικά, το CIW δεν μπορεί να αξιολογηθεί με αξιοπιστία, εάν ο ασθενής έχει παραλήρημα. Επίσης, και το υπερκινητικό παραλήρημα είναι δύσκολα αξιολογήσιμο, εφόσον ο ασθενής είναι σοβαρά αδύναμος. Καθώς οι μύες του προσώπου δεν είναι επηρεασμένοι από το CIW, η μοναδική ένδειξη είναι ένα αδιάκοπο κρεσέντο και το ότι περιορίζονται οι πλευρικές κινήσεις της κεφαλής. Σε ασθενείς με CIW και μαζί παραλήρημα, ακόμη, η πίεση του στέρνου ή του νυχιού μπορεί να προκαλέσει μορφασμούς του προσώπου, παρόλο που μειώνεται ή απουσιάζει η κίνηση των άκρων [8].

ii. Η διάγνωση του CIW

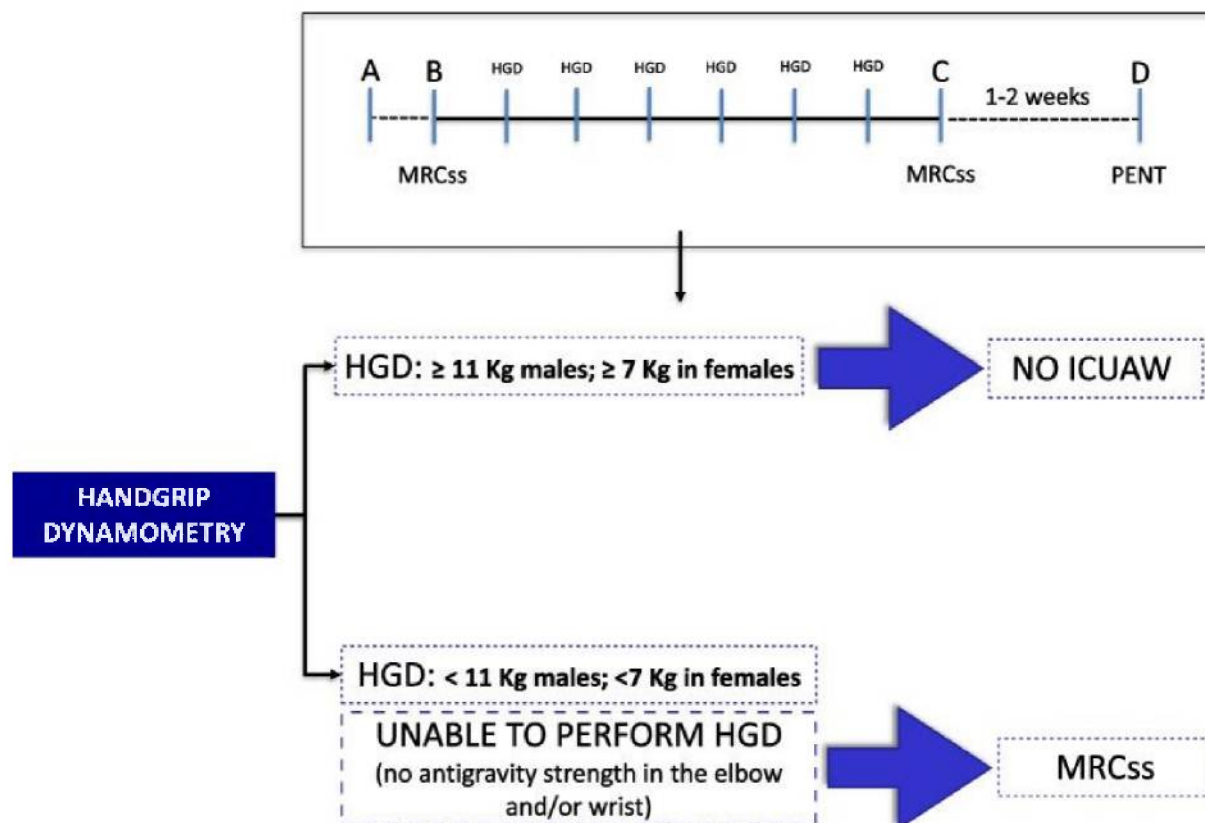
Το CIW αποτελεί μία διάγνωση αποκλεισμού, όταν υπάρχει γενικευμένη και συμμετρική αδυναμία στα άκρα, αφού ο ασθενής εισαχθεί στη ΜΕΘ και απουσιάζει άλλη αιτία [20]. Τα γνωρίσματα αυτά είναι σημαντικά προκειμένου να διακριθεί το CIW από το σύνδρομο Guillain-Barré, τη μυασθένεια gravis, τις οξείες μυοπάθειες και νευροπάθειες, την πλάγια μυοατροφική σκλήρυνση, την υπερβολική δόση φαρμάκων, τη δηλητηρίαση και άλλα, που μπορεί να δημιουργήσουν οξεία νευρομυϊκή αναπνευστική ανεπάρκεια [28,29]. Η διαφοροδιάγνωση είναι, λοιπόν, σημαντική, εδώ, καθώς οι προαναφερόμενες καταστάσεις είναι τα τυπικά αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ και όχι η επιπλοκή CIW, όταν ο ασθενής είναι ήδη στη ΜΕΘ [29]. Από την άλλη, η διάγνωση του CIW γίνεται σε ασθενείς με επίμονο CIW [30] και έχοντας ο ασθενής φυσιολογική μυϊκή δύναμη, όταν εισάγεται στη ΜΕΘ. Ανάμεσα στους ασθενείς που βρίσκονται ήδη στη ΜΕΘ, την 8η μέρα αφού εισαχθούν στη ΜΕΘ παρατηρείται ότι πάνω από το 50% των ασθενών αυτών αναπτύσσει CIW [16].

Κάποιες νευρομυϊκές παθήσεις μπορεί να εμφανιστούν σε οξεία μορφή και κάποιες χρόνιες παθήσεις μπορεί να έχουν αιφνίδιες παροξύνσεις και να εμφανιστεί έτσι οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια [28]. Οι καταστάσεις αυτές αποτελούν μία διαγνωστική πρόκληση, επειδή η αδυναμία των άκρων είναι ευδιάκριτη, καθώς η οξεία μορφή της αναπνευστικής ανεπάρκειας έχει περιοριστεί στο μηδέν και οι ασθενείς απογαλακτίζονται από ηρεμιστικά, οπότε και το πρόβλημα που τίθεται είναι το εάν η αδυναμία υπήρχε πριν εισαχθεί ο ασθενής στη ΜΕΘ ή αναπτύχθηκε αυτή κατά την παραμονή του στη ΜΕΘ. Εφόσον η αιτία που διαγιγνώσκεται δεν είναι σαφής, αφού εισαχθεί ο ασθενής στη ΜΕΘ, η διαφοροδιάγνωση θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά στα νευρολογικά σημεία [31]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αδυναμία των οφθαλμικών μυών, με πτώση και οφθαλμική παράλυση στη βαριά μυοπάθεια, ασύμμετρη κατανομή της μυϊκής αδυναμίας, όπως είναι η ημιπάρεση σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι αντιδραστικές διεσταλμένες κόρες, όπως στις αυτόνομες ενδείξεις, οι καρδιακές αρρυθμίες ή οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, όπως στην περίπτωση του συνδρόμου Guillain-Barré [29, 32].

Είναι σημαντικό, λοιπόν, να γίνεται αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης των ασθενών, με τη χρήση της κλίμακας MRC, τη δυναμομετρία χειρολαβής (handgrip dynamometry/ HGD) ή και τα δύο να χρησιμοποιούνται [19]. Η βαθμολογία του αθροίσματος MRC θα πρέπει να αξιολογείται μετά την αφύπνιση του ασθενούς και αφού εξέλθει της ΜΕΘ στο ελάχιστο. Η δυναμομετρία χειρολαβής μπορεί

να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο ταχύτατου ελέγχου κατά την παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ [33]. Το νοσηλευτικό προσωπικό στη ΜΕΘ μπορεί, επίσης, να αναγνωρίσει τα σημεία και τη συμπτωματολογία της βαριάς αδυναμίας του ασθενούς με τη χρήση ενός υποκειμενικού εργαλείου αξιολόγησης και τα ευρήματά του χρησιμοποιούνται από όλη την εμπλεκόμενη διεπιστημονική κοινότητα [34].

Εικόνα 1. Αξιολόγηση μυϊκής δύναμης δύο επιπέδων / 2T-MSA



A : Εισαγωγή στη ΜΕΘ.

B : συνεταιρισμός ασθενών.

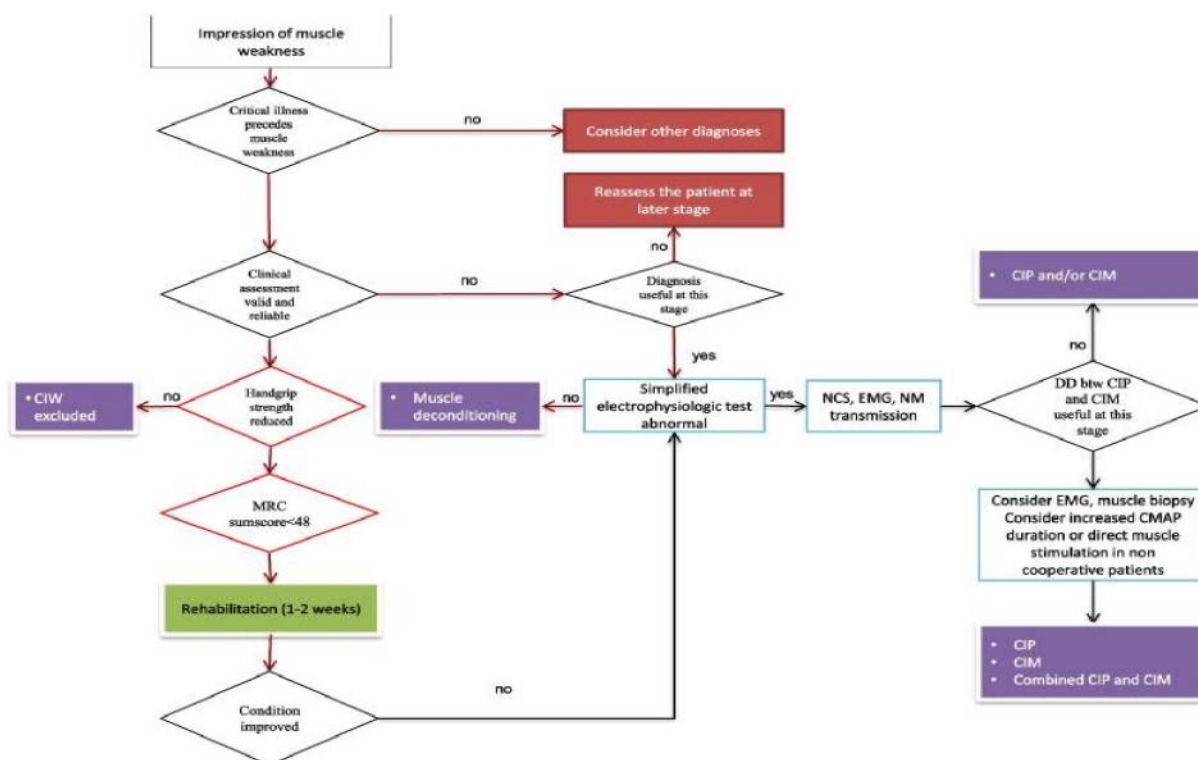
Γ : Εξιτήριο ΜΕΘ.

Δ : επίμονη αδυναμία. CIW: αδυναμία κρίσιμης νόσου. PENT: εξέταση περονιαίου νεύρου.

Πηγή: [33]

Ο όρος CIW αφορά σε ποικίλες νευροφυσιολογικές και νευροπαθολογικές καταστάσεις, με ποικιλία πρόγνωσης σε μία ενιαία κλινική οντότητα. Συνεπώς, εφόσον η αδυναμία του ασθενούς είναι επίμονη, θα πρέπει να γίνονται ηλεκτροφυσιολογικές έρευνες στα περιφερικά νεύρα και τους μύες και ορισμένες φορές βιοψία μυών (βλέπε εικόνα 2)

Εικόνα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την περίπτωση της αδυναμίας σε CIW/ CIW



DD = διαφορική διάγνωση.

