

**«ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ
ΜΥΪΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΚΡΙΣΙΜΗ
ΝΟΣΟ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΕΘ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΒΗΡΚΟΣ ΜΕΝΕΛΑΟΣ

Χειρουργός παιδών – Εντατικολόγος MSc, PhD

Επιβλέπων Καθηγητής: **Σγάντζος Μάρκος** - Αναπληρωτής Καθηγητής
Ανατομίας - Ιατρικής Αποκατάστασης

2025

Περιεχόμενα:

Γενικό μέρος

1. Εισαγωγή.....	3
2. Ορισμός.....	3
3. Επιδημιολογία.....	3
4. Μηχανισμοί.....	4
5. Παράγοντες κινδύνου.....	7
6. Κλινική εικόνα.....	9
7. Διαγνωστικές μέθοδοι.....	10
8. Διαφορική διάγνωση.....	11
9. Αντιμετώπιση και διαχείριση.....	12
10. Έκβαση – αποκατάσταση – ποιότητα ζωής.....	13

Ειδικό μέρος

1. Σκοπός της μελέτης.....	15
2. Υλικό και μέθοδος.....	15
3. PRISM III.....	18
4. Στατιστική επεξεργασία και ανάλυση.....	19
5. Στατιστική ανάλυση.....	35
6. Συζήτηση.....	36
7. Συμπεράσματα.....	41
8. Βιβλιογραφία.....	43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ασθενείς με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύθηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και επιβίωσαν εμφάνισαν λειτουργική αναπηρία, η οποία σε πολλές περιπτώσεις παρέμεινε για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η βαρύτητα της νόσου, η μακρά διάρκεια νοσηλείας και η παρατεταμένη ακινησία, οι θεραπείες στη ΜΕΘ συμπεριλαμβανομένου του μηχανικού αερισμού, οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές ενέργειες και η υποκείμενη συννοσηρότητα οδηγούν σε βλάβες τόσο στους μυς (CIM) όσο και στα περιφερικά νεύρα (CIP) [1,2,3,4]. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η CIP και η CIM συνυπάρχουν στον ασθενή με κρίσιμη νόσο, διαμορφώνοντας μία κατάσταση που ορίζεται ως πολυνευρομυοπάθεια της κρίσιμης νόσου (CIPNM) [5]. Η επίκτητη μυϊκή αδυναμία σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ (ICU-AW) οδηγεί με τη σειρά της σε δυσχερέστερο και καθυστερημένο απογαλακτισμό του ασθενούς από τον αναπνευστήρα, σε παράταση της διάρκειας νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα [4,6,7]. Η παρουσία της συγκεκριμένης κατάστασης για μήνες ή χρόνια παγιώνει τη λειτουργική αναπηρία, επιβαρύνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Στην περίπτωση αυτή αποτελεί αίτιο δευτεροπαθούς σαρκοπενίας, που είναι γνωστή στη βιβλιογραφία ως σαρκοπενία σχετιζόμενη με κρίσιμη νόσο [1,8].

Ορισμός

Η επίκτητη μυϊκή αδυναμία της νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ICU-AW) ορίζεται ως η συμμετρική, γενικευμένη ελάττωση της μυϊκής ισχύος που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νόσου και της παραμονής στη ΜΕΘ και δεν εξηγείται από προϋπάρχον νευρομυϊκό νόσημα. Η απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας αποτελεί το βασικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της κατάστασης αυτής και επηρεάζει τη λειτουργικότητα, την ανάνηψη και την πρόγνωση των ασθενών.

Επιδημιολογία

Η ICU-AW διαγιγνώσκεται στο 30 με 50% των ενηλίκων που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, ενώ η συχνότητα εμφάνισης αγγίζει το 67% στους ασθενείς με κρίσιμη νόσο και σήψη και παραμένει υψηλή έως 36% μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ [9]. Στα παιδιά οι

βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν στην επιδημιολογία είναι λίγες και φαίνεται να υποεκτιμούν την εμφάνιση της PICU-AW.

Μηχανισμοί της ICU-AW και της μυϊκής δυσλειτουργίας μετά από νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την οξεία απώλεια μυϊκής μάζας και την έκπτωση της μυϊκής ισχύος κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νόσου έχουν μελετηθεί διεξοδικά τις προηγούμενες δεκαετίες, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ασθενείς. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η εμφάνιση της πολυνευρομυοπάθειας οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ενεργοποίηση πολυεπίπεδων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που οδηγούν σε πολυοργανική δυσλειτουργία (MOD) και ανεπάρκεια (MOF) [10]. Κοινός παρονομαστής στην πολυοργανική ανεπάρκεια της σήψης είναι οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας [11]. Σύμφωνα με την τρέχουσα άποψη, η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση οδηγεί στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, που με τη σειρά του εκκλύει μια σειρά από κυτταροκίνες και συγκολλητικά μόρια [4,12]. Ειδικότερα, η αυξημένη έκφραση και παραγωγή E-σελεκτίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιεί τα λευκοκύτταρα εντός του ενδονευρίου με αποτέλεσμα την τοπική έκλυση κυτταροκινών, την αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα και το σχηματισμό διάμεσου ενδονευρικού οιδήματος [5,13]. Οι μικροαγγειακές διαταραχές οδηγούν με τη σειρά τους σε ρεολογικές διαταραχές με εμφάνιση μικροεμβόλων (αγγειοπληγίας) και υποάρδευση των τροφοφόρων αγγείων των νεύρων (vasa nervorum), καθώς και σε απώλεια του αιματο-νευρικού φραγμού. Η ισχαιμία που σταδιακά αναπτύσσεται εμποδίζει την παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου, καθώς και την απομάκρυνση των υποπροϊόντων του μεταβολισμού από τα περιφερικά νεύρα, προκαλώντας δομικές βλάβες και κατ' επέκταση δυσλειτουργία [14,15,16]. Η υπεργλυκαιμία και η υποαλβουμιναιμία επιτείνουν περαιτέρω το οίδημα του ενδονευρίου. Η επακόλουθη αυξημένη παθητική πρόσληψη της γλυκόζης συμβάλλει στη βιοενεργειακή απορρύθμιση και μπορεί να εξηγήσει τη βελτίωση της CIP μετά από εντατική ινσουλινοθεραπεία [5].

Η πρωτεολυτική αποδόμηση των μυών σε συνδυασμό με την αποσύνδεση της ηλεκτρικής διέγερσης από τη μυϊκή σύσπαση οδηγούν σε μυϊκή δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της κρίσιμης νόσου στη ΜΕΘ. Εμφανίζεται πρώιμα και ταχέως κατά την πρώτη εβδομάδα και είναι πιο έντονη στους ασθενείς με σήψη και

πολυοργανική ανεπάρκεια [4,6,7]. Η αυξημένη μυϊκή πρωτεόλυση και η ταυτόχρονη ελάττωση της μυοσύνθεσης είναι πρωταρχικής σημασίας για την ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας. Παράλληλα με τις διαταραχές στη μικροκυκλοφορία έχει βρεθεί ότι διάφοροι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου α (TNF-α), επιδρούν στα ρυθμιστικά συστήματα της πρωτεόλυσης του σκελετικού μυός [4,15].

Ο επικρατέστερος μηχανισμός που οδηγεί σε απώλεια μυϊκής μάζας είναι η πρωτεόλυση διά του συστήματος ουβικιτίνης – πρωτεασώματος . Αποτελείται από την ουβικιτίνη, τα ένζυμα (λιγάσες) που επάγουν την πρόσδεση της ουβικιτίνης στις πρωτεΐνες στόχους και το πρωτεάσωμα. Αρχικά, η ουβικιτίνη προσδένεται στην πρωτεΐνη που πρόκειται να αποδομηθεί, καθιστώντας τη στόχο για το πρωτεάσωμα. Στη συνέχεια το πρωτεάσωμα, ένα μεγάλο πρωτεϊνικό σύμπλεγμα, πρωτεολύει την πρωτεΐνη – στόχο. Πρόσφατη μελέτη των ενδοκυττάρων σηματοδοτικών οδών που ρυθμίζουν την μυϊκή πρωτεόλυση και κατά συνέπεια την απώλεια μυϊκής μάζας κατά την οξεία φάση της κρίσιμης νόσου υποστήριξε την επικράτηση της οδού που επάγει την πρωτεόλυση με ταυτόχρονη αναστολή της μυοσύνθεσης. Σε μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ καταγράφηκε καταστροφή σαρκομεριδίων και αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ουβικιτίνης – πρωτεασώματος επτά ημέρες αφότου εξήλθαν της ΜΕΘ. Το παραπάνω εύρημα αποδόθηκε στη συνεχιζόμενη πρωτεόλυση δια του συστήματος ουβικιτίνης – πρωτεασώματος, που ενεργοποιήθηκε από την κρίσιμη νόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ [4,17].