CIM = CIW μυοπάθεια.

CIP = κρίσιμη πολυνευροπάθεια.

CMAP = σύνθετο δυναμικό δράσης μυών.

HMG = ηλεκτρομυογραφία.

MRC = Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας.

NCS = μελέτη νευρικής αγωγιμότητας.

NM = νευρομυϊκή.

Οι τιμές αντοχής της χειρολαβής είναι κάτω από 7 κιλά για τις γυναίκες και κάτω από 11 κιλά για τα αρσενικά [8].

Πηγή: [35]

Γενικά, είναι σημαντικό να γίνει μία συγκεκριμένη παθολογική διάγνωση και ανάλογα να προσαρμοστεί το θεραπευτικό σχέδιο [35]. Κατά την ιατρική εντατική θεραπεία ακρίβειας [36], εφόσον γίνει μία πιο συγκεκριμένη διάγνωση, αυτό συμβάλλει σε επίπεδο μακροπρόθεσμης πρόγνωσης, όπως φαίνεται στην ακόλουθη εικόνα. Με τον τρόπο αυτό, οι φαρμακευτικές θεραπείες θα είναι πιο στοχευμένες, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση και άλλων νευρομυϊκών διαταραχών με δυσλειτουργία αξονικής μεταφοράς νεύρων ή με μεταβολές ηλεκτρικής διεγερσιμότητας των μυών [37].

Εικόνα 3. Γενικευμένες νευρομυϊκές παθήσεις συνδεόμενες με CIW

Κατάσταση	Επίπτωση	Κλινικά χαρακτηριστικά	Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα	Κρεατινοκινάση ορού	Βιοψία μυών	Πρόγνωση
ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	Κοινός	Χαλαρά άκρα;	Αξονική εκφύλιση	Σχεδόν φυσιολογικό	Ατροφία απονεύρωσης	Μεταβλητή
Κρίσιμη πολυνευροπάθεια		αναπνευστικός αδυναμία	του κινητήρα και αισθητηριακές ίνες			
ΕΛΑΤΤΩΜΑ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ	Συχνή με παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού	Χαλαρά άκρα; αναπνευστικός αδυναμία	Μη φυσιολογικές επαναλαμβανόμενες μελέτες νευρικής διέγερσης	Κανονικός	Κανονικός	Καλός
Παροδικό νευρομυϊκό αποκλεισμός						
ΚΡΙΣΙΜΗ ΑΣΘΕΝΗΣΗ	Συχνή με στεροειδή, παράγοντες	Χαλαρά άκρα;	Μη φυσιολογικό αυθόρμητο	Ήπια ανυψωμένη	Απώλεια παχύρρευστων	Καλός
ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ	νευρομυϊκού αποκλεισμού και σήψη	αναπνευστικός αδυναμία	δραστηριότητα		νημάτων (μυοσίνης).	
Μυοπάθεια με παχύ νήμα						
Οξεία μυοπάθεια με διάσπαρτη νέκρωση	Κοινός	Χαλαρά άκρα; αναπνευστικός αδυναμία	Μυοπάθεια	Ήπια ή μέτρια αυξημένη	Διάσπαρτη νέκρωση	Μεταβλητός
Οξεία μυοπάθεια με διάχυτη νέκρωση (νεκρωτική μυοπάθεια εντατικής θεραπείας)	Σπάνιος	Χαλαρή αδυναμία? μυοσφαιρινουρία	Σοβαρή μυοπάθεια	Σημαντικά ανυψωμένο, μυοσφαιρινουρία	Σημαντική νέκρωση	Φτωχός
Αχρηστία (καχεκτική) μυοπάθεια	Κοινός	Μυϊκή απώλεια	Κανονικός	Κανονικός	Κανονικό ή τύπου II ατροφία ινών	Μεταβλητός
ΡΑΒΔΟΜΥΟΛΥΣΗ	Σπάνιος	Χαλαρά άκρα	Σχεδόν κανονικό	Σημαντικά ανυψωμένο (μυοσφαιρινουρία)	Φυσιολογική ή ήπια νέκρωση	Καλός
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ	Κοινός	Χαλαρά άκρα; αναπνευστικός αδυναμία	Αναφέρετε συνδυασμένη πολυνευροπάθεια και μυοπάθεια	Μεταβλητός	Ατροφία απονεύρωσης και μυοπάθεια	Μεταβλητός

Πηγή: [8]

Σε ασθενείς με διαταραχή εγκεφαλικής λειτουργίας, που δεν μπορούν οι ίδιοι να μετέχουν σε εθελοντικές μετρήσεις μυϊκής δύναμης, η διάγνωση του CIP ή CIM γίνεται ενόργανα. Επίσης, με τη χρήση της απλοποιημένης ηλεκροφυσιολογικής δοκιμασίας του περνιαίου νεύρου (simplified electrophysiological peroneal nerve test/ PENT) είναι εφικτή η ταχύτατη ανίχνευση μείωσης του εύρους δυναμικού δράσης του σύνθετου μυός [38] και αυτό μπορεί να αναδείξει την αναγκαιότητα να γίνουν περαιτέρω νευροφυσιολογικές έρευνες [32], όπως φαίνεται στην εικόνα 2, παραπάνω.

Σε ασθενείς με σηπτικό σοκ, όπου χρειάζονται μέτρια ή βαθιά καταστολή, η χρήση του PENT δίνει τη δυνατότητα να διαγνωστεί έγκαιρα το CIP και το CIM, πριν ακόμη εμφανιστεί κλινικά η μυϊκή αδυναμία [39]. Κάποιες ηλεκτροφυσιολογικές αλλοιώσεις των περιφερικών νεύρων και των μυών, όπου δεν είναι εμφανής η μυϊκή αδυναμία, καθώς ο ασθενής εξέρχεται της ΜΕΘ, μπορούν να μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα του ασθενούς, πριν αυτός εξέλθει του νοσοκομείου [40] και συνδέονται με αυξημένη πενταετή θνησιμότητα [15].

Το νευρομυϊκό υπερηχογράφημα (Neuromuscular ultrasound/NMUS) είναι πολλά υποσχόμενη τεχνική. Πρόκειται για μία εύκολη, επαναλαμβανόμενη, μη επεμβατική τεχνική, χάριν στην οποία μπορεί να ανιχνευτεί το CIP και το CIM. Στην περίπτωση του CIP, το NMUS δίνει τη δυνατότητα περιγραφής των μεταβολών στο πάχος, την περιοχή της διατομής και την ηχογένεια των νεύρων των άνω και κάτω άκρων [41]. Η αυξημένη περιοχή της διατομής του νεύρου δείχνει ότι έχει διευρυνθεί το νεύρο και μπορεί να διαχωρίσει το CIP από το CIM, ενώ συνδέεται με τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και του χρόνου σε ημέρες της παραμονής του ασθενούς στη ΜΕΘ [41]. Επίσης, στην περίπτωση του CIM, το NMUS καθιστά αναγνωρίσιμες τις μεταβολές στην μυϊκή μάζα και την αρχιτεκτονική των άκρων, με την μέτρηση του πάχους του μυϊκού στρώματος, της περιοχής της διατομής και της ηχοέντασης, στοιχεία που συνδέονται με τη λειτουργικότητα και τη θνησιμότητα του ασθενούς [42-44]. Το NMUS δίνει τη δυνατότητα αναγνώρισης της νέκρωσης των μυϊκών ινών [45], ένα μέτρο χειρότερο προγνωστικά από την απώλεια των παχύρρευστων νημάτων μυοσίνης [8] και από τη φλεγμονή της περιτονίας και την απονευρωσίτιδα, που προκαλεί έντονο πόνο στον ασθενή [19, 45].

Το υπερηχογράφημα, εφόσον χρησιμοποιηθεί, συμβάλλει στο να αξιολογηθεί το κλάσμα πάχυνσης του διαφράγματος, έναν προβλεπτικό παράγοντα αποτυχίας του

απογαλακτισμού του αναπνευστήρα [21], την τιτλοποίηση της αναπνευστικής στήριξης και την αλληλοεπίδραση του ασθενούς με τον αναπνευστήρα, την διαφραγματική παράλυση και την εξέλιξη της ατροφίας του ασθενούς με μηχανικό αερισμό [19, 46].

Άλλες τεχνικές είναι οι μετρήσεις δύναμης συνδυαστικά με την ηλεκτρική ή μαγνητική υπερμέγιστη διέγερση, εφαρμοζόμενα σε κινητικό νεύρο ή στην μυϊκή κοιλιά με εργόμετρο. Ορισμένα εργόμετρα δίνουν την δυνατότητα της μέτρησης της μυϊκής δύναμης που προκλήθηκε ως απάντηση στην διέγερση σε τρεις μυϊκές ομάδες:

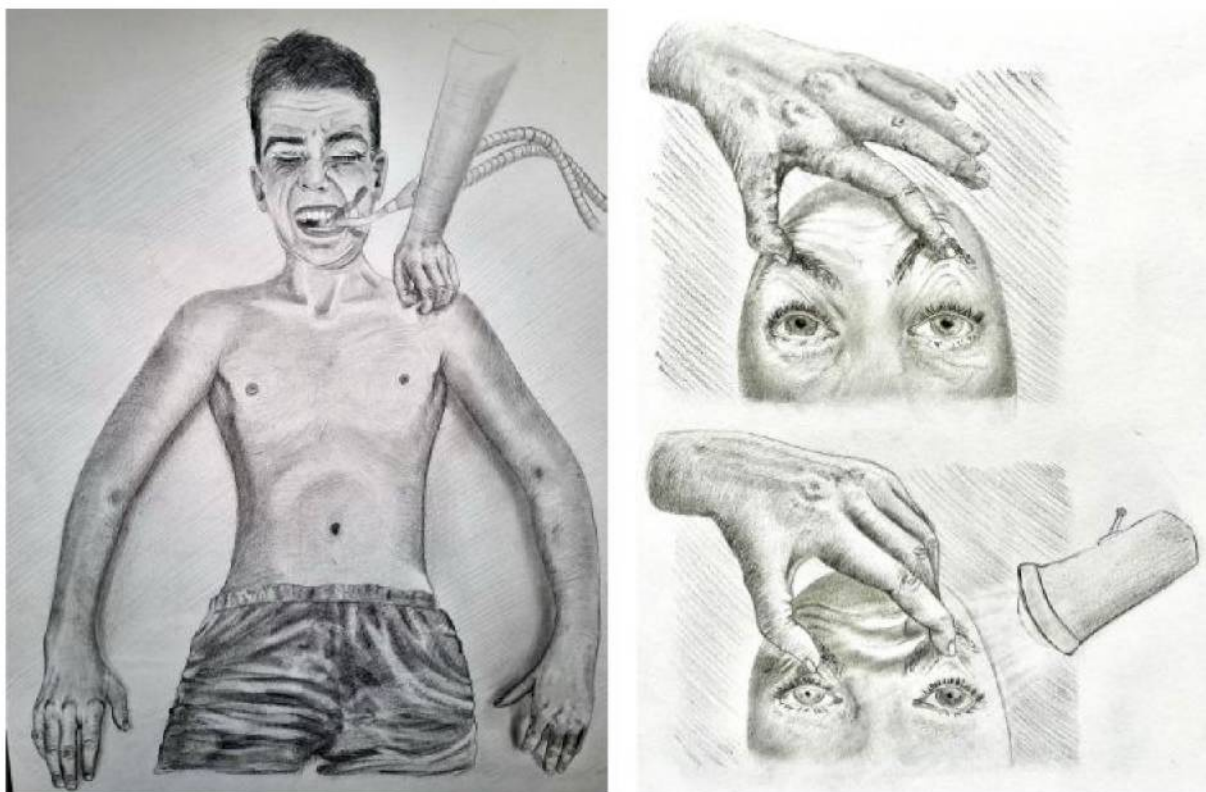
1. τους προσαγωγούς
2. τους ραχιαίους καμπτήρες του αστραγάλου
3. τον τετρακέφαλο.

Πρόκειται για τεχνικές που πρόσφατα αναθεωρήθηκαν με λεπτομέρεια [47].