Η έκπτωση της διεγερσιμότητας της μεμβράνης μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές των διαύλων του νατρίου, που οδηγούν σε αδυναμία πρόκλησης δυναμικών ενεργείας και μυϊκής σύσπασης. Επιπρόσθετα, η μειωμένη έκφραση της NO συνθετάσης και οι διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου φαίνεται ότι συμμετέχουν στην ανάπτυξη της CIM [18,19].

Η διαδικασία της ισορροπημένης μυϊκής αυτοφαγίας εξασφαλίζει τη φυσιολογική απομάκρυνση των κατεστραμμένων μυϊκών δομών, συμβάλλοντας ταυτόχρονα στην ανανέωσή τους. Η υπερβολική αυτοφαγία οδηγεί σε μυϊκό καταβολισμό, σε συσσώρευση κατεστραμμένων δομικών συστατικών και περαιτέρω κυτταρική αποδόμηση. Προηγούμενες μελέτες είχαν συμπεράνει ότι ο μυϊκός καταβολισμός κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ οφείλεται σε επίταση της αυτοφαγίας λόγω της αυξημένης δραστηριότητας των καλπαϊνών και των κασπασών, η οποία φαίνεται ότι περιορίζεται μετά την έβδομη ημέρα από την έξοδο του ασθενούς από τη ΜΕΘ

[20]. Οι καλπαίνες αποτελούν ασβέστιο-εξαρτώμενες, μη λυσοσωμικές πρωτεάσες και αυξάνονται στην ICU-AW [21].

Συνήθως, η μυϊκή πρωτεόλυση και οι δείκτες της ομαλοποιούνται πλήρως έξι μήνες μετά την αποδρομή της κρίσιμης νόσου. Κατά συνέπεια η ανθεκτική μυϊκή ατροφία που παρατηρείται σε ορισμένους επιζώντες της ΜΕΘ 6 μήνες μετά τη νοσηλεία τους δεν μπορεί να εξηγηθεί ούτε με την αυξημένη δραστηριότητα του πρωτεολυτικού συστήματος ουβικιτίνης – πρωτεασώματος, ούτε με την υπερβολική αυτοφαγία. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η ανθεκτική μυϊκή ατροφία οφείλεται στην αδυναμία των μυών να ανακάμψουν από τον έντονο καταβολισμό κατά τη νοσηλεία για την κρίσιμη νόσο. Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί σχεδόν πλήρης αποκατάσταση της μυϊκής μάζας 10-24 εβδομάδες μετατραυματικά, ενώ σε άλλες έχει καταγραφεί έως και 20% απώλεια μυϊκής μάζας 1–5 έτη μετά από βαρύ τραυματισμό του κάτω άκρου (5).

Μετά τη βλάβη ο μυς αποκαθίσταται με δύο τρόπους: 1) διά της υπερτροφίας των υγείων μυϊκών ινών μέσω της ανασύνθεσης δομικών και λειτουργικών πρωτεϊνών και 2) διά της ανάπλασης μέσω πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των πρόδρομων δορυφόρων κυττάρων. Παρότι τα πρόδρομα δορυφόρα κύτταρα δε συμμετέχουν στη διαδικασία υπερτροφίας του υγιούς μυός στη φόρτιση, ούτε στη διαδικασία αποκατάστασης του ατροφικού μυός μετά από παρατεταμένη ακινησία, εν τούτοις έχουν κομβικό ρόλο στη διαδικασία ανάπλασης των κατεστραμμένων μυών. Η ελάττωση του αριθμού των δορυφόρων κυττάρων συμβάλλει στην εμφάνιση της σαρκοπενίας της γήρανσης. Ομοίως, η χαμηλή συγκέντρωση δορυφόρων κυττάρων συσχετίζεται με φτωχότερη μυϊκή αποκατάσταση και ανθεκτικότερη μυϊκή ατροφία μετά από κρίσιμη νόσο. Έχει, τέλος, περιγραφεί θετική συσχέτιση μεταξύ της αγγειογένεσης και της μυογένεσης με τη συγκέντρωση των δορυφόρων κυττάρων [5,15,22].

Τα μιτοχόνδρια παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη συστολική λειτουργία του μυός όσο και στη διατήρηση της μυϊκής μάζας. Η απώλεια των μυϊκών μιτοχονδρίων σχετίζεται με φτωχή έκβαση και αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς των ΜΕΘ. Επτά ημέρες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ παρατηρήθηκε ελάττωση της συγκέντρωσης των μιτοχονδρίων στον τετρακέφαλο μυ. Ωστόσο, 6 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, στην ίδια κατηγορία ασθενών, ο πληθυσμός και το μέγεθος των μυϊκών μιτοχονδρίων είχε αποκατασταθεί σχεδόν πλήρως, υποδηλώνοντας ότι οι μιτοχονδριακές ανωμαλίες που συμβαίνουν κατά την κρίσιμη νόσο δεν ευθύνονται για τις διαφορές που

παρατηρούνται στο βαθμό αποκατάστασης της μυϊκής μάζας, ούτε για τις διαφορές που παρατηρούνται στην εκούσια μυϊκή συσταλτική ικανότητα 6 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ [5,23].

Σε ορισμένους ασθενείς μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ καταγράφηκε παρατεταμένη μυϊκή αδυναμία οφειλόμενη σε μειωμένη συσταλτική ικανότητα, παρότι είχε αποκατασταθεί ποσοτικά η μυϊκή τους μάζα. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ της ποσοτικής αποκατάστασης της μυϊκής μάζας και της συσταλτικής λειτουργίας αποδίδονται εν μέρει σε εναπομένουσες διαταραχές της δέσμευσης του ασβεστίου, σε λιπώδη διήθηση στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε μετα-μεταγραφικές μεταβολές των μυοϊνδικών πρωτεϊνών, όπως η φωσφορυλίωση, η ακετυλίωση και η οξείδωση της μυοσίνης, των τροπονινών και της ακτίνης. Με βάση τα παραπάνω η εγκατάσταση μόνιμης μυϊκής συσταλτικής αδυναμίας παρά την ποσοτική αποκατάσταση της μυϊκής μάζας αποδίδεται εν μέρει στην κρίσιμη νόσο, στην παρατεταμένη νοσηλεία και στις θεραπείες που χορηγούνται στη ΜΕΘ [4,5].

Παράγοντες κινδύνου

Η ακινητοποίηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου που ευθύνεται για την ταχεία απώλεια μυϊκής μάζας και ισχύος στον ασθενή με κρίσιμη νόσο και για το λόγο αυτό η πρόωπη κινητοποίηση μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο εμφάνισης της ICU-AW. Η απώλεια μυϊκής ισχύος είναι μεγαλύτερη κατά την πρώτη εβδομάδα της ακινητοποίησης και μπορεί να φθάσει έως και 40% [24]. Το φαινόμενο επιτείνεται όταν συνυπάρχει συστηματική φλεγμονή. Σε μελέτη που διεξήχθη σε χειρουργική ΜΕΘ ενηλίκων, μετά από νοσηλεία 25 ημερών διαπιστώθηκε απώλεια 1 kg πρωτεΐνης που προερχόταν από τους σκελετικούς μυς. Τα 2/3 της συγκεκριμένης απώλειας καταγράφηκαν εντός των πρώτων πέντε ημερών νοσηλείας [25]. Σε μια πιο πρόσφατη αναφορά περιστατικού, σημειώθηκε απώλεια σωματικού βάρους περίπου 11 κιλών κατά τη διάρκεια των 33 ημερών νοσηλείας του στη ΜΕΘ. Το 36% της εν λόγω απώλειας αντιστοιχούσε σε απώλεια σκελετικού μυός [26]. Ιδιαίτερη μνεία αξίζουν τρεις μελέτες στις οποίες επιχειρήθηκε να διευκρινιστεί ο συσχετισμός μεταξύ της ακινητοποίησης και της σήψης στην πρόκληση της μυϊκής αδυναμίας. Στην πρώτη, οι Eikerman και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σήψη εμφάνισαν μεγαλύτερο βαθμό έκπτωσης της μυϊκής ισχύος συγκριτικά με υγιείς εθελοντές παρόμοιας ηλικίας και σωματότυπου που είχαν ακινητοποιημένους τους υπό εξέταση μύες για 14 ημέρες [27]. Στη δεύτερη, οι Fink και συνεργάτες μελέτησαν ένα πειραματικό μοντέλο σήψης

σε ποντικούς, στο οποίο φάνηκε ότι η συστηματική φλεγμονή και η ακινητοποίηση δρουν συνεργικά στην εμφάνιση εμμένουσας μυϊκής αδυναμίας [28]. Τέλος, στη μελέτη του Stäubli και συνεργατών η εμμένουσα μυϊκή αδυναμία αποδόθηκε κυρίως στην ακινητοποίηση και λιγότερο στη φλεγμονή. Ειδικότερα, η λειτουργικότητα και η δομή των μυών μετά από φλεγμονή αποκαταστάθηκε εντός 4-12 ημερών, ενώ μετά από ακινητοποίηση χρειάστηκαν πλέον των 36 ημερών. Η συνύπαρξη ακινητοποίησης και φλεγμονής επιβάρυναν σημαντικά τη μυϊκή αδυναμία και παρέτειναν το διάστημα αποκατάστασης [29].

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ακινησία είναι η συνολική διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, η διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, η διάρκεια που παρέμεινε ο ασθενής σε καταστολή ή/και μυοχάλαση, το διάστημα που μεσολάβησε έως την έναρξη της κινητοποίησής του. Το είδος, η βαρύτητα και η διάρκεια της κρίσιμης νόσου θεωρούνται, επίσης, κομβικής σημασίας για την εμφάνιση της επίκτητης μυϊκής αδυναμίας της ΜΕΘ. Η σήψη που συνοδεύεται από πολυοργανική ανεπάρκεια φαίνεται να κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη νευρομυϊκών επιπλοκών με τους μεσολαβητές της φλεγμονής και τις ελεύθερες ρίζες που εκλύονται και τη σηπτική εγκεφαλοπάθεια να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου [20]. Η υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται συχνά στους ασθενείς με κρίσιμη νόσο αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για την κλινική εκδήλωση της ICU-AW, ενώ η ομαλοποίηση των επιπέδων της γλυκόζης με χορήγηση ινσουλίνης συνέβαλε στη μείωση της επίπτωσής της [30,31].

Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει την ανάπτυξη ICU-AW με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και μυοχάλασης, ενώ άλλες προοπτικές και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν το ανωτέρω συμπέρασμα. Η επίδραση των κορτικοστεροειδών φαίνεται ότι ποικίλει ανάλογα με τη δόση, το χρόνο χορήγησης και το γλυκαιμικό έλεγχο [29,30]. Από την άλλη πλευρά τα κορτικοστεροειδή, παρά τις απευθείας ανεπιθύμητες επιδράσεις τους στους μυς, μπορεί να περιορίσουν τη διάρκεια του shock και κατ' επέκταση τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στον περιορισμό της επίπτωσης της ICU-AW [32].

Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα η αδυναμία του διαφραγματικού μυός και των λοιπών αναπνευστικών μυών σχετίζεται με τη σήψη, τη βαρύτητα της νόσου και την εξελισσόμενη περιφερική νευρομυοπάθεια. Το 80% των βαρέως πασχόντων ασθενών που αναπτύσσουν ICU-AW θα εμφανίσουν διαφραγματική αδυναμία. Η ακινησία του διαφράγματος λόγω του παρατεταμένου

μηχανικού αερισμού σε συνδυασμό με τη νευροπάθεια του φρενικού νεύρου συμβάλλουν σημαντικά στην ατροφία του μυός. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως διαφραγματική δυσλειτουργία προκαλούμενη από τον αναπνευστήρα και αποτελεί μείζονα αιτία νευρομυϊκής αναπνευστικής ανεπάρκειας [33,34].

Κλινική εικόνα

Ο βαρέως πάσχων ασθενής με ICU-AW εμφανίζει έντονη αδυναμία και των τεσσάρων άκρων, παρότι δεν λαμβάνει πλέον καταστολή και είναι σε εγρήγορση. Η κλινική εκτίμηση της έκπτωσης της μυϊκής ισχύος απαιτεί την συνεργασία του ασθενούς και μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο μετά την αφύπνιση και την ανάκτηση πλήρους επαφής μαζί του. Πριν την αφύπνιση, η υποψία της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντος μπορεί να τεθεί όταν ο ασθενής μορφάζει στα επώδυνα ερεθίσματα, χωρίς όμως να αποσύρει τα άκρα [35]. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι συνήθως οι μύες του προσώπου επηρεάζονται λιγότερο. Η αδυναμία εμφανίζεται κατά κανόνα συμμετρικά σε όλους τους μυς των άκρων, ενώ είναι εντονότερη στις κεντρομυελικές μυϊκές ομάδες. Ορισμένες φορές η βλάβη των μυών είναι τόσο σοβαρή που μιμείται χαλαρή τετραπάρεση ή τετραπληγία. Τα τενόντια αντανακλαστικά συχνά είναι ελαττωμένα ή καταργημένα, αν και σε περιστατικά ηπιότερης βαρύτητας μπορεί να εκλύονται κανονικά. Οι εγκεφαλικές συζυγίες προσβάλλονται σπάνια με αποτέλεσμα τη σχετική διατήρηση της λειτουργικότητας των μιμητικών μυών του προσώπου. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί και αισθητικές διαταραχές με περιφερική απώλεια της αίσθησης του πόνου, της θερμοκρασίας και των δονήσεων. Η αναγνώριση και η εντόπιση της αισθητικής νευροπάθειας είναι πιο δύσκολη, επειδή απαιτεί την πλήρη εγρήγορση και συνεργασία του ασθενούς. Επίσης, η παρουσία οιδήματος δυσχεραίνει την αξιολόγηση και μπορεί να συγκαλύψει την παρουσία μυϊκής καχεξίας, που συνήθως απαντάται στις πιο σοβαρές περιπτώσεις. Η δυσλειτουργία του φρενικού νεύρου, του διαφράγματος και των λοιπών αναπνευστικών μυών (μεσοπλεύριων και επικουρικών) οδηγεί σε επιμήκυνση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και δυσχεραίνει τη διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα [5,36,37]. Να τονισθεί ότι είναι απαραίτητο να αποκλεισθεί κάποιο υποκείμενο νευρολογικό ή άλλο χρόνιο συστηματικό νόσημα που προκαλεί νευροπάθεια. Συνοψίζοντας, οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ICU-AW αναπτύσσουν γενικευμένη μυϊκή αδυναμία και στα τέσσερα άκρα, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλο αίτιο πλην της κρίσιμης νόσου.

Διαγνωστικές μέθοδοι

Διάφορες μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ICU-AW με συχνότερες την κλινική εξέταση, το ηλεκτρομυογράφημα και το νευροφυσιολογικό έλεγχο. Το δια βελόνης ηλεκτρομυογράφημα και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι ιδιαίτερα χρήσιμες μέθοδοι σε ασθενείς που αδυνατούν να συνεργασθούν [38]. Με το νευροφυσιολογικό έλεγχο επιτυγχάνεται η διαφορική διάγνωση μεταξύ αξονικής και απομυελινωτικής νευροπάθειας. Στο περιβάλλον της ΜΕΘ προκρίνεται η διενέργεια ηλεκτρονευρογραφήματος ενός νεύρου και αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο διαγνωστικό εργαλείο.