Στην περίπτωση των ασθενών σε κατάσταση κώματος, απουσιάζει η αντανακλαστική κινητική απόκριση των άκρων στον πόνο που προκαλείται από το CIP και το CIM και αυτό είναι μη αναστρέψιμο [6]. Αυτό είναι παρατηρήσιμο σε μη νευρολογικούς ασθενείς στη ΜΕΘ με εγκεφαλοπάθεια [50] ή σε διαβητικούς ασθενείς με υπερωσμωτικό κώμα [51]. Στις περιπτώσεις αυτές, τα αντανακλαστικά του εγκεφαλικού στελέχους, όπως είναι το φως της κόρης και τα αντανακλαστικά του κερατοειδούς, εμμένουν ανέπαφα [6, 53]. Από την άλλη, όμοια κλινική εικόνα δείχνει την πρόγνωση, εάν είναι προκαλούμενο από οξεία εγκεφαλική νόσο και είναι συνδεδεμένο με αλλοιωμένα αντανακλαστικά του εγκεφαλικού στελέχους [31]. Συνεπώς, χρειάζεται πολύ προσεκτική νευρολογική εξέταση, για την διαφοροποίηση της απουσίας της κινητικής ανταπόκρισης λόγω των περιφερειακών ή των κεντρικών αιτιολογικών παραγόντων. Αφού τα αποτελέσματα ασκούν σημαντική επίδραση στη θεραπεία του ασθενούς [54], κρίνεται καθοριστικής σημασίας η διαφοροδιάγνωση που θα πρέπει να γίνεται με ακρίβεια, προκειμένου να αποφευχθεί η απόφαση να αποσυρθεί ο ασθενής από τη θεραπεία διατήρησης της ζωής, λόγω μη αναστρέψιμης παράλυσης [55].

Σε ασθενείς που συνέρχονται από το κώμα, οι κινήσεις των μυών του προσώπου ως απάντηση στον πόνο, όπως χαρακτηριστικά μπορεί να είναι οι γκριμάτσες, συνδυαστικά με τα φυσιολογικά αντανακλαστικά του εγκεφαλικού στελέχους, ο νυσταγμός και οι αργές περιπλανώμενες, αυθόρμητες, συζευγμένες κινήσεις των ματιών, δείχνουν ένα περιφερειακό μηχανισμό σοβαρής μυϊκής αδυναμίας [53], όπως φαίνεται στην ακόλουθη εικόνα.

Εικόνα 4. Κινήσεις μυών προσώπου εν απουσία κινητικής απόκρισης των άκρων μετά από επώδυνη διέγερση, σε ασθενής που αναγείρεται από το κώμα



Πηγή: [53]

Τέλος, σε ασθενείς με γνωστική- κινητική διάσταση/ κρυφή συνείδηση [56, 57], που ανακτούν την γνωστική λειτουργικότητα τους με καθυστερημένη αποκατάσταση της μυϊκής λειτουργικότητας, οι ηλεκτροφυσιολογικές νευρομυϊκές έρευνες είναι πολύ σημαντικές, προκειμένου να παγιωθεί ή να αποκλειστεί η διάγνωση του CIP και της CIM, ως αιτιολογικοί παράγοντες της κινητικής δυσλειτουργίας του ασθενούς [58].

iii. Στρατηγικές αντιμετώπισης του CIW κατά την παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ

Όταν το CIW τεκμηριωθεί ότι προκλήθηκε κατά την παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ, η φυσική αποκατάσταση είναι καθοριστικής σημασίας και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως αφού διαγνωστεί. Οι λειτουργικές κινήσεις του ασθενούς, όπως είναι το κάθισμα, η ορθοστασία και το περπάτημα, είναι οι βασικοί στόχοι της αποκατάστασης αυτής [59]. Μάλιστα, θα πρέπει να τίθενται σε συνεχή επαναξιολόγηση, επειδή η κατάσταση του ασθενούς συνεχώς μεταβάλλεται [60].

Εφόσον η ανάπαυση στο κρεβάτι είναι βασικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη του CIW [61], ορισμένες προληπτικές στρατηγικές είναι η πρόωπη κινητοποίηση του ασθενούς, κάτι που θα πρέπει να αρχίσει μόλις ο ασθενής υπεισέλθει σε φυσιολογικά σταθερή κατάσταση, κάτι που συνήθως συμβαίνει δύο με τρεις ημέρες από τότε που θα εισαχθεί στην ΜΕΘ, άρα αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να ξεκινήσει πριν καν προλάβει να αναπτυχθεί το CIW. Αυτό, άλλωστε, συστήνεται βάσει των οδηγιών της κλινικής πρακτικής [62]. Η πρόωπη κινητοποίηση, επίσης, περιορίζει τη σωματική δυσλειτουργία, καθώς εξέρχεται ο ασθενής του νοσοκομείου, αρκεί η ασφάλεια του ασθενούς να είναι εγγυημένη και το επίπεδο και η διάρκεια της δραστηριότητας να προσαρμόζονται στις εξατομικευμένες του ανάγκες [59, 63, 64].

Η φυσικοθεραπεία μέσω συσκευής χρησιμοποιείται όλο και ευρύτερα με στόχο να διευκολυνθεί η πρόωπη κινητοποίηση του ασθενούς, αν και οι κατευθυντήριες γραμμές δεν συνιστούν τη χρήση της [65]. Η δέσμη ABCDEF (Αξιολόγηση, πρόληψη και διαχείριση του πόνου, δοκιμές αυθόρμητης αφύπνισης και αναπνοής: Επιλογή αναλγησίας και καταστολής, παραλήρημα αξιολόγηση, πρόληψη και διαχείριση, πρόωπη κινητικότητα και άσκηση) στοχεύει επίσης στην πρόωπη κινητοποίηση και δίνει τη δυνατότητα ολιστικής και ολοκληρωμένης προσέγγισης του ασθενούς [66]. Η ανεπιθύμητη βαθιά καταστολή είναι ένας παρεμποδιστικός παράγοντας στην αλληλοεπίδραση του ασθενούς με την ομάδα στη ΜΕΘ και την οικογένειά του και είναι βασικός παράγοντας κινδύνου για παραλήρημα και ακινησία, αλλά και για μακροχρόνιες σωματικές και γνωστικές βλάβες. Ένα πρωτόκολλο ελαφριάς ή μη καταστολής είναι κατάλληλο για την πλειοψηφία των ασθενών [67], στηριζόμενο στην

πρώιμη κινητοποίηση και εργοθεραπεία, που θα συμβάλλουν στη μείωση της διάρκειας του παραληρήματος και τη βελτίωση της μακροχρόνιας αδυναμίας και της γνωστικής λειτουργικότητας του ασθενούς [68].

ν. Στρατηγικές αντιμετώπισης του CIW κατά την παραμονή του ασθενούς στο θάλαμο του νοσοκομείου

Κάθε ασθενής δεν θα πρέπει να εξέρχεται από τη ΜΕΘ, χωρίς να προηγηθεί η αξιολόγηση της μυϊκής του δύναμης και να καταγράφονται τα MRCs, δεδομένου ότι ακόμη και η ήπια μείωση των $MRCs \leq 55$ συνδέεται με αυξημένη, μακροχρόνια νοσηρότητα και θνησιμότητα μέχρι και πέντε έτη [15, 69]. Η διάγνωση του CIW θα πρέπει να είναι ρητή στο κλινικό διάγραμμα και να προβλέπεται η ανάγκη για έξοδο σε κέντρο αποκατάστασης. Βέβαια, το CIW θεωρείται υποαναγνωρισμένη ασθένεια [70, 71] και αρκετοί ασθενείς μεταφέρονται στη γενική πτέρυγα, χωρίς να αξιολογούνται πρωτίτερα ορθά σε επίπεδο μυϊκής τους δύναμης. Αυτό μπορεί να εκθέσει τον ασθενή σε σοβαρές επιπλοκές, με παράδειγμα την οξεία νευρομυϊκή αναπνευστική ανεπάρκεια, που είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς με δύσκολη διάγνωση, ενώ εξελίσσεται ύπουλα. Ο αδύναμος βήχας με αδυναμία καθαρισμού των εκκρίσεων, ο βήχας μετά από κατάποση, που δείχνει ότι υπάρχει δυσφαγία, η ακατάστατη ομιλία, με παύση ανάμεσα στις λέξεις κατά την ομιλία, η γρήγορη και ρηχή αναπνοή και η δύσπνοια κατά την κατάποση είναι βασικά ειδοποιητήρια σημάδια που δείχνουν αναπνευστική ανεπάρκεια [29, 72, 73].

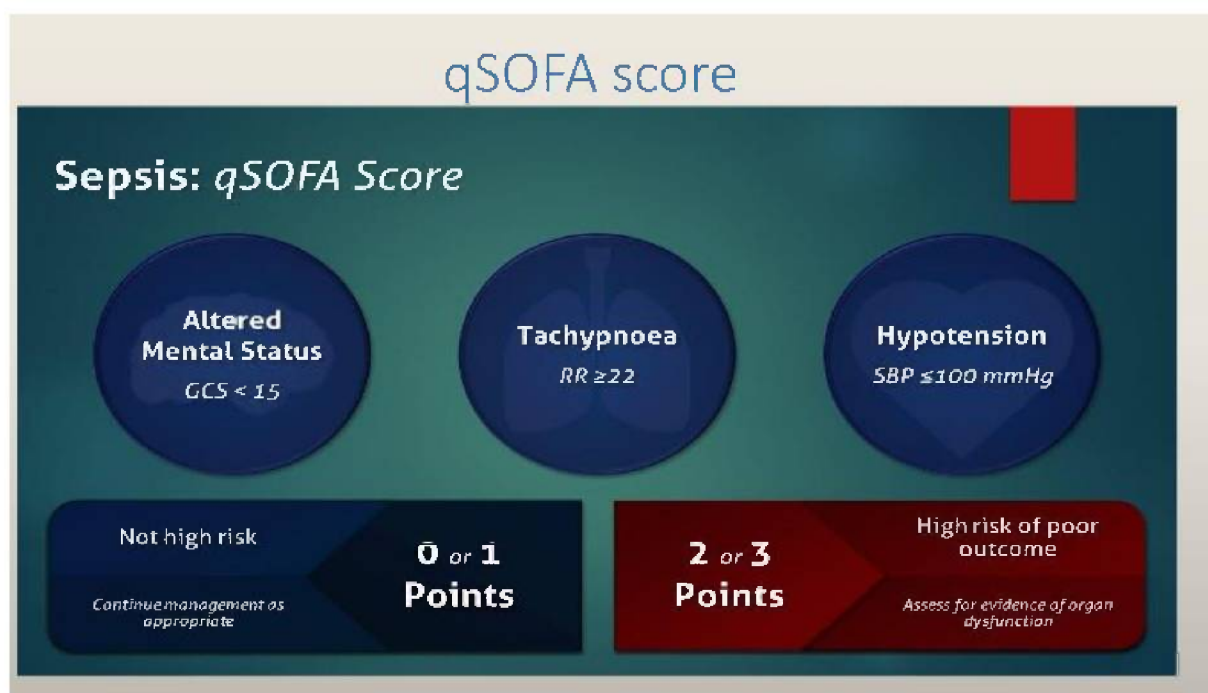
Τα αέρια του αρτηριακού αίματος επιδεινώνονται μόνο κατά την πορεία της νόσου και η ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογική ή μπορεί να δείξει περιορισμένη επέκταση [29, 72]. Εφόσον έχει διαγνωστεί το CIW, θα πρέπει να υπάρχει, λοιπόν, άμεση προσοχή στον ασθενή αυτό. Η σήψη και η αδυναμία των αναπνευστικών μυών θα πρέπει να ελέγχονται και εφόσον υφίστανται οι συνθήκες αυτές, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο ασθενής ή ακόμη και να εισαχθεί ξανά στη ΜΕΘ, εφόσον κριθεί πως αυτό θα είναι προς όφελός του.

Η δυσφαγία είναι μία ακόμη νευρομυϊκή δυσλειτουργία [74] που είναι συνήθης σε ασθενείς μετά από διασωλήνωση της τραχείας και τον μηχανικό αερισμό [75]. Η δυσφαγία, λοιπόν, θα πρέπει να αξιολογείται, καθώς η έγκαιρη αξιολόγησή του [76] μπορεί να συμβάλλει στον περιορισμό των

σοβαρών επιπλοκών, με παράδειγμα την πρόληψη του πνιγμού, την πνευμονική εισρόφιση και την αναπνευστική ανεπάρκεια [77].