Η ελάττωση του εύρους του κινητικού δυναμικού ενεργείας (CMAP) αποτελεί ένδειξη νευρικής ή μυϊκής δυσλειτουργίας. Αντίθετα, ένα φυσιολογικό κινητικό δυναμικό ενεργείας την 8^η ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ αποκλείει σε μεγάλο βαθμό το νευρολογική αιτιολογία της ICU-AW. Επιπλέον, με την απευθείας ενδομυϊκή διέγερση δύναται να εντοπισθεί το επίπεδο της βλάβης στο νεύρο ή στο μυ. Αρχικά, ελέγχεται το κινητικό δυναμικό ενεργείας μετά από συμβατική διέγερση του περιφερικού νεύρου. Στη συνέχεια διενεργείται έλεγχος του κινητικού δυναμικού ενεργείας μετά από απευθείας διέγερση του εξεταζόμενου μυός δια βελόνης ενδομυϊκά. Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων προκύπτει η εντόπιση του επιπέδου της βλάβης στο περιφερικό νεύρο ή στο μυ. Ειδικότερα, στην περιφερική νευροπάθεια καταγράφεται ελάττωση του κινητικού δυναμικού ενεργείας κατά τη διέγερση του νεύρου, ενώ το κινητικό δυναμικό ενεργείας παραμένει φυσιολογικό κατά την απευθείας διέγερση του μυός δια βελόνης. Στη μυοπάθεια καταγράφονται ελαττωμένα κινητικά δυναμικά κατά τη διέγερση τόσο του νεύρου όσο και του μυός. Στην ICU-AW η νευρομυϊκή σύναψη συνήθως δεν επηρεάζεται. Δυσλειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης είναι ενδεικτική συνεχιζόμενης δράσης μυοχαλαρωτικών παραγόντων [39,40,41].

Η καταγραφή και αξιολόγηση των δυναμικών ενεργείας των κινητικών μονάδων βοηθάνε στη διάγνωση της μυοπάθειας. Συγκεκριμένα, τα δυναμικά ενεργείας των κινητικών μονάδων στη μυοπάθεια είναι βραχείας διάρκειας και χαμηλού ύψους. Ωστόσο, η αξιοπιστία της μεθόδου είναι περιορισμένη σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο υπό καταστολή, με μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή ντελίριο.

Η ιστολογική εξέταση του μυός είτε με ανοικτή βιοψία είτε με δια βελόνης βιοψία παρέχει σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες. Στην ICU-AW η συνολική μυϊκή μάζα είναι ελαττωμένη λόγω ατροφίας ή ακόμη και νέκρωσης των μυϊκών ινιδίων. Διακρίνονται τρεις κύριοι τύποι επίκτητης μυοπάθειας της Μονάδας βάσει των

ιστοπαθολογικών ευρημάτων: 1) CIM, 2) μυοπάθεια από επιλεκτική απώλεια παχέων νηματίων μυοσίνης και 3) οξεία νεκρωτική μυοπάθεια. Η CIM χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ατροφία, λιπώδη εκφύλιση και ίνωση. Συνήθως προσβάλλονται οι τύπου I και τύπου II μυϊκές ίνες. Στη μυοπάθεια των παχέων νηματίων η επιλεκτική απώλεια νηματίων μυοσίνης αποτελεί το επικρατέστερο εύρημα. Η οξεία νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κυρίως από νέκρωση, κενотоπίωση και φαγοκυττάρωση των μυϊκών κυττάρων. Στους ασθενείς με πολυνευροπάθεια στις ιστολογικές εξετάσεις ανευρίσκεται αξονική εκφύλιση σε αμφότερες τις κινητικές και αισθητικές νευρικές ίνες. Οι παραπάνω αλλοιώσεις παρατηρούνται πρώιμα μετά την έναρξη της κρίσιμης νόσου [20,39,42].

Η υπερηχοτομογραφία των μυών είναι ένα πολλά υποσχόμενο διαγνωστικό εργαλείο. Πρόκειται για απλή, φθηνή και μη επεμβατική μέθοδο που παρέχει πληροφορίες τόσο για τη μυϊκή μάζα όσο και για τη δομή της εξεταζόμενης μυϊκής ομάδας [43,44,45]. Το γεγονός ότι ο υπέρηχος είναι φορητός αποτελεί ιδιαίτερο πλεονέκτημα όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, όπως βαρέως πάσχοντες ασθενείς και ασθενείς με σοβαρά κινητικά προβλήματα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια μυϊκής μάζας σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ μπορεί να παρακολουθηθεί υπερηχογραφικά, μέσω μετρήσεων του μυϊκού πάχους συγκεκριμένης μυϊκής ομάδας [46]. Σε μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους χρησιμοποιήθηκε η υπερηχοτομογραφία για τη μέτρηση του μυϊκού πάχους σε διατομές συγκεκριμένων περιοχών, της ηχογένειας, του μήκους των μυϊκών ινών και της γωνίας πτέρωσης (της γωνίας που σχηματίζεται μεταξύ του επιμήκους άξονα ενός μυός και των μυϊκών του ινών) και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για μία έγκυρη και αξιόπιστη μέθοδο απεικόνισης των αλλοιώσεων της σαρκοπενίας [47]. Διάφοροι, τέλος, βιοδείκτες έχουν μελετηθεί ως διαγνωστικά εργαλεία για την περιφερική νευροπάθεια και τη μυοπάθεια της κρίσιμης νόσου. Τα επίπεδα των νευρονηματίων στο πλάσμα μετρήθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ICU-AW, αλλά αποτελούν μη ειδικό δείκτη αξονικής βλάβης και μπορεί να αυξηθούν σε πολλές άλλες ασθένειες [48].

Διαφορική διάγνωση

Παρότι η ICU-AW θεωρείται η επικρατέστερη αιτία αδυναμίας στους ασθενείς με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ, εντούτοις άλλα πιθανά αίτια θα πρέπει να αποκλεισθούν. Η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και ο αποκλεισμός καταστάσεων

όπως το σύνδρομο Guillain-Barré ή η βαρεία μυασθένεια είναι απαραίτητη για τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση και τις ενδεχόμενες επιπτώσεις στην πρόγνωση. Το ιατρικό ιστορικό και η ενδελεχής κλινική εξέταση (έναρξη, εντόπιση και είδος της αδυναμίας, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και η λειτουργία του στελέχους) θα απέκλειαν τις περισσότερες διαφορικές διαγνώσεις. Εάν κριθεί απαραίτητο θα πρέπει να διενεργηθούν περαιτέρω διαγνωστικοί έλεγχοι. Να σημειωθεί ότι η διάγνωση της ICU-AW τίθεται μόνο στην περίπτωση εμφάνισής της μετά την έναρξη της κρίσιμης νόσου. Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται οι κυριότερες αιτίες ανάπτυξης της επίκτητης αδυναμίας στη ΜΕΘ [5].

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση της ICU-AW

M	Medications	Steroids, neuromuscular blockers
U	Undiagnosed neuromuscular disorders	Myasthenia, mitochondrial myopathy
S	Spinal cord disease	Trauma, ischemia, demyelination
C	Critical illness	Critical illness polyneuropathy, myopathy, neuropathy
L	Loss of muscle mass	Cachectic myopathy, rhabdomyolysis
E	Electrolyte disorders	Hypokalemia, hypophosphatemia, hypermagnesemia
S	Systemic illness	Vasculitis, paraneoplastic syndromes

Αντιμετώπιση και διαχείριση εντός του νοσοκομείου

Η ICU-AW σχετίζεται με παράταση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και της διάρκειας νοσηλείας στη Μονάδα. Φαίνεται, επίσης, ότι σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας τόσο εντός της Μονάδας όσο και μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο [49]. Για την πρόληψη και την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ICU-AW συστήνεται η πρόωπη κινητοποίηση του ασθενούς – εντός 48 ωρών από την εισαγωγή στη Μονάδα, εφόσον το επιτρέπει η κατάστασή του και η έγκαιρη έναρξη φυσιοθεραπείας [50,51]. Μπορεί να εφαρμοσθεί με ασφάλεια ακόμη και κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού [52]. Η πρόωπη έναρξη φυσιοθεραπείας και εργοθεραπείας σε συνδυασμό με την ελαχιστοποίηση της χορηγούμενης καταστολής βράχυνε τη διάρκεια του

μηχανικού αερισμού και συνέβαλλε στην επανάκτηση της λειτουργικής ανεξαρτησίας των ασθενών κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο και στη συνολική βελτίωση της έκβασης [53]. Σε πρόσφατη, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που διενεργήθηκε σε παιδιά με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου διαλείπουσας διακοπής της καταστολής καθημερινά συνοδεύθηκε από ελάττωση των ημερών μηχανικού αερισμού και της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ [54].

Στο πλαίσιο της αποκατάστασης μελετήθηκε από διάφορους ερευνητές η ηλεκτρική διέγερση συγκεκριμένων μυϊκών ομάδων σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο στη ΜΕΘ. Επρόκειτο για μικρές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα και η μέθοδος δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής στις ΜΕΘ [55,56].

Η κρίσιμη νόσος αποτελεί μία υπερκαταβολική κατάσταση. Η δυσλειτουργία του πεπτικού συστήματος στην κρίσιμη νόσο παρεμποδίζει την επαρκή εντερική σίτιση με αποτέλεσμα η υποθρεψία να εμφανίζεται σχεδόν άμεσα. Ωστόσο, η έγκαιρη αναπλήρωση του θερμιδικού ελλείμματος εντός της πρώτης εβδομάδας στη ΜΕΘ δεν απέτρεψε την εμφάνιση μυϊκής ατροφίας που οφειλόταν στον υπερκαταβολισμό [57]. Αντιθέτως, οι ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε άμεσα εντερική σίτιση εμφάνισαν λιγότερη μυϊκή αδυναμία και ανέκαμψαν πιο γρήγορα. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με την παρατήρηση ότι η αυξημένη χορήγηση πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της κρίσιμης νόσου συσχετίστηκε με πιο έντονη μυϊκή ατροφία, αν και ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός (58). Ομοίως, η χορήγηση πλήρους εντερικής σίτισης κατά τις πρώτες ημέρες της κρίσιμης νόσου δεν φάνηκε ανώτερη της συμπληρωματικής χορήγησης όσον αφορά στη μυϊκή λειτουργία των βαρέως πασχόντων ασθενών μετά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ [59]. Η επιλογή των θρεπτικών διαλυμάτων, η δοσολογία, ο βέλτιστος χρόνος έναρξης και η διάρκεια χορήγησής τους παραμένουν θέμα συζήτησης και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες [60]. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν διάφορες θεραπευτικές και διατροφικές παρεμβάσεις ανάλογα με τη μεταβολική φάση την οποία διανύει ο ασθενής με κρίσιμη νόσο, αποσκοπώντας στη βέλτιστη δυνατή έκβαση. Προτείνεται η χρήση συγκεκριμένων αμινοξέων (BCAAs, creatine), αυξητικών ορμονών και παραγόντων (π.χ. oxandrolone, GH) καθώς και η διατήρηση της ηλεκτρολυτικής ομοιόστασης [61].

Έκβαση – αποκατάσταση – ποιότητα ζωής

Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών με κρίσιμη νόσο που ανέπτυξαν ICU-AW βρέθηκε σημαντικά επηρεασμένη κατά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο σε

σχέση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν ICU-AW [62]. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών χρειάστηκε επιπλέον νοσηλεία σε μονάδες αποκατάστασης, αυξάνοντας σημαντικά το συνολικό κόστος της νοσηλείας τους. Η αδυναμία αποκαθίσταται σταδιακά εντός εβδομάδων ή μηνών. Παρότι η πλειοψηφία των ασθενών θα αποκατασταθεί πλήρως, σε ορισμένους θα παραμείνουν άλλοτε άλλου βαθμού ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε σχετικά νέους ασθενείς που επιβίωσαν της κρίσιμης νόσου (π.χ ARDS) η έκπτωση της λειτουργικής τους ικανότητας και η ελάττωση της ποιότητας ζωής τους αποδόθηκε κυρίως στην ICU-AW [63,64]. Αρκετές μελέτες διερεύνησαν τις απώτερες επιδράσεις της ICU-AW στην έκβαση των ασθενών με κρίσιμη νόσο και κατέληξαν στη συσχέτισή της με την έκπτωση της λειτουργικής τους ικανότητας, με την ελάττωση της ποιότητας ζωής τους και με την αύξηση της θνητότητας στους 6 μήνες, στο 1 έτος και στα 2 έτη από την έξοδό τους από το νοσοκομείο [4,62,63,65].

Η αποκατάσταση της αδυναμίας και των λειτουργικών επιπτώσεων εξαρτάται από τη βαρύτητα της κρίσιμης νόσου, την ηλικία, τις συννοσηρότητες, την παχυσαρκία, τα προϋπάρχοντα νευρομυϊκά νοσήματα, τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και άλλους παράγοντες [66]. Σε μελέτη του Fan και συνεργατών βρέθηκε ότι η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ αποτέλεσε τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης IC-UAW καθ' όλη τη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης των ασθενών αυτών μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ [63]. Επιπλέον, αυξάνονται συνεχώς τα δεδομένα που δείχνουν πιθανές διαφορές στην αποκατάσταση μεταξύ των ασθενών με νευροπάθεια, έναντι εκείνων με μυοπάθεια. Σε σειρές περιπτώσεων έχει βρεθεί ότι η αποκατάσταση της μυοπάθειας είναι ταχύτερη, πληρέστερη και η πιθανότητα να επιφέρει σοβαρή, εμμένουσα αναπηρία είναι μικρότερη. Απεναντίας, η συνύπαρξη μυοπάθειας και πολυνευροπάθειας σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο δυσχεραίνει την αποκατάστασή τους, επιδεινώνοντας την πρόγνωση και έκβαση [67]. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι το 46% των ασθενών με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ για ≥ 7 ημέρες και τέθηκαν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για ≥ 3 ημέρες συνέχιζαν να εμφανίζουν άλλοτε άλλου βαθμού εμμένουσα συμπτωματολογία (μυϊκή αδυναμία, παραισθησίες, υπαισθησία, άλγος) έως και πέντε έτη μετά τη νοσηλεία τους [68]. Οι ίδιοι ασθενείς ανέφεραν ότι η κατάσταση αυτή είχε σοβαρή επίπτωση στην ποιότητα ζωής τους. Τέλος, η θνητότητα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ICU-AW κατά την αφύπνιση φάνηκε να επηρεάζεται ανάλογα με το εάν η

αδυναμία είχε βελτιωθεί έως την έξοδο από τη ΜΕΘ ή παρέμενε βαριά τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή [62].

Ειδικό μέρος

Σκοπός της μελέτης

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίκτητης απώλειας μυϊκής μάζας (PICU-AW) σε παιδιά με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύονται διασωληνωμένα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων, η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων με δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους και η ενδεχόμενη ανάδειξη παραγόντων που θα μπορούσαν να έχουν ικανή προγνωστική αξία.

Υλικό και μέθοδος

Διενεργήθηκε μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης με την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς (N=20) από 3 έως 15 ετών που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ Παίδων με κρίσιμη νόσο, ανεξαρτήτου αιτίας εισαγωγής. Απαραίτητη προϋπόθεση εισόδου στη μελέτη ήταν ο ασθενής να έχει διασωληνωθεί με πρόβλεψη ελάχιστης διάρκειας επεμβατικού μηχανικού αερισμού τουλάχιστον 3 ημερών. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με ιστορικό αναπηρίας, κινητικής δυσλειτουργίας, νευρομυϊκού νοσήματος ή βαρειάς χρόνιας συννοσηρότητας. Εξαιρέθηκαν, επίσης, οι ασθενείς με σοβαρό τραυματισμό αμφοτέρων των μηρών (αιμάτωμα, μυϊκές θλάσεις), ανάπτυξη οιδήματος στην περιοχή απεικόνισης π.χ. λόγω εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) ή άλλης αιτιολογίας. Αποσύρθηκαν, επίσης, από τη μελέτη οι ασθενείς που είχαν αρχικά συμπεριληφθεί και κατέληξαν.