Εντός της ΜΕΘ μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και σοβαρή αδυναμία. Σε ασθενείς με σηψαιμία, που είναι ένα σοβαρό πρόβλημα στους νοσοκομειακούς θαλάμους, πραγματοποιείται θεραπεία μόλις στο 50% των ασθενών με σήψη [78, 79]. Επίσης, το CIW αναπτύσσεται στο 64% των ασθενών [13]. Η συχνότητα εμφάνισης του CIW παρομοιάζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της σηψαιμίας σε ασθενείς που εισάγονται στα εσωτερικά νοσοκομεία, ενώ στην πραγματικότητα τα διαγνωστικά κριτήρια "Sepsis-3" (βλέπε επόμενη εικόνα) δείχνουν μία καθαρή, σαφή και αληθινή εικόνα του ασθενούς κυρίως όταν είναι ο ασθενής στη ΜΕΘ, και όχι μόνο και η βαθμολογία αξιολόγησης της ανεπάρκειας των οργάνων (sequential organ failure assessment/ SOFA) του ασθενούς είναι συνδεδεμένη με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα [79]. Αυτό δείχνει ότι η διαδικασία αξιολόγησης που θέτει αποτυχή τα συστήματα οργάνων του σώματος και του νευρομυϊκού συστήματος διαχωρίζονται από το περιβάλλον ανάπτυξης της σήψης.

Εικόνα 5. Διαγνωστικά κριτήρια Sepsis-3, qSOFA Score



Πηγή: [80]

Ο Sir William Osler το 1892 προχώρησε στην περιγραφή της σήψης, πριν “γεννηθεί” η

ιατρική εντατική θεραπεία. Παρατήρησε, λοιπόν, ότι η συνταγματική διαταραχή είναι έντονη και ότι υπάρχει απώλεια της όρεξης, ναυτία, εμετός και ταχεία απώλεια βάρους, καθώς η ασθένεια εξελίσσεται [81]. Ως σήμερα, το CIW εκτός ΜΕΘ περιγράφεται απειροελάχιστα [82, 72] και αυτός είναι ένας σημαντικός τομέας για να διεξαχθούν μελλοντικά κλινικές έρευνες.

Η οξεία νεφρική βλάβη (Acute kidney injury/ AKI) και οι ημέρες θεραπείας για νεφρική αποκατάσταση είναι βασικοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση του CIW [83]. Το AKI αλλάζει τη χρήση των αμινοξέων στους ιστούς ακόμη και στο αρχικό στάδιο, οπότε ουσιαστικά το AKI επιδεινώνει το CIM [84]. Το CIP έχει εδώ και καιρό περιγραφεί για την περίπτωση ασθενούς εκτός ΜΕΘ, σε ασθενείς που αναπτύσσουν σήψη κατά την πορεία της σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας [85].

Οι ασθενείς με κοιλιακές λοιμώξεις, επίσης, με παγκρεατίτιδα και τραύμα που εισάγονται σε χειρουργικούς θαλάμους εμφανίζουν επιρρέπεια στην ανάπτυξη CIW [82]. Συνεπώς, το CIW είναι κάτι το σύνηθες προς πρόκληση αντιμετώπισης για τους γιατρούς και τους νοσηλευτές γενικού θαλάμου ή για την ΜΕΘ. Η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης θα πρέπει να αποτελεί μία κοινή πρακτική στους ασθενείς που προαναφέρθηκαν, δηλαδή θα πρέπει να εκτιμάται η αρτηριακή πίεση ή ο πόνος του ασθενούς και ο όρος CIW μπορεί να συμβάλλει στην κατάρριψη του μύθου ότι η σοβαρή αδυναμία υφίσταται μόνο σε ασθενείς της ΜΕΘ. Η παροχή διαχρονικής παρακολούθησης μπορεί να συμβάλλει στην διευκόλυνση της διατήρησης της ενεργούς αποκατάστασης που ξεκίνησε από τη ΜΕΘ, χωρίς ανεπιθύμητες διακοπές [86]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, υπάρχει μία οθόνη παρουσίας μετά τη ΜΕΘ, το PICUPS (Post-ICU Presentation Screen). Πρόκειται για ένα εργαλείο προσυμπτωτικού ελέγχου που βοηθά στο να εντοπίζονται οι ανάγκες αποκατάστασης των ασθενών που αποχωρούν από τη ΜΕΘ και τη γενική πτέρυγα, οδεύοντας στην αποκατάστασή τους [87].

Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, λοιπόν, οφείλει να “αγκαλιάζει” τη συνέχεια της ασθένειας και την τροχιά πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ, την ανάρρωση και την προσαρμογή του ασθενούς, με στόχο την βελτιστοποίηση των τελικών αποτελεσμάτων [19]. Το εξιτήριο μετά τη ΜΕΘ είναι κομμάτι της συνέχειας αυτής και συνεπώς χρήζεται προσεκτικός σχεδιασμός και συντονισμένη προσέγγιση από διεπιστημονικές ομάδες, που θα πρέπει να προσαρμόζουν τη διαχείριση που αναλαμβάνουν στις πραγματικές ανάγκες του ασθενούς [88]. Από τη μετάβαση στη ΜΕΘ [88], λιγότεροι από 1 στους 10 ασθενείς βρίσκουν ανάρρωση με λειτουργική ανεξαρτησία.

vi. Στρατηγικές αντιμετώπισης του CIW μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο

Το πλοίο της επιβίωσης είναι μία κρίσιμη πρόκληση που αντιμετωπίζει η σύγχρονη ιατρική της εντατικής θεραπείας. Είναι κάτι που είχε προβλέψει και πριν από 10 χρόνια και ο Iwashyna [89]. Οι βασικοί παράγοντες που καθορίζουν τη μακροχρόνια σωματική αναπηρία είναι άπειροι [90] και αφορούν σε ήδη υφιστάμενες καταστάσεις, αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με τη ΜΕΘ και μετά την έξοδο του ασθενούς από τη ΜΕΘ. Είναι σημαντικό οι ασθενείς της ΜΕΘ να αναπτύσσουν νέες παθολογικές διεργασίες που είναι οργανικής και ιατρογενούς μορφής [49]. Θα πρέπει να δίδεται, γενικά ιδιαίτερη προσοχή με απόλυτη σχολαστικότητα στη μείωση των ιατρογενών συμβάντων, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη βαθιά καταστολή και το ζήτημα της ακινησίας του ασθενούς. Θα πρέπει ο ασθενής να λαμβάνει συνεχή φροντίδα τόσο εντός της ΜΕΘ, όσο και σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης, για την παροχή βέλτιστων αποτελεσμάτων σε ασθενείς κρίσιμης κατάστασης [88].

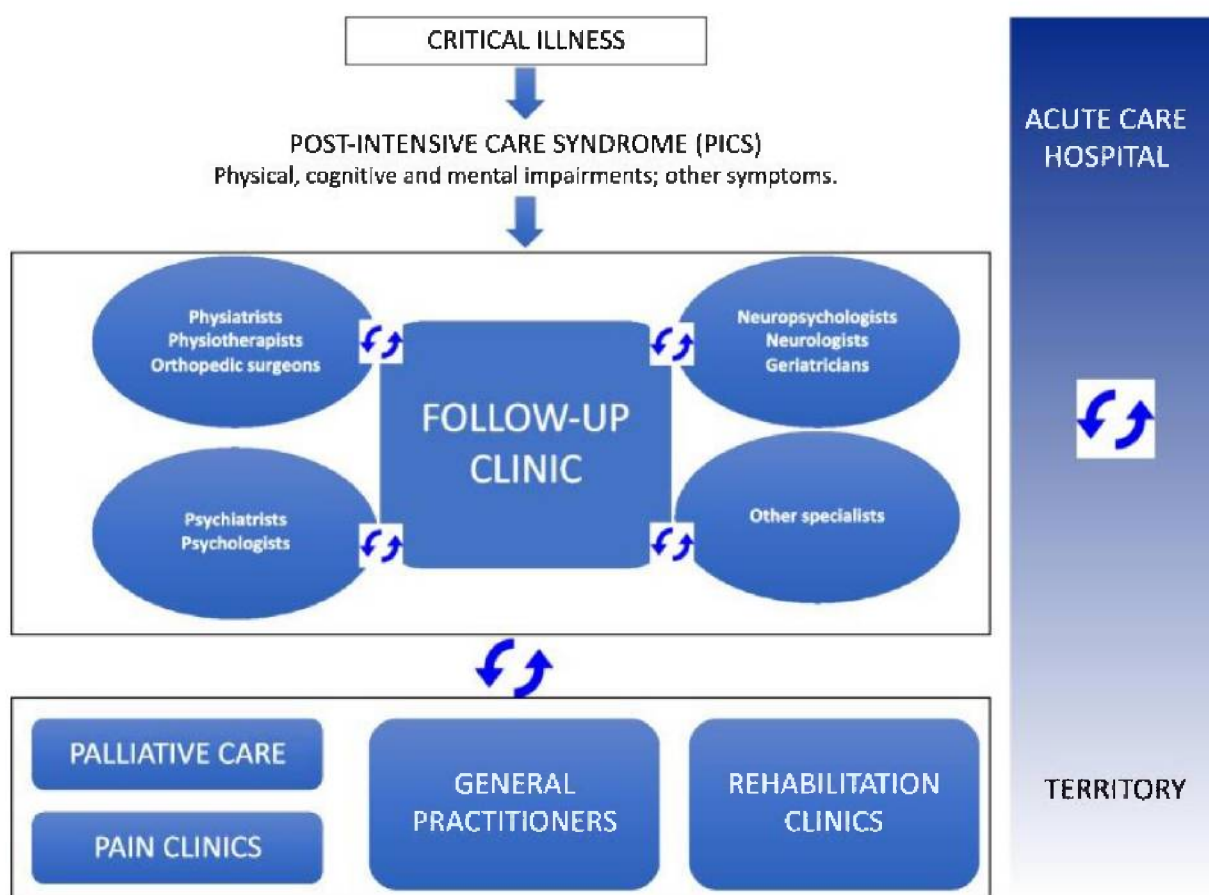
Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα προγράμματα παρακολούθησης αφού εισαχθεί ο ασθενής στη ΜΕΘ, ενσωματώνονται στις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αποκατάσταση του ασθενούς [86]. Η σωματική αναπηρία, αφού εξέλθει ο ασθενής από το νοσοκομείο, με οξεία φροντίδα δεν είναι μεμονωμένο γεγονός. Αντιθέτως, συχνά συνδέεται με τις γνωστικές και νοητικές βλάβες του ασθενούς [88], κάτι που συνολικά ασκούν επίδραση στην ποιότητα της ζωής του ασθενούς και τη δυνατότητα επιστροφής στην εργασία του.

Η προσέγγιση των ασθενών, λοιπόν, που έχουν επιζήσει από τη ΜΕΘ θα πρέπει να γίνεται στα πλαίσια διεπιστημονικού μοντέλου περίθαλψης [91]. Αυτό ενισχύεται και από το ότι, στα πλαίσια της βελτίωσης της εμπειρίας, άλλες συνθήκες έχουν περιγραφεί ως αναπόσπαστο κομμάτι του συνδρόμου της μετά- εντατικής θεραπείας, όπως είναι ο νεοεμφανιζόμενος διαβήτης, κυρίως σε ασθενείς με υπεργλυκαιμικό στρες κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ [92], με ενδοκρινικές διαταραχές, με διαταραχές ύπνου, δυσφαγία, σεξουαλικές δυσλειτουργίες [93, 94], με πόνο και δυσλειτουργία στο αυτόνομο σύστημα [19, 95].

Οι κλινικές παρακολούθησης για ασθενείς που επιβιώνουν μετά από CIW μπορούν να

βοηθήσουν για τον στόχο αυτό, μέσω της άμεσης στήριξης (σε κλινικό επίπεδο) των ασθενών, διακρίνοντας τις παραπομπές σε άλλους ειδικούς και γενικούς ιατρούς και υπό τη λειτουργία σαν σε πλατφόρμα, με έρευνα αναφορικά με τη φυσική ιστορία του PICS και αξιολόγηση καινούριων θεραπευτικών παρεμβάσεων [91, 96], όπως φαίνεται στην ακόλουθη εικόνα.