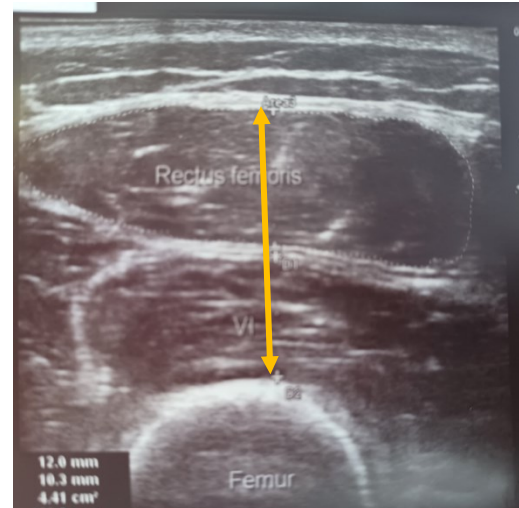
Για τη μέτρηση του πάχους (κάθετης διαμέτρου) του τετρακεφάλου μυός (ορθού μηριαίου και μέσου πλατέως μυός) των ασθενών της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ο υψίσυχνος γραμμικός ηχοβολέας του φορητού συστήματος υπερηχογραφικής απεικόνισης της Μονάδας μας στο πρόγραμμα «μυοσκελετική υπερηχοτομογραφία» (MyLabOmega CV, Esaote, Italy). Οι ασθενείς τοποθετούντο στις 30°. Η άρθρωση του γόνατος έπρεπε να είναι πλήρως χαλαρή και το κάτω άκρο σε τυπική ανατομική θέση (παράλληλα στον κεφαλουραίο σωματικό άξονα). Το σημείο της μέτρησης ορίστηκε στα τρία πέμπτα της απόστασης μεταξύ της άνω πρόσθιας λαγόνιας άκανθας και της μεσότητας του άνω επιγονατιδικού χεύλους (εικ.1). Το σημείο σημειωνόταν με ανεξίτηλο

μαρκαδόρο και ο ηχοβολέας τοποθετείτο κάθετα στον ανωτέρω άξονα, αποφεύγοντας τις γωνίες σε όλα τα επίπεδα, ώστε η μέτρηση να είναι όσο το δυνατό πιο αξιόπιστη.

Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Η λοξή σάρωση αποφεύχθηκε με την ανάλογη προσαρμογή της γωνίας του ηχοβολέα, ώστε να λαμβάνεται η βέλτιστη εικόνα της εν τω βάθει περιτονίας και της κεφαλής του μηριαίου οστού (εικ.2). Επίσης, κατεβλήθη προσπάθεια να ασκηθεί η λιγότερη δυνατή πίεση στον ηχοβολέα από τον διενεργούντα τη μέτρηση, ώστε να μη συμπιέζεται η υποκείμενη μυϊκή ομάδα και αλλοιώνεται το αποτέλεσμα. Για να ελαχιστοποιηθεί όσο γίνεται η διαφορά μεταξύ του πραγματικού και του μετρούμενου πάχους του εξετασθέντος μυός λόγω πίεσης ο μελετητής προέβαινε σε τρεις διαδοχικές μετρήσεις και κατέγραφε τη μεγαλύτερη εξ αυτών. Να τονισθεί ότι όλες οι μετρήσεις διενεργήθηκαν από τον ίδιο μελετητή. Η πρώτη μέτρηση διενεργείτο εντός του πρώτου 24ώρου από την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ παιδών και η επόμενη πριν την έξοδό του από αυτή.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, το φύλο, η ηλικία σε έτη, το βάρος σώματος (Kg) κατά την είσοδο στη μονάδα, η διάγνωση εισόδου, η διάρκεια νοσηλείας (LOS) σε ημέρες, η διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV) σε ημέρες και η βαρύτητα της κρίσιμης νόσου κατά την είσοδο με τον παιδιατρικό προγνωστικό δείκτη κινδύνου θανάτου PRISM III. Στις ημέρες μηχανικού αερισμού συμπεριλήφθηκαν μόνον εκείνες του επεμβατικού μηχανικού αερισμού, χωρίς τις ημέρες υποστήριξης με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (NIMV). Μετρήθηκαν, τέλος, το πάχος του τετρακέφαλου μυός (cm) εντός του πρώτου 24ωρου από την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ, το πάχος του πριν την έξοδο από τη ΜΕΘ (cm) και υπολογίστηκε η ελάττωση του πάχους σε απόλυτη τιμή (cm) και ως ποσοστό απώλειας επί της μέτρησης εισόδου.

PRISM III

Πρόκειται για προγνωστικό δείκτη βαρύτητας της νόσου και κινδύνου θανάτου. Υπολογίζεται κατά την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ. Για τον υπολογισμό του είναι απαραίτητη η καταγραφή δεκαεπτά παραμέτρων, όπως αυτές περιγράφονται στους παρακάτω πίνακες (πιν.2). Η τελική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών κάθε πίνακα και κυμαίνεται μεταξύ 0 και 75.

Πίνακας 2.

Table 3 Acid base and blood gas parameters [7]			Table 4 Chemistry tests [7]		
Acidosis	PH > 7.28	0	Glucose	< / = 200 mg/L	0
	TCO ₂ > 17 mEq/L			> 200 mg/dl	2
	PH 7.28 TCO ₂ 5-16.9	2	Serum potassium	< / = 6.9 mEq/L	0
PH	PH < 7 TCO ₂ < 5	6		> 6.9 mEq/L	3
	< 7.48	0	Creatinine	Infant < / = 0.9 mg/dl	0
	7.48-7.55	2		> 0.9 mg/dl	2
PCO ₂	> 7.55	3		Child < / = 0.9 mg/dl	0
	< 50 mmHg	0		> 0.9 mg/dl	2
	50-75 mmHg	1	Adolescent < / = 1.3 mg/dl	> 1.3 mg/dl	2
Total CO ₂	> 75	3		> 1.3 mg/dl	2
	< / = 34 mEq/L	0	BUN	< / = 14.9 mg/dl	0
PaO ₂	> 34 mEq/L	4		> 14.9 mg/dl	3
	> / = 50 mmHg	0			
	42-49.9	3			
	< 42	6			

Table 2 Cardiovascular and neurological vital signs [7]		
Systolic blood pressure	Infant > 65 mmHg	0
	45–65	3
	< 45	7
	Child > 75	0
	55–75	3
	< 55	7
	Adolescent > 85	0
	65–85	3
	< 65	7
Heart rate	Infant < 215beats/minute	0
	215–225	3
	> 225	4
	Child < 185	0
	185–205	3
	> 205	4
	Adolescent < 145	0
	145–155	3
Temperature	> 155	4
	< 33 degree Celsius	3
	33–40	0
Mental status	> 40	3
	Glasgow coma scale > / = 8	0
	Glasgow coma scale < 8	5
Pupillary response	Both reactive	0
	One reactive and fixed > 3 mm	7
	Both fixed > 3 mm	11

Table 5 Hematology tests [7]		
Total WBC count	> / = 3000	0
	< 3000	4
Platelet count	2lac/microliter	0
	1 lac–2lac	2
	50,000–99,999	4
PT and PTT	< 50,000	5
	PT (< 22 s) and PTT < / = 57 s	0
	PT > 22 and PTT > 57 s	3

Η βέλτιστη τιμή αποκοπής (cutoff) για τη βαρύτητα της κρίσιμης νόσου ορίστηκε στο 7 με ευαισθησία 95% και ειδικότητα 98%, ενώ για τον κίνδυνο θανάτου ορίστηκε στο 12 με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 91% [69]

Στατιστική επεξεργασία και ανάλυση

Περιγραφική ανάλυση

Στο δείγμα της μελέτης συμπεριελήφθησαν συνολικά 20 ασθενείς. Από αυτούς οι 11 (55.0%) ήταν θήλεις, ενώ οι 9 (45.0%) ήταν άρρενες, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί (πιν.3).

Πίνακας 3. Κατανομή φύλου ασθενών

		N	%
Φύλο	Θήλυ	11	55.0%
	Άρρεν	9	45.0%

Ο πίνακας 4 παρουσιάζει τα περιγραφικά στατιστικά της ηλικίας και του σωματικού βάρους των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Συγκεκριμένα, η ηλικία κυμάνθηκε από 3 έως 15 έτη, με μέση τιμή 9.85 έτη και τυπική απόκλιση 3.65. Αντίστοιχα, το σωματικό βάρος των ασθενών κυμάνθηκε από 12 έως 68 kg. Η μέση τιμή του βάρους ήταν 37.80 kg, ενώ η τυπική απόκλιση ήταν 16.93, γεγονός που υποδηλώνει σημαντική μεταβλητότητα στη σωματική διάπλαση των ασθενών του δείγματος.