Εικόνα 6. Αλληλεπιδράσεις της κλινικής παρακολούθησης με ειδικούς και δομές υγείας, εντός και εκτός του νοσοκομείου, στα πλαίσια της οξείας φροντίδας του ασθενούς



Πηγή: [96]

Οι κλινικές παρακολούθησης μπορεί να περιλαμβάνουν και την παραπομπή των ασθενών σε οικογενειακούς γιατρούς, επειδή οι επιζώντες της ΜΕΘ τους συμβουλευονται συχνότερα από τους ασθενείς που δεν είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘ με παρόμοια νοσηρότητα [97]. Συνεπώς, είναι καθοριστικό

και οι οικογενειακοί ιατροί να γνωρίζουν τη στενή σχέση που υπάρχει ανάμεσα στα οξεία περιστατικά της ΜΕΘ και την μακροχρόνια αναπηρία τους.

Στην περίπτωση της μυϊκής αδυναμίας στη σοβαρή της μορφή, μπορεί να επιμείνει από μήνες ως και χρόνια, αφού ο ασθενής εξέλθει από το νοσοκομείο, και κάποιοι ασθενείς μπορεί να μην αναρρώσουν και ποτέ και να μην φτάσουν στην κατάσταση που ήταν πριν εισέλθουν στη ΜΕΘ. Σύμφωνα με την μελέτη ICAP που διεξήχθη σε επιζώντες με οξεία πνευμονική βλάβη, το CIW εμφανίστηκε στο 36% των ασθενών, αφού εξήλθαν του νοσοκομείου και εξακολούθησε να επιμένει στο 14% εξ αυτών επί 1 έτος και στο 9% επί 2 έτη [98]. Κατά την μελέτη ALTOS που διεξήχθη σε επιζήσαντες από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής διαταραχής (Acute respiratory distress syndrome /ARDS), το 6% των ασθενών εμφάνισαν CIW που επέμεινε επί 1 έτος [99].

Τα σωματικά συμπτώματα είναι, επίσης, κοινά σε επιζήσαντες από σήψη. Πολλές χιλιάδες επιζώντες από σήψη, και όχι μόνο σε όσους είχαν νοσηλευτεί στη ΜΕΘ [100], αντιμετωπίζουν την πρόκληση της επίμονης σωματικής αναπηρίας [101]. Οι επιζήσαντες από σήψη αναφέρουν ότι έχει επιδεινωθεί σημαντικά η αντιληπτή φυσική τους λειτουργία συγκριτικά με την κατάσταση που βρισκόντουσαν πριν εισαχθούν στην ΜΕΘ [102]. Καθώς η σωματική λειτουργικότητά τους εκτιμάται με τη χρήση αντικειμενικών μεθόδων σε ηλικιωμένους ασθενείς, η σήψη φαίνεται να ασκεί αρνητική επίδραση στις καθημερινές τους δραστηριότητες και αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς με καλύτερη αρχική φυσική κατάσταση [103]. Σε χειρουργημένους ασθενείς με χρόνια κρίσιμη νόσο, όπου εισήχθησαν στη ΜΕΘ και παρέμειναν για 14 μέρες και πάνω, η σήψη φαίνεται να επέδρασε αρνητικά στη σωματική τους λειτουργικότητα. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς δεν εμφάνισαν μόνο κάκιστη φυσική λειτουργικότητα, αλλά και καθηλώθηκαν στο κρεβάτι ή σε μία καρέκλα για το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, επί μήνες, αφού εξήχθησαν από τη ΜΕΘ [104]. Οι σωματικές βλάβες, όπως είναι και η βάδιση μειωμένη κατά 6 λεπτά από πριν ή η μείωση της ταχύτητας βάδισης κατά 4 μέτρα, η δυνατότητα λαβής με το χέρι και η περιορισμένη πνευμονική λειτουργικότητα και MRCs είναι συχνά συμπτώματα σε ασθενείς με υπερφλεγμονώδεις και υποφλεγμονώδεις υποφαινότυπους ARDS, σχετιζόμενα με τη σήψη [105]. Αυτό αποκαλύπτει ότι η φλεγμονή μπορεί να είναι ο κύριος μηχανισμός που μπορεί να επιφέρει μακροχρόνιες λειτουργικές βλάβες στους ασθενείς αυτούς.

Το θέμα της αποκατάστασης της σωματικής τους λειτουργικότητας σχετίζεται με την ανάκτηση της μυϊκής τους δύναμης. Ανάλογα, η φυσική αξιολόγηση όσων επιζήσανε από τη ΜΕΘ θα πρέπει να πραγματοποιείται με ολοκληρωμένη προσέγγιση και αξιολογώντας τους παράγοντες που αφορούν στην λειτουργικότητα και τη δομή του σώματος και ολόκληρου του ατόμου, σε ένα τυποποιημένο

περιβάλλον και σε κοινωνικό πλαίσιο [106- 108], όπως δείχνει η εικόνα 7.

Εικόνα 7. Τομείς της υγείας στο σύνδρομο μετα- εντατικής θεραπείας, μετρούμενα αποτελέσματα και όργανα

Τομείς του Συνδρόμου Μετα-Εντατικής Θεραπείας	Μετρημένο αποτέλεσμα	Όργανα
Φυσικός τομέας		
Επίπεδο σώματος		
	Κρίσιμη ασθένεια νευρομυοπάθεια	Ηλεκτρομυογραφία
	Κούραση	FSS, FACIT-F
Δομή	Μυοπάθεια	Βιοψία μυών
Ολόκληρο το σώμα σε ένα τυποποιημένο περιβάλλον:	Περιορισμοί δραστηριότητας βάσει απόδοσης	Δοκιμή 6 λεπτών με τα πόδια, με χρονομέτρηση up-and-go
Δραστηριότητες	Αυτοαναφερόμενοι περιορισμοί δραστηριότητας	SF-36 φυσική λειτουργία
Ολόκληρο το σώμα σε κοινωνικό πλαίσιο: Συμμετοχή	Περιορισμοί συμμετοχής	ADL, IADL, επιστροφή στην εργασία, SF-36 ρόλος σωματικός
Γνωστικός τομέας		
	Υποκειμενικά αναφερόμενη γνωστική εξασθένηση	Γνωστικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς ή τους

Προσαρμογή από Latronico N, et al.

Ο κατάλογος των οργάνων περιλαμβάνει ορισμένα παραδείγματα, δεν προορίζεται να παρέχει μια ολοκληρωμένη λίστα με όλα τα διαθέσιμα όργανα

MRC, Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας. HMG, ηλεκτρομυογραφία. FSS, βαθμολογία σοβαρότητας κόπωσης. FACIT-F, Λειτουργική Αξιολόγηση Θεραπείας Χρόνιας Νόσων-Κλίμακα κόπωσης. SF-36, 36-Item Short-Form Health Survey. ADL, δραστηριότητες καθημερινής ζωής. IADL, οργανικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. MoCA, Γνωστική Αξιολόγηση του Μόντρεαλ. RBANS, επαναλαμβανόμενη μπαταρία για την αξιολόγηση της νευροψυχολογικής κατάστασης. HADS, Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης. PTSD, Posttraumatic Stress Disorder List Check for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5). IES, Impact of Event Scale

Πηγή: [96]

Παράδειγμα αποτελεί η περιορισμένη 6MWD, σημάδι που δείχνει ότι η σωματική δυσλειτουργία είναι φανερή, όπως και το τεστ αξιολόγησης των ολοκληρωμένων αποκρίσεων των νευρομυϊκών μονάδων, του μεταβολισμού των μυών, του πνευμονικού και καρδιαγγειακού συστήματος και του αίματος, αλλά και των αρθρώσεων σε επίπεδο εύρους κινήσεων, του εγκεφάλου σε επίπεδο ιδιοδεκτικότητας, ισορροπίας και γνώσης και του νου

σε επίπεδο κινήτρου [96].

Η χρόνια απονεύρωση των μυών, σύμφωνα με προγενέστερη CIP, είναι εντοπίσιμη έως και 5 χρόνια μετά την εξαγωγή του ασθενούς από τη ΜΕΘ στο λιγότερο από το 90% των ασθενών με μακροχρόνια παραμονή στη ΜΕΘ, λιγότερο των 18 ημερών [109]. Το CIP είναι επίμονο πιο πολύ από το CIM και μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη μυϊκή αδυναμία και παράλυση [110]. Επίσης, στις πύο ήπιες μορφές με πλήρη λειτουργική ανάκαμψη, το CIP μπορεί να μειώσει ή ακόμη και να οδηγήσει στην απώλεια των εν τω βάθει τενόντιων αντανakλαστικών, σε απώλεια αισθητηριακής κάλυψης και επώδυνη υπερευαισθησία [111]. Το PENT, λοιπόν, μπορεί να εφαρμοστεί για να ξεκαθαριστούν τα αίτια που ωθούν στην συμπτωματολογία, μία διαδικασία άκρως χρήσιμη και ταχύτατη που ολοκληρώνεται σε 10 λεπτά [38] και χρησιμοποιείται για να ελέγχονται οι ασθενείς που χρήζουν εις βάθους ηλεκτροφυσιολογικές έρευνες, με την αναπαραγωγή σχήματος κατά την διάρκεια που παραμένουν στη ΜΕΘ.

Στην Αμερική, στο γενικό πληθυσμό, η περιφερική νευροπάθεια με περιορισμένη αίσθηση των κάτω άκρων ασκεί σημαντική επίδραση κυρίως στους ενήλικες με διαβήτη, αλλά και σε άτομα με νορμογλυκαιμία και είναι ανεξάρτητη από τη θνησιμότητα [112]. Το CIP αποτελεί από μόνο του περιφερική νευροπάθεια και σχετίζεται με τα αισθητήρια νεύρα, όχι μόνο με τα κινητικά νεύρα, αλλά και με την απώλεια της αίσθησης κάλυψης και την επώδυνη υπερευαισθησία σε επιζήσαντες από τη ΜΕΘ [73]. Συνεπώς, το CIP μπορεί να βοηθήσει στο πρόβλημα της περιορισμένης αίσθησης των κάτω άκρων και στην αυξημένη θνησιμότητα. Αυτό δείχνει ότι υπάρχει μεγάλη αναγκαιότητα ενεργής αναζήτησης του CIP, όχι μόνο σε επιζήσαντες από τη ΜΕΘ με επίμονη αδυναμία, αλλά και σε όσους έχουν επίμονη αλλοιωμένη αίσθηση των κάτω άκρων. Εφόσον, λοιπόν, διαγνωστεί το CIP, θα πρέπει να γίνει άμεση παραπομπή του ασθενούς σε γιατρό αποκατάστασης και σε φυσιοθεραπευτή [113] και κυρίως αυτό ισχύει για ασθενείς με υψηλή συνοσηρότητα [114].

Σημαντικό, επίσης, είναι να αντιμετωπιστεί το ζήτημα της βέλτιστης διατροφής. Η διατροφική κατάσταση δεν εξετάζεται συχνά κατά την ανάκαμψη από τη ΜΕΘ, αν και η κρισιμότητα της ασθένειας συνδέεται με τον υποσιτισμό [115]. Η απώλεια του σωματικού βάρους είναι μία ένδειξη υποσιτισμού και συνηθίζεται κάτι τέτοιο σε ασθενείς της ΜΕΘ που χάνουν σχεδόν το 25% της άλιπης μάζας σώματός τους την ημέρα, κατά την πρώτη εβδομάδα

που παραμένουν στη ΜΕΘ [116]. Σε ένα έτος, μόνο το 1/3 των ασθενών ανακτά το σωματικό βάρος που είχε χάσει [117] και μεταξύ αυτών που παίρνουν βάρος, μπορεί να υπάρξει αύξηση στη λιπώδη μάζα και όχι στην άλιπη μάζα σώματος [116].

Βασικοί λόγοι που ο υποσιτισμός τους είναι συνεχιζόμενος είναι φυσιολογικοί, λειτουργικοί, ψυχολογικοί και οργανωτικοί [116]. Η διατροφική κατάσταση μπορεί να αξιολογηθεί με την χρήση απλών εργαλείων, όπως είναι ένα σύντομο έντυπο της διατροφικής αξιολόγησης [118]. Παράγοντες που ενθαρρύνουν τον περιορισμό της επαρκούς πρόσληψης τροφής, ενέργειας και πρωτεΐνης θα πρέπει να εξετάζονται και κυρίως στην περίπτωση της απώλειας της όρεξης, που μπορεί να εμμένει επί μήνες αφού ο ασθενής εξέλθει από τη ΜΕΘ [116].

Η απώλεια της όρεξης και η περιορισμένη πρόσληψη τροφής δια στόματος μπορεί να ενταθούν, όταν γίνεται αναφορά από τον ίδιο τον ασθενή, παρά όταν γίνεται αντικειμενική αξιολόγησή του με ένα τυπικό γεύμα [119] και ίσως να σχετίζεται με σοβαρή κατάθλιψη [120], κάτι που δείχνει για μία ακόμη φορά πόσο αναγκαία είναι και πάλι η διεπιστημονική προσέγγιση των ασθενών αυτών. Δεν διατίθενται ειδικές οδηγίες για την αναγκαιότητα σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά στην περίπτωση όσων επέζησαν της ΜΕΘ, αλλά βάσει των συστάσεων των ειδικών, οι διατροφικές απαιτήσεις είναι πιο υψηλές στην περίπτωση των ασθενών αυτών, συγκριτικά με τις ανάγκες που έχουν οι υγιείς άνθρωποι [121], κάτι που υφίσταται ακόμη και για μεγάλο χρονικό διάστημα στους ασθενείς αυτούς [122].

Τα δια στόματος συμπληρώματα διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και β-υδροξυ β-μεθυλβουτυρικό ίσως να συμβάλλουν σε αυτό, αφού οι ασθενείς εξέλθουν του νοσοκομείου. Η προπρανολόλη, η oxandrolone και άλλοι αναβολικοί/αντι-καταβολικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλουν, επίσης, στην αποκατάσταση της άλιπης μυϊκής μάζας [122] και μπορούν να ενταχθούν στο διαιτολόγιο των ασθενών, με την συμβολή τακτικών επισκέψεων και παρακολούθησής τους από διαιτολόγο.

Γενικότερα, υπάρχουν πολλές παρεμβάσεις που είναι δοκιμασμένες και στοχεύουν στην πρόληψη και την θεραπεία της αδυναμίας, αποκτούμενης από τη ΜΕΘ. Ωστόσο, ερευνητικά φαίνεται ότι δεν είναι τόσο επιτυχείς [123]. Δυστυχώς ακόμη δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, παρόλο που το ζήτημα της πρόληψης αποδεικνύεται ότι είναι αποτελεσματική

στρατηγική, με στόχο ορισμένους παράγοντες κινδύνου. Στα πλαίσια της πρόληψης, λοιπόν, τονίζονται και θα πρέπει να υιοθετούνται οι εξής στρατηγικές:

◆ αποφυγή υπεργλυκαιμίας, με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο και στόχο τα φυσιολογικά επίπεδα νηστείας, με έγχυση ινσουλίνης, συγκριτικά με την ανεκτή έντονη υπεργλυκαιμία. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται το ενδεχόμενο της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, σε χειρουργημένους, ιατρικούς και παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘ, στα πλαίσια της πρώιμης χρήσης της παρεντερικής διατροφής [124 - 126]. Βέβαια, ο καλύτερος στόχος της γλυκόζης είναι ένα ζητούμενο αμφιλεγόμενο, επειδή η μέγιστη πολυκεντρική RCT αποκάλυψε ότι τα ενδιάμεσα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορεί να είναι πιο ασφαλή [127]. Ακόμη, η αυστηρή τήρηση της νορμογλυκαιμικής νηστείας σε ασθενείς της ΜΕΘ μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ηλεκτροφυσιολογικών σημείων πολυνευρομυοπάθειας CIW [128, 129]. Η νορμογλυκαιμία και όχι η χορήγηση της ινσουλίνης μειώνει τον κίνδυνο. Η πρόληψη της πολυνευρομυοπάθειας επιδεικνύει τον περιορισμό του παρατεταμένου μηχανικού αερισμού, συνεπώς φαίνεται ότι επιδρά σημαντικά στην παρέμβαση στην κλινικά σχετική αδυναμία των αναπνευστικών μυών που αποκτήθηκε από την παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ

◆ αποφυγή της πρώιμης παρεντερικής διατροφής. Το σοβαρό θερμιδικό έλλειμμα λόγω της ανορεξίας συνδέεται με το CIW και την γαστρεντερική δυσλειτουργία και την μυϊκή ατροφία και την αδυναμία [130]. Η μυϊκή ατροφία θεωρούνταν ανέκαθεν ένα μυογενές συστατικό, που για την πρόληψή της είναι σημαντικό να εφαρμόζονται ορισμένες, συγκεκριμένες διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές, στα πλαίσια της έγκαιρης και πλήρους διατροφής, προτιμώμενης δια της εντερικής οδού, ειδάλλως μπορεί να γίνει μέσω της παρεντερικής οδού [131]. Υψίστης σημασίας είναι η χορήγηση μεγάλης ποσότητας πρωτεΐνης, για να οικοδομηθεί η μυϊκή μάζα. Βέβαια, μελέτες RCT έδειξαν ότι δεν υπάρχουν οφέλη ή ακόμη και βλάβη από την πρώιμη πλήρη διατροφή και έτσι δεν υποστηρίζουν πλέον τις συγκεκριμένες επιθετικές στρατηγικές σίτισης. Όντως, η συμπλήρωση ανεπαρκούς εντερικής διατροφής με πρώιμη παρεντερική διατροφή, με ορισμένους στόχους σε θερμίδες, συμβάλλει στην αύξηση των επιπλοκών και καθυστερείται η ανάρρωση των βαρέως πασχόντων ενήλικων και παιδιών, συγκριτικά με την αποδοχή του ελλείμματος σε μακροθρεπτικά συστατικά αναστέλλοντας την παρεντερική διατροφή την 1η εβδομάδα παραμονής στη ΜΕΘ

[132, 133]. Η βλάβη προκαλούμενη από την πρώιμη παρεντερική διατροφή αφορά στην αύξηση της αδυναμίας που ξεκίνησε από τη ΜΕΘ και συνδέεται με τον περιορισμό της ανάκτησής της, με την εξάρτηση από τον μηχανικό αερισμό και την αύξηση σε χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ [129, 133]. Η πρώιμη παρεντερική διατροφή, επίσης, δε συμβάλλει στην μείωση της μυϊκής ατροφίας [129]. Οι δόσεις των μακροθρεπτικών συστατικών, και όχι το ποιά οδός θα επιλεγεί για την χορήγηση της τροφής, δικαιολογούν την βλάβη. Συγκεκριμένα, η πρώιμη χορήγηση αμινοξέων και όχι η χορήγηση γλυκόζης ή λιπιδίων, είναι βασικές αιτίες βλαβών [134, 135]. Αντί να γίνεται χρήση της σύνθεσης μυϊκών πρωτεϊνών, τα αμινοξέα διασπώνται περισσότερο και μεταφέρονται μέσω της ουρεογένεσης, δίνοντας έτσι εξήγηση στην ενδεχόμενη έλλειψη των οφελών, βάσει των μελετών RCT [135 - 138]. Τα αμινοξέα συμβάλλουν στην καταστολή της αυτοφαγίας των μυών, κάτι που αποδεικνύεται ότι αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό που βοηθά στην επίκτητη αδυναμία κατά την παραμονή στη ΜΕΘ [129]. Καθοριστικό είναι ότι, βάσει μελετών, τα μικροθρεπτικά συστατικά εγχέονται σε συνιστώμενες δόσεις για την αποφυγή ελλείψεων [133], κάτι που συνδέεται με την μυϊκή αδυναμία, αλλά και άλλες επιπλοκές που έχουν οι κρίσιμες ασθένειες [139]. Μία ακόμη μελέτη RCT διερεύνησε το ζήτημα της πρώιμης πλήρους εντερικής σίτισης. Από τα αποτελέσματά της διαπιστώθηκε ότι η μέθοδος αυτή δεν συνέβαλλε στην βελτίωση της περιορισμένης φυσικής λειτουργικότητας ένα χρόνο αφού οι ασθενείς εισήχθησαν στην ΜΕΘ, συγκριτικά με την πρώιμη υποθερμιδική σίτιση. Χρειάζεται, λοιπόν, περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί ποιός είναι ο χρόνος ιδανικά για να ξεκινήσει μετά την 1η εβδομάδα και να δοθεί η βέλτιστη δόση και η σύνθεση της τεχνικής της διατροφής σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση [140].

- ◆ ελαχιστοποίηση καταστολής και πρώιμη κινητοποίηση [141]
- ◆ νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση. Λόγω της κακής εγρήγορσης και της συνεργασίας, αποκλείεται η πρώιμη ενεργή κινητοποίηση της πλειοψηφίας των ασθενών της ΜΕΘ. Αυτό που έχει προταθεί, λοιπόν, είναι η νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση (Neuromuscular and Muscular Electrical Stimulation/NMES) που αποτελεί μία αποτελεσματική εναλλακτική πρόταση. Πολλές έρευνες RCTs διεξήχθησαν με δείγμα βαρέως πάσχοντες ασθενείς, στους οποίους δοκιμάστηκε με ποικιλία συχνότητας, έντασης και διάρκειας το NMES, με τα αποτελέσματα να ποικίλουν ανάλογα,

περιορίζοντας τη συγκέντρωση και την ερμηνεία των δεδομένων [142]. Παρόλο που κάποιες έρευνες έδιναν ελπίδα, η πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση δεν έδειξε να υπάρχει κάποια σημαντική βελτίωση στη μυϊκή δύναμη ή την εξάρτηση από τον μηχανικό αερισμό και την εντατική θεραπεία με τη χρήση του, συγκριτικά με την συνήθη φροντίδα του ασθενούς [143]

- ◆ αμφισβητούμενα είναι τα ερευνητικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της αποκατάστασης στηριζόμενης στην άσκηση μετά την έξοδο του ασθενούς από τη ΜΕΘ. Οι πρώιμες παρεμβάσεις είναι υψίστης σημασίας [144, 145].
- ◆ ο ρόλος των φαρμάκων. Βάσει συστηματικής ανασκόπησης σε πολλά υποσχόμενα παρεμβατικά προγράμματα με εστίαση στην φαρμακολογική αγωγή, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το αναβολικό στεροειδές oxandrolone, την αυξητική ορμόνη, την προπρανολόλη, την ανοσοσφαιρίνη και τη θεραπεία με γλουταμίνη δεν έδειξε σημαντικά και αποτελεσματικά ευρήματα, συνεπώς δεν συστήνεται η φαρμακολογική παρέμβαση στην περίπτωση αυτή [146].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σοβαρή αδυναμία, λοιπόν, είναι μία κοινή επιπλοκή στην περίπτωση του CIW. Ασκεί σημαντική επίδραση βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα και θα πρέπει να γίνεται ενεργή αναζήτηση από όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρές ασθένειες. Δεν διατίθενται αποτελεσματικές φαρμακολογικές θεραπείες, ενώ η πρόωμη κινητοποίηση του ασθενούς της ΜΕΘ, προσαρμοσμένη στις εξατομικευμένες ανάγκες κάθε ασθενούς, όπως και οι τεκμηριωμένες πρακτικές της ΜΕΘ, με παράδειγμα το ABCDEF, μπορεί να συμβάλλουν στην βελτίωση των αποτελεσμάτων σε επίπεδο μυϊκής δύναμης του ασθενούς.

Οι αδύναμοι ασθενείς που είναι υπό παρακολούθηση θα πρέπει να αξιολογούνται πολυδιάστατα και να υπάρχει στενή πολυεπαγγελματική συνεργασία. Η κλινική παρακολούθηση μπορεί να είναι ένα κομβικό σημείο, καθώς συνδέεται με τον συντονισμό ποικίλων ειδικοτήτων ιατρών, όπως είναι οι φυσιοθεραπευτές, οι διαιτολόγοι, οι ψυχολόγοι και οι οικογενειακοί γιατροί, σε ένα ενιαίο πρόγραμμα σωματικής, γνωστικής και ψυχοκοινωνικής φροντίδας για τους επιζώντες ασθενείς CIW.