Πίνακας 4. Περιγραφικά στατιστικά για την ηλικία και το σωματικό βάρος των ασθενών

	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ηλικία	3	15	9.85	3.65
Σωματικό βάρος	12	68	37.80	16.93

Ο πίνακας 5 παρουσιάζει την κατανομή των ασθενών ανάλογα με την αρχική διάγνωση κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ. Οι πιο συχνές διαγνώσεις ήταν η βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση ΚΕΚ (20.0%) και η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ΟΑΑ (15%), ενώ όλες οι υπόλοιπες διαγνώσεις καταγράφηκαν μεμονωμένα, αντανακλώντας την ετερογένεια του πληθυσμού της μελέτης όσον αφορά στην αιτία εισαγωγής. Οι υπόλοιπες διαγνώσεις περιλαμβάνουν νευρολογικές, σηπτικές, τραυματικές και ογκολογικές καταστάσεις.

Πίνακας 5. Κατανομή των ασθενών ανάλογα με την αρχική διάγνωση κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ

		N=20	%
Διάγνωση	Εγκεφαλική αιμορραγία	1	10.0%
	HUS – ONA	1	5.0%
	Βαρεία ΚΕΚ	4	20.0%
	Δηλητηρίαση – ΟΗΑ	1	5.0%
	ΔΚΟ	1	5.0%
	Εγκεφαλίτιδα	1	5.0%
	Status epilepticus	1	5.0%
	Κάκωση κοιλίας - Ρήξη εντέρου	1	5.0%
	Κώμα αγνώστου αιτιολογίας	1	5.0%
	ΟΑΑ	3	15.0%
	Όγκος κοιλίας - Χειρ/κή εξαίρεση	1	5.0%
	ΟΛΛ - Σηπτική καταπληξία	1	5.0%
	Σήψη	2	10.0%
	Πολυτραυματίας – Κώμα	1	5.0%

Ο πίνακας 6 παρουσιάζει τα περιγραφικά στατιστικά που αφορούν στη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Ειδικότερα, η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS) κυμάνθηκε από 5 έως 40 ημέρες, με μέση διάρκεια 14 ημέρες και τυπική απόκλιση 9.77. Επιπλέον, οι ασθενείς υποστηρίχθηκαν με μηχανικό αερισμό για διάστημα από 3 έως 32 ημέρες, με μέση τιμή 10 ημέρες και τυπική απόκλιση 8.34.

Πίνακας 6. Περιγραφικά στατιστικά για τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και τις ημέρες μηχανικού αερισμού

	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS)	5	40	14.05	9.77
Ημέρες μηχανικού αερισμού (MV)	3	32	10.05	8.34

Ο πίνακας 7 παρουσιάζει τις μετρήσεις του πάχους του τετρακεφάλου μύος εντός του πρώτου 24ώρου από την εισαγωγή και πριν την έξοδο από τη ΜΕΘ, καθώς και τις μεταβολές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Πίνακας 7. Περιγραφικά στατιστικά των μετρήσεων του πάχους του εξετασθέντος μύος και των μεταβολών του κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ

Descriptive Statistics					
	N	Min.	Max.	Mean	Std. Deviation
Πάχος μύος εντός του πρώτου 24ωρου από την εισαγωγή στη ΜΕΘ	20	,61	2,96	1,8740	,69045
Πάχος μύος κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ	20	,48	2,61	1,4360	,56984
Συνολική ελάττωση του πάχους του μύος σε cm	20	,13	1,44	,4355	,33211
Συνολική ελάττωση του πάχους του μύος σε %	20	9,38	49,15	23,4280	11,91963
Valid N (listwise)	20				

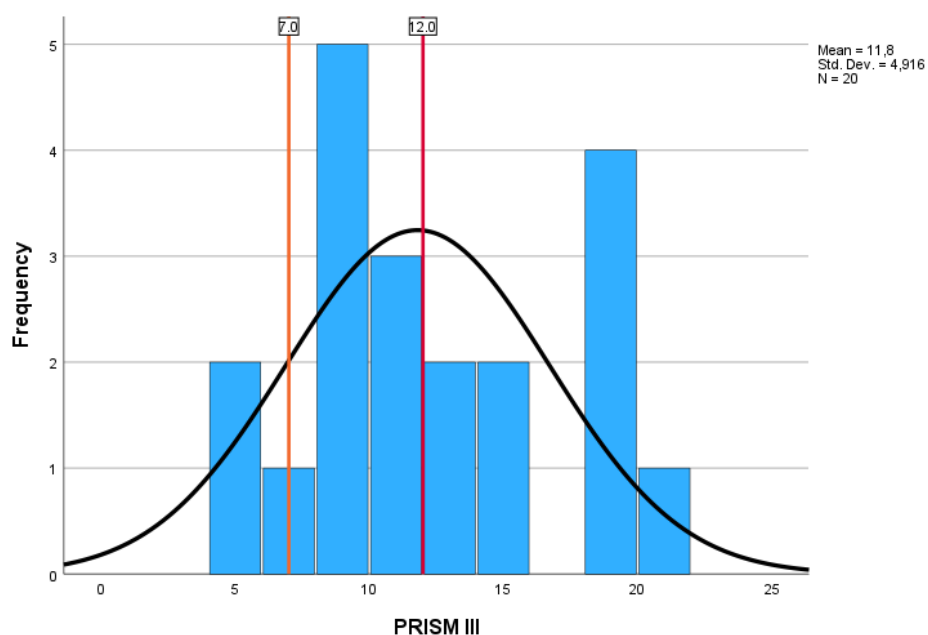
Ειδικότερα, η μέση τιμή του πάχους κατά την εισαγωγή ήταν 1.87 cm (SD = 0.69), μειούμενη σε 1.44 cm (SD = 0.57) κατά την έξοδο, υποδεικνύοντας απώλεια μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η μέση ελάττωση του πάχους του εξεταζόμενου μυός κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ ήταν 0.44 cm (SD = 0.33), με τιμές που κυμάνθηκαν από 0.13 cm έως 1.44 cm. Σε ποσοστιαία βάση, η ελάττωση κυμάνθηκε από 9,38% έως 49.15%, με μέσο όρο 23.43% (SD = 11.92).

Ο πίνακας 8 παρουσιάζει την κατανομή του δείκτη PRISM III, ο οποίος χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης βαρύτητας της νόσου και του κινδύνου θανάτου των παιδιατρικών ασθενών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ. Οι τιμές κυμάνθηκαν από 5 έως 21, με μέση τιμή 11.80 και τυπική απόκλιση 4.92.

Πίνακας 8. Περιγραφικά στατιστικά του προγνωστικού δείκτη βαρύτητας της νόσου και κινδύνου θανάτου (PRISM III) κατά την εισαγωγή

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
PRISM III	20	5	21	11,80	4,916
Valid N (listwise)	20				

Γράφημα 1. Κατανομή του PRISM III στο δείγμα



Επαγωγική ανάλυση

Αρχικά, ελέγχθηκαν με τεστ κανονικότητας Shapiro -Wilk η ηλικία ($p=0,425$) και το πάχος του εξεταζόμενου μυός ($p=0,253$) κατά την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ, καθώς και η μεταξύ τους συσχέτιση με τη μέθοδο Pearson (πίν. 9).

Πίνακας 9. Έλεγχος συσχέτισης του πάχους του εξετασθέντος μυός (cm) κατά την είσοδο στη ΜΕΘ και της ηλικίας (έτη) κατά την είσοδο

Correlation		
Πάχος του εξεταζόμενου μυός εντός του πρώτου 24ωρου από την είσοδο στη ΜΕΘ (cm)	Ηλικία	
	Pearson correlation	0,530
	Sig. (2-tailed)	0,016
	N	20

Στο δείγμα που εξετάσθηκε η ηλικία είχε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το πάχος του εξετασθέντος μυός κατά την είσοδο στη ΜΕΘ. Ακολούθως, ελέγχθηκαν με τεστ κανονικότητας Shapiro - Wilk το σωματικό βάρος ($p=0,492$) και το πάχος του εξετασθέντος μυός ($p=0,253$) κατά την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ καθώς και η μεταξύ τους συσχέτιση με τη μέθοδο Pearson (πίν. 10).