Μελλοντικές έρευνες, βέβαια, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν και να συμβάλλουν στην αξιολόγηση μίας ολοκληρωμένης προσέγγισης, με φαρμακολογικές θεραπείες και στρατηγικές αποκατάστασης και διατροφής, ξεκινώντας ήδη από τη διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς και να διατηρούνται για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα και μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Επίσης, αυτά θα πρέπει να συνδυάζονται και με επαρκώς προγραμματισμένες μεταβάσεις μετά τη ΜΕΘ και τη μετανοσοκομειακή περίθαλψη, με στόχο να περιοριστεί αποτελεσματικά το CIW.

Η βαθύτερη κατανόηση του CIW κρίνεται να είναι αναγκαία, λόγω του ότι ο επιπολασμός του είναι υψηλός και η επίδρασή του στα αποτελέσματα των ασθενών εξαιρετικά σοβαρή. Θα πρέπει να δίδεται, επίσης, σημασία στη διαφοροποίηση ανάμεσα στο CIP και CIM, και αυτό επειδή οι διαφορές τους είναι κυρίως σε προγνωστικό επίπεδο. Παρόλο που ο επιπολασμός του CIW είναι αρκετά υψηλός, μπορεί να κατανοήσει κανείς την αξία και την αναγκαιότητα να γίνεται έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση όλων των παραγόντων κινδύνου, ώστε να μετριαστεί η σοβαρότητα της συμπτωματολογίας τους. Μετά

τη διάγνωση, θα πρέπει άμεσα και έγκαιρα να εφαρμοστεί η τεχνική της κινητοποίησης και της διατροφικής βελτιστοποίησης του ασθενούς. Άλλες παρεμβάσεις χρήζουν περαιτέρω μελέτης για την αποτελεσματικότητά τους και τα οφέλη που όντως δίνουν στον ασθενή με CIW. Γενικότερα, η κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας συμβάλλει και μπορεί να κατευθύνει μελλοντικές έρευνες, που θα εντοπίσουν καινούριους διαγνωστικούς βιοδείκτες και νέες φαρμακολογικές και διατροφικές παρεμβάσεις στους ασθενείς.

Γενικά, η μυϊκή αδυναμία αποτελεί μία συχνή επιπλοκή CIW. Οι συνέπειές της είναι ολέθριες σε μακροχρόνιο και βραχυπρόθεσμο χρόνο και για αυτό το λόγο απαιτείται ιδιαίτερη φροντίδα των ασθενών και κυρίως σωστή παρέμβαση και πρόληψη για την αποφυγή της συμπτωματολογίας κατά την παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ και αφού εξαχθεί από αυτή. Η πρόληψη φαίνεται να είναι μία ισχυρή τακτική, επειδή η αποφυγή της υπεργλυκαιμίας και η αναβολή της παρεντερικής διατροφής εκτός της 1ης εβδομάδας της παραμονής τω ασθενών στη ΜΕΘ έχει αποδειχτεί ότι συμβάλλει στη μείωση της αδυναμίας που αποκτάται στη ΜΕΘ. Ακόμη, η πρόωπη κινητοποίηση και η συνοδή μείωση του χρόνου καταστολής του ασθενούς είναι πολλά υποσχόμενες τεχνικές. Ωστόσο, αναμένονται και περαιτέρω μελέτες για την διευκρίνιση του αντίκτυπου στα κλινικά μέτρα έκβασης της νόσου. Χρειάζεται, λοιπόν, έρευνα για το σχεδιασμό καινούριων προληπτικών και θεραπευτικών στρατηγικών που θα πρέπει να δοκιμαστούν σε κατάλληλα πεδία τροφοδοτούμενα της RCT.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1223–1231. doi: 10.1136/jnnp.47.11.1223.
2. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, et al. Critical illness polyneuropathy. *Brain*. 1987;110:819–841. doi: 10.1093/brain/110.4.819.
3. Op de Coul AA, Lambregts PC, Koeman J, van Puyenbroek MJ, Ter Laak HJ, Gabreëls-Festen AA. Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg*. 1985;87:17–22. doi: 10.1016/0303-8467(85)90060-5.
4. Op de Coul AA, Verheul GA, Leyten AC, Schellens RL, Teepen JL. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg*. 1991;93:27–33. doi: 10.1016/0303-8467(91)90005-A.
5. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA*. 1995;274:1221–1225. doi: 10.1001/jama.1995.03530150045032.
6. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996;347:1579–82.
7. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care*. 2007;11:R11.
8. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:931–41.
9. Latronico N, Hermans G. Critical illness neuromyopathy: clinical, electrophysiological, and histological diagnosis. In: Preiser J-C, Herridge M, Azoulay E, editors. *Post-intensive care syndrome*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 43–59.
10. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM, Nag S, Ludwin SK. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993;52:387–98.
11. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288:2859–67.
12. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care*

Med. 2008;178:261–8.

13. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An official American thoracic society clinical practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1437–46.
14. Hermans G, Van Mechelen H, Bruyninckx F, Vanhullebusch T, Clerckx B, Meersseman P, et al. Predictive value for weakness and 1-year mortality of screening electrophysiology tests in the ICU. *Intensive Care Med*. 2015. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 015- 3979-7](https://doi.org/10.1007/s00134-015-3979-7).
15. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaer MP, et al. Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1184–93.
16. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:410–20.
17. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Casaer MP, Gunst J, et al. Aerobic exercise capacity in long-term survivors of critical illness: secondary analysis of the post-EPaNIC follow-up study. *Intensive Care Med*. 2021;47:1462–71.
18. Wang W, Xu C, Ma X, Zhang X, Xie P. Intensive care unit-acquired weakness: a review of recent progress with a look toward the future. *Front Med*. 2020;7: 559789.
19. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2017;43:1270–81.
20. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009;37:S299-308.
21. Dres M, Dubé B-P, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:57–66.
22. Saccheri C, Morawiec E, Delemazure J, Mayaux J, Dubé B-P, Similowski T, et al. ICU-acquired weakness, diaphragm dysfunction and long-term outcomes of critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2020;10:1.
23. Bertoni M, Piva S, Beretta A, Bongiovanni F, Contarino R, Artigas RM, et al. Occurrence and effects on weaning from mechanical ventilation of intensive care unit acquired and diaphragm weakness: a pilot study. *Front Med*. 2022;9: 930262.
24. Shi Z-H, Jonkman A, de Vries H, Jansen D, Ottenheijm C, Girbes A, et al. Expiratory muscle

- dysfunction in critically ill patients: towards improved understanding. *Intensive Care Med.* 2019;45:1061–71.
25. Pozzi M, Rezoagli E, Bronco A, Rabboni F, Grasselli G, Foti G, et al. Accessory and expiratory muscles activation during spontaneous breathing trial: a physiological study by surface electromyography. *Front Med.* 2022;9: 814219.
 26. Bureau C, Van Hollebeke M, Dres M. Managing respiratory muscle weakness during weaning from invasive ventilation. *Eur Respir Rev.* 2023. <https://doi.org/10.1183/16000617.0205-2022>.
 27. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaer MP, et al. Five-year outcome of respiratory muscle weakness at intensive care unit discharge: secondary analysis of a prospective cohort study. *Thorax.* 2021;76:561–7.
 28. Cabrera Serrano M, Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Arch Neurol.* 2010;67:1089–94.
 29. Latronico N, Fagoni N. Neuromuscular disorders and acquired neuromuscular weakness. In: Smith MM, Citerio G, Kofke AWI, editors. *Oxford Textbook of Neurocritical Care.* Oxford University Press; 2016. p. 282–300.
 30. Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, Bailey M, van Lint A, Chavan S, et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet Respir Med.* 2016;4:566–73.
 31. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, Chieregato A, Latronico N, Menon DK, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med.* 2014;40:484–95.
 32. Piva S, Bertoni M, Gitti N, Rasulo FA, Latronico N. Neurological complications of sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2023;29:75–84.
 33. Parry SM, Berney S, Granger CL, Dunlop DL, Murphy L, El-Ansary D, et al. A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of weakness in intensive care: an observational study. *Crit Care.* 2015;19:52.
 34. Friedrich S, Teja B, Latronico N, Berger J, Muse S, Waak K, et al. Subjective assessment of motor function by the bedside nurses in mechanically ventilated surgical intensive care unit patients predicts tracheostomy. *J Intensive Care Med.* 2023;38:151–9.
 35. Latronico N, Gosselink R. A guided approach to diagnose severe muscle weakness in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27:199–201.
 36. Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, Lawler PR, Angus DC, Baillie JK, et al. Redefining critical illness. *Nat Med.* 2022;28:1141–8.

37. Yang C, Zhao X, An X, Zhang Y, Sun W, Zhang Y, et al. Axonal transport deficits in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol.* 2023;14:1136796.
38. Latronico N, Nattino G, Guarneri B, Fagoni N, Amantini A, Bertolini G, et al. Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000Res.* 2014;3:127.
39. Attwell C, Sauterel L, Jöhr J, Piquilloud L, Kuntzer T, Diserens K. Early detection of ICU-acquired weakness in septic shock patients ventilated longer than 72 h. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):466. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02193-7>.
40. Kelmenson DA, Quan D, Nordon-Craft A, Malone D, Schenkman M, Moss M. Electrophysiological abnormalities can differentiate pre-hospital discharge functional status in critically ill patients with normal strength. *Intensive Care Med.* 2016;42:1504–5.
41. Klawitter F, Walter U, Axer H, Patejdl R, Ehler J. Neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: current state and future directions. *Medicina.* 2023. <https://doi.org/10.3390/medicina59050844>.
42. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care.* 2015;30(1151):e9-14.
43. Mayer KP, Thompson Bastin ML, Montgomery-Yates AA, Pastva AM, Dupont-Versteegden EE, Parry SM, et al. Acute skeletal muscle wasting and dysfunction predict physical disability at hospital discharge in patients with critical illness. *Crit Care.* 2020;24:637.
44. Casey P, Alasmar M, McLaughlin J, Ang Y, McPhee J, Heire P, et al. The current use of ultrasound to measure skeletal muscle and its ability to predict clinical outcomes: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13:2298–309.
45. Puthucherry ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJW, Sidhu PS, Rowleson A, et al. Qualitative ultrasound in acute Critical Illness muscle wasting. *Crit Care Med.* 2015;43:1603–11.
46. Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi ZH, Goligher EC, Goffi A, et al. Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients-a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46:594–605.
47. Kennouche D, Luneau E, Lapole T, Morel J, Millet GY, Gondin J. Bedside voluntary and evoked forces evaluation in intensive care unit patients: a narrative review. *Crit Care.* 2021;25:157.

48. Ballve LPD, Dargains N, Inchaustegui JGU, Bratos A, de Percz MLM, Ardariz CB, et al. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017. [https:// doi. org/ 10.5935/ 0103- 507x. 20170 063](https://doi.org/10.5935/0103-507x.20170063).
49. Mart MF, Pun BT, Pandharipande P, Jackson JC, Ely EW. ICU survivor-ship—the relationship of delirium, sedation, dementia, and acquired weakness. *Crit Care Med*. 2021;Publish Ahead of Print:1227–40.
50. Luitse MJA, van Asch CJJ, Klijn CJM. Deep coma and diffuse white matter abnormalities caused by sepsis-associated encephalopathy. *Lancet*. 2013;381:2222.
51. Kennedy DD, Fletcher SN, Ghosh IR, Coakley JH, Monson JP, Hinds CJ. Reversible tetraplegia due to polyneuropathy in a diabetic patient with hyperosmolar non-ketotic coma. *Intensive Care Med*. 1999;25:1437–9.
52. Latronico N, Rasulo FA, Recupero D, Beindorf A, Liberini P, Stefini R, et al. Acute quadriplegia with delayed onset and rapid recovery. *Case Rep J Neurosurg*. 1998;88:769–72.
53. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet*. 2014;384:2064–76.
54. Murray LS, Teasdale GM, Murray GD, Jennett B, Miller JD, Pickard JD, et al. Does prediction of outcome alter patient management? *Lancet*. 1993;341:1487–91.
55. Edlow BL, Fins JJ. Assessment of covert consciousness in the intensive care unit: clinical and ethical considerations. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33:424–34.
56. Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:135–56.
57. Edlow BL, Fecchio M, Bodien YG, Comanducci A, Rosanova M, Casarotto S, et al. Measuring consciousness in the intensive care unit. *Neurocrit Care*. 2023. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s12028- 023- 01706-4](https://doi.org/10.1007/s12028-023-01706-4).
58. Latronico N. Peripheral causes of cognitive motor dissociation in patients with vegetative or minimally conscious state. *JAMA Neurol*. 2016.
59. Hodgson CL, Kho ME, da Silva VM. To mobilise or not to mobilise: is that the right question? *Intensive Care Med*. 2023;49:1000–4.
60. NICE. Rehabilitation after critical illness in adults. Quality standard. QS 158. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence, 2017. Available from: [https:// www. nice. org. uk/ guida nce/ qs158/ chapter/ About- this-quali ty- stand ard](https://www.nice.org.uk/guidance/qs158/chapter/About-this-quality-standard)
61. Asher RAJ. Dangers of going to bed. *BMJ*. 1947;2:967–8.
62. Lang JK, Paykel MS, Haines KJ, Hodgson CL. Clinical practice guidelines for early

- mobilization in the ICU: a systematic review. *Crit Care Med.* 2020;48:e1121–8.
63. Scheffenbichler FT, Teja B, Wongtangman K, Mazwi N, Waak K, Schaller SJ, et al. Effects of the level and duration of mobilization therapy in the surgical ICU on the loss of the ability to live independently: an international prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2021;49:e247–57.
 64. TEAM Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Brickell K, Broadley T, et al. Early active mobilization during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med.* 2022;387:1747–58.
 65. Renner C, Jeitziner M-M, Albert M, Brinkmann S, Diserens K, Dzialowski I, et al. Guideline on multimodal rehabilitation for patients with post- intensive care syndrome. *Crit Care.* 2023;27:301.
 66. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med.* 2019;47:3–14.
 67. Eikermann M, Needham DM, Devlin JW. Multimodal, patient-centred symptom control: a strategy to replace sedation in the ICU. *Lancet Respir Med.* 2023. [https:// doi. org/ 10. 1016/ S2213- 2600\(23\) 00141-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00141-8).
 68. Patel BK, Wolfe KS, Patel SB, Dugan KC, Esbrook CL, Pawlik AJ, et al. Effect of early mobilisation on long-term cognitive impairment in critical illness in the USA: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2023. [https:// doi. org/ 10. 1016/ S2213- 2600\(22\) 00489- 1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00489-1).
 69. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med.* 2017;45:446–53.
 70. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care.* 2011;15:R43.
 71. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2013;17:R229.
 72. Latronico N, Guarneri B, Alongi S, Bussi G, Candiani A. Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. Report of five patients. *Intensive Care Med.* 1999;25:1302–6.
 73. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:381–90.
 74. Schefold JC, Wollersheim T, Grunow JJ, Luedi MM, Z'Graggen WJ, Weber-Carstens S.

- Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11:1399–412.
75. Schefold JC, Berger D, Zürcher P, Lensch M, Perren A, Jakob SM, et al. Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients (DYnAMICS): a prospective observational trial. *Crit Care Med*. 2017;45:2061–9.
 76. Perren A, Zürcher P, Schefold JC. Clinical approaches to assess post-extubation dysphagia (PED) in the critically ill. *Dysphagia*. 2019;34:475–86.
 77. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Crit Care*. 2019;23:103.
 78. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest*. 2017;151:898–907.
 79. Fortini A, Faraone A, Meini S, Bettocchi M, Longo B, Valoriani B, et al. Validity of “Sepsis-3” criteria in identifying patients with communityonset sepsis in Internal Medicine wards; a prospective, multicenter study. *Eur J Intern Med*. 2021;85:92–7.
 80. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
 81. Osler W. The principles and practice of medicine, designed for the use of practitioners and students of medicine. New York: D. Appleton and Company; 1892.
 82. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:123–7.
 83. Teixeira JP, Mayer KP, Griffin BR, George N, Jenkins N, Pal CA, et al. Intensive care unit-acquired weakness in patients with acute kidney injury: a contemporary review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81:336–51.
 84. Teixeira JP, Griffin BR, Pal CA, González-Seguel F, Jenkins N, Jones BM, et al. Critical illness myopathy and trajectory of recovery in acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a prospective observational trial protocol. *BMJ Open*. 2023;13: e072448.
 85. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol*. 1993;33:94–100.
 86. Connolly B, Milton-Cole R, Adams C, Battle C, McPeake J, Quasim T, et al. Recovery, rehabilitation and follow-up services following critical illness: an updated UK national cross-sectional survey and progress report. *BMJ Open*. 2021;11: e052214.
 87. Turner-Stokes L, Corner EJ, Siegert RJ, Brown C, Wallace S, Highfield J, et al. The post-ICU

- presentation screen (PICUPS) and rehabilitation prescription (RP) for intensive care survivors part I: development and preliminary clinimetric evaluation. *J Intensive Care Soc.* 2022;23:253–63.
88. Herridge MS, Azoulay É. Outcomes after critical illness. *N Engl J Med.* 2023;388:913–24.
 89. Iwashyna TJ. Survivorship will be the defining challenge of critical care in the 21st century. *Ann Intern Med.* 2010;153:204–5.
 90. Latronico N, Herridge MS. Unraveling the myriad contributors to persistent diminished exercise capacity after critical illness. *Intensive Care Med.* 2015. 1854–6.
 91. Parker AM, Brigham E, Connolly B, McPeake J, Agranovich AV, Kenes MT, et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1328–41.
 92. Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME, Phillips LK, Plummer MP, Shaw JE, et al. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1471-6>.
 93. Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H. Sexual function in ICU survivors more than 3 years after major trauma. *Intensive Care Med.* 2008;34:447–53.
 94. Rousseau A-F, Prescott HC, Brett SJ, Weiss B, Azoulay E, Creteur J, et al. Long-term outcomes after critical illness: recent insights. *Crit Care.* 2021;25:108.
 95. Latronico N, Filosto M, Fagoni N, Gheza L, Guarneri B, Todeschini A, et al. Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS ONE.* 2013;8: e75696.
 96. Latronico N, Piva S, Rasulo F. Following up the patients at long term. In: Bellani G, editor. *Mechanical ventilation from pathophysiology to clinical evidence.* Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 279–87.
 97. van Sleeuwen D, de Man S, Zegers M, Akkermans R, Ricking M, Peters M, et al. Post-intensive care syndrome in primary care: the development of new diseases and primary care services utilisation—a prospective cohort study. *Eur J Gen Pract.* 2023;29:2213476.
 98. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med.* 2014;42:849–59.
 99. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, Morris PE, Dinglas VD, Jackson JC, et al. Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1214–24.
 100. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, et al. Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2019;200:972–81.
101. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1070–7.
 102. Poulsen JB, Møller K, Kehlet H, Perner A. Long-term physical outcome in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:724–30.
 103. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304:1787–94.
 104. Gardner AK, Ghita GL, Wang Z, Ozrazgat-Baslanti T, Raymond SL, Mankowski RT, et al. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs. *Crit Care Med.* 2019;47:566–73.
 105. Hashem MD, Hopkins RO, Colantuoni E, Dinglas VD, Sinha P, Aronson Friedman L, et al. Six-month and 12-month patient outcomes based on inflammatory subphenotypes in sepsis-associated ARDS: secondary analysis of SAILS-ALTOS trial. *Thorax.* 2022;77:22–30.
 106. World Health Organization (WHO). How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). <https://www.who.int/classifications/draft-icf-practical-manual.pdf>. Geneva; 2013.
 107. Parry SM, Huang M, Needham DM. Evaluating physical functioning in critical care: considerations for clinical practice and research. *Crit Care.* 2017;21:249.
 108. Latronico N, Peli E, Calza S, Rodella F, Novelli MP, Cella A, et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS. *Thorax.* 2022;77:300–3.
 109. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med.* 2003;31:1012–6.
 110. 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.
 111. Pati S, Goodfellow JA, Iyadurai S, Hilton-Jones D. Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgrad Med J.* 2008;84:354–60.
 112. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2021;174:167–74.
 113. Zorowitz RD. ICU-acquired weakness: a rehabilitation perspective of diagnosis, treatment,

- and functional management. *Chest*. 2016;150:966–71.
114. Jones JRA, Karahalios A, Puthuchearu ZA, Berry MJ, Files DC, Griffith DM, et al. Responsiveness of critically ill adults with multimorbidity to rehabilitation interventions: a patient-level meta-analysis using individual pooled data from four randomized trials. *Crit Care Med*. 2023. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005936>.
 115. Moisey LL, Merriweather JL, Drover JW. The role of nutrition rehabilitation in the recovery of survivors of critical illness: underrecognized and underappreciated. *Crit Care*. 2022;26:270.
 116. Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27:2.
 117. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:683–93.
 118. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the mini nutritional assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:782–8.
 119. Chapple LAS, Weinel LM, Abdelhamid YA, Summers MJ, Nguyen T, Kar P, et al. Observed appetite and nutrient intake three months after ICU discharge. *Clin Nutr*. 2019;38:1215–20.
 120. Kitayama M, Unoki T, Sasaki A, Sakuramoto H, Uemura S, Tsujimoto T, et al. Appetite loss and associated factors at 1 year after intensive care unit elder survivors in a secondary analysis of the SMAP-HoPe study. *Sci Rep*. 2023;13:1079.
 121. Wischmeyer PE. Are we creating survivors...or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:279–84.
 122. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care*. 2019;23:368.
 123. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, Larsson L. The sick and the weak: neuropathies/myopathies in the critically ill. *Physiol Rev*. 2015;95:1025–1109.
 124. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–67.
 125. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449–461.

126. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009;373:547–556.
127. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.
128. 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;64:1348–1353.
129. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:480–489.
130. Gunst J, Van den Berghe G. Intensive care nutrition and post-intensive care recovery. *Crit Care Clin*. 2018;34:573–583.
131. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009;28:387–400.
132. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506–517.
133. Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Debaveye Y, Vlasselaers D, Desmet L, Casaer MP, Garcia Guerra G, Hanot J, Joffe A, Tibboel D, Joosten K, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med*. 2016;374:1111–1122.
134. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:247–255.
135. 97= Vanhorebeek I, Verbruggen S, Casaer MP, Gunst J, Wouters PJ, Hanot J, Guerra GG, Vlasselaers D, Joosten K, Van den Berghe G. Effect of early supplemental parenteral nutrition

- in the paediatric ICU: a preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:475–483.
136. Gunst J, Vanhorebeek I, Casaer MP, Hermans G, Wouters PJ, Dubois J, Claes K, Schetz M, Van den Berghe G. Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:995–1005.
 137. Thiessen SE, Derde S, Derese I, Dufour T, Vega CA, Langouche L, Goossens C, Peersman N, Vermeersch P, Vander Perre S, Holst JJ, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Role of glucagon in catabolism and muscle wasting of critical illness and modulation by nutrition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1131–1143.
 138. Gunst J, Vanhorebeek I, Thiessen SE, Van den Berghe G. Amino acid supplements in critically ill patients. *Pharmacol Res*. 2018;130:127–131.
 139. Casaer MP, Bellomo R. Micronutrient deficiency in critical illness: an invisible foe? *Intensive Care Med*. 2019;45:1136–1139.
 140. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, Wozniak AW, Colantuoni E, Ely EW, Rice TW, Hopkins RO, Network NIHNLBIARDS. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:567–576.
 141. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, Iwashyna T, Arabi Y, Citerio G, Ely EW, Hall J, Mehta S, Puntillo K, Van den Hoeven J, Wunsch H, Cook D, Dos Santos C, Rubenfeld G, Vincent JL, Van den Berghe G, Azoulay E, Needham DM. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2017;43:1270–1281.
 142. Burke D, Gorman E, Stokes D, Lennon O. An evaluation of neuromuscular electrical stimulation in critical care using the ICF framework: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016;10:407–420.
 143. Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Chahine A, Rashdan L, Chintalapati S, Bachuwa G, Al-Sanouri I. Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aust Crit Care*. 2019
doi: 10.1016/j.aucc.2019.04.003.
 144. Burke D, Gorman E, Stokes D, Lennon O. An evaluation of neuromuscular electrical stimulation in critical care using the ICF framework: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016;10:407–420.
 145. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, Geneen L, Douiri A, Grocott MP, Hart N, Walsh TS, Blackwood B. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery

- from critical illness: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:520–526.
146. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM; Enhancing Rehabilitation After Critical Illness Programme Study Investigators Pharmacological therapy for the prevention and treatment of weakness after critical illness: a systematic review. *Crit Care Med*. 2016;44:1198–1205.