Πίνακας 10. Έλεγχος συσχέτισης του πάχους του εξετασθέντος μυός (cm) κατά την είσοδο στη ΜΕΘ και του σωματικού βάρους (Kg) κατά την είσοδο

Correlation		
Πάχος του εξετασθέντος μυός εντός του πρώτου 24ωρου από την είσοδο στη ΜΕΘ σε cm	Σωματικό βάρος σε Kg	
	Pearson correlation	0,909
	Sig. (2-tailed)	<0,001
	N	20

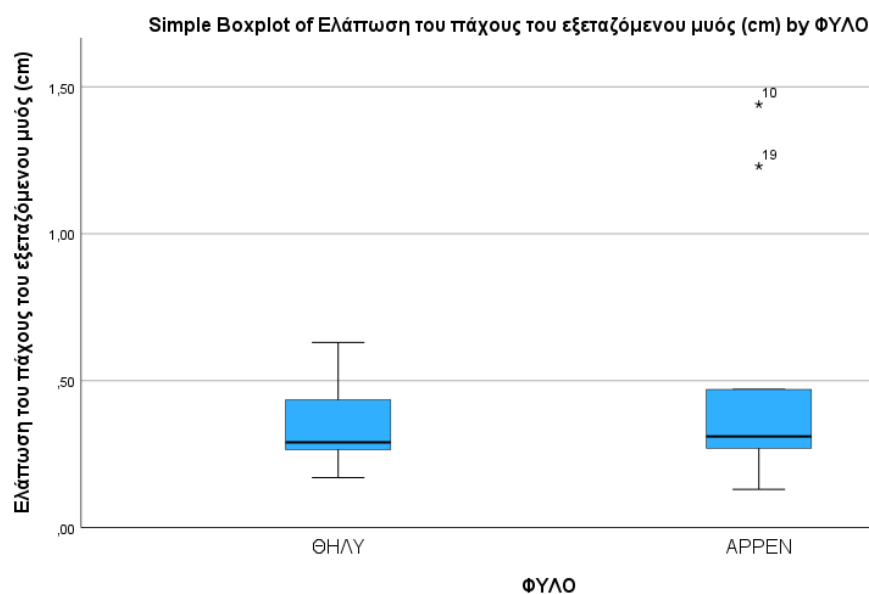
Στο δείγμα που εξετάσθηκε το σωματικό βάρος είχε ισχυρή θετική συσχέτιση με υψηλή στατιστική σημαντικότητα με το πάχος του εξεταζόμενου μυός κατά την είσοδο στη ΜΕΘ.

Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης της ελάττωσης του πάχους του εξετασθέντος μυός μεταξύ θηλέων και αρρένων ασθενών κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Συγκεκριμένα, οι αρρενες παρουσίασαν μεγαλύτερη απώλεια τόσο σε απόλυτες όσο και σε ποσοστιαίες τιμές (Mean = 0.53 cm και Mean = 27,05%) σε σύγκριση με τα θήλεα (Mean = 0.36 cm και Mean = 20,46%) αντίστοιχα (γραφ.2,3). Ωστόσο, οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ($t = -1.206$, $p = 0.244$ για την απόλυτη και $t = -1.248$, $p = 0.228$ για την ποσοστιαία ελάττωση). Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι στο παρόν δείγμα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του φύλου στην απώλεια μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

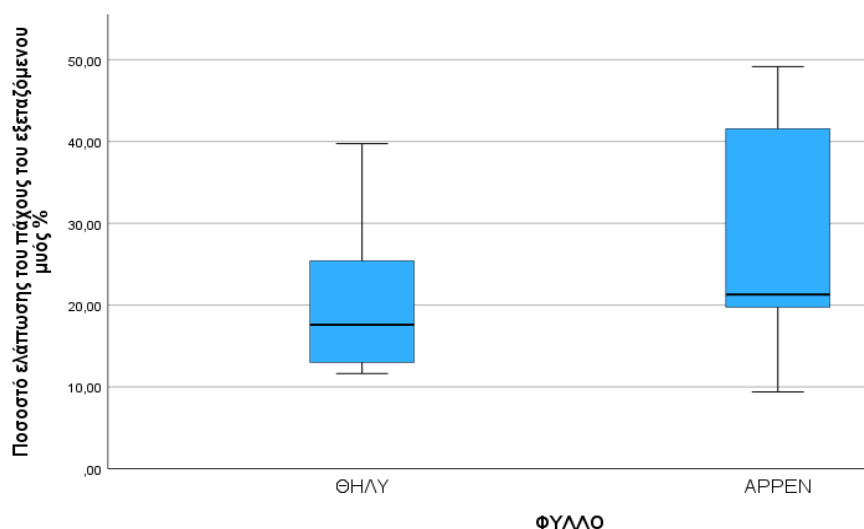
Πίνακας 11. Σύγκριση της ελάττωσης του πάχους του μυός (σε cm και %) μεταξύ των φύλων κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ

	Φύλο	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	t	p
Ελάττωση του πάχους του μυός σε cm	Θήλυ	11	.36	.14	-1.206	.244
	Άρρεν	9	.53	.47		
Ελάττωση του πάχους του μυός σε %	Θήλυ	11	20.46	8.84	-1.248	.228
	Άρρεν	9	27.05	14.59		

Γράφημα 2.



Γράφημα 3.



Ο πίνακας 12 παρουσιάζει τους συντελεστές συσχέτισης Pearson μεταξύ της ποσοστιαίας ελάττωσης του πάχους του εξετασθέντος μυός και επιλεγμένων δημογραφικών και κλινικών παραμέτρων κατά την έξοδο των ασθενών από τη ΜΕΘ.

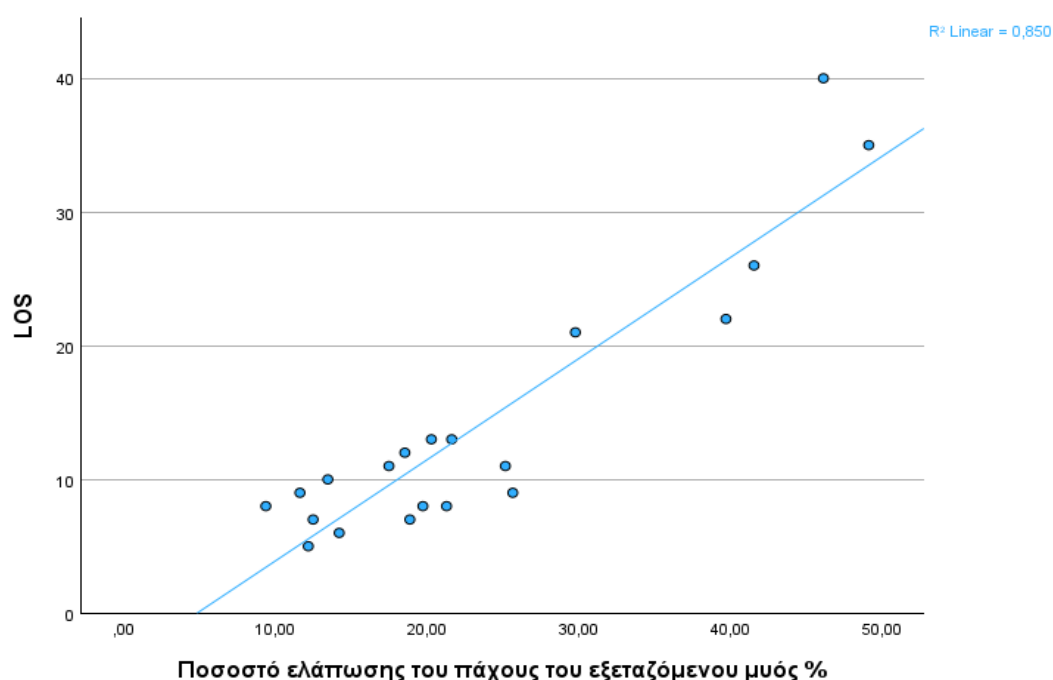
Πίνακας 12. Έλεγχος συσχέτισης (Pearson) της ποσοστιαίας ελάττωσης του πάχους του εξετασθέντος μυός με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

		Ελάττωση του πάχους του μυός σε %
PRISM III	Pearson Correlation	,552*
	Sig. (2-tailed)	,012
	N	20
ΗΛΙΚΙΑ	Pearson Correlation	,003
	Sig. (2-tailed)	,991
	N	20
LOS	Pearson Correlation	,922**
	Sig. (2-tailed)	<,001
	N	20
MV	Pearson Correlation	,919**
	Sig. (2-tailed)	<,001
	N	20
ΦΥΛΟ	Pearson Correlation	,282
	Sig. (2-tailed)	,228
	N	20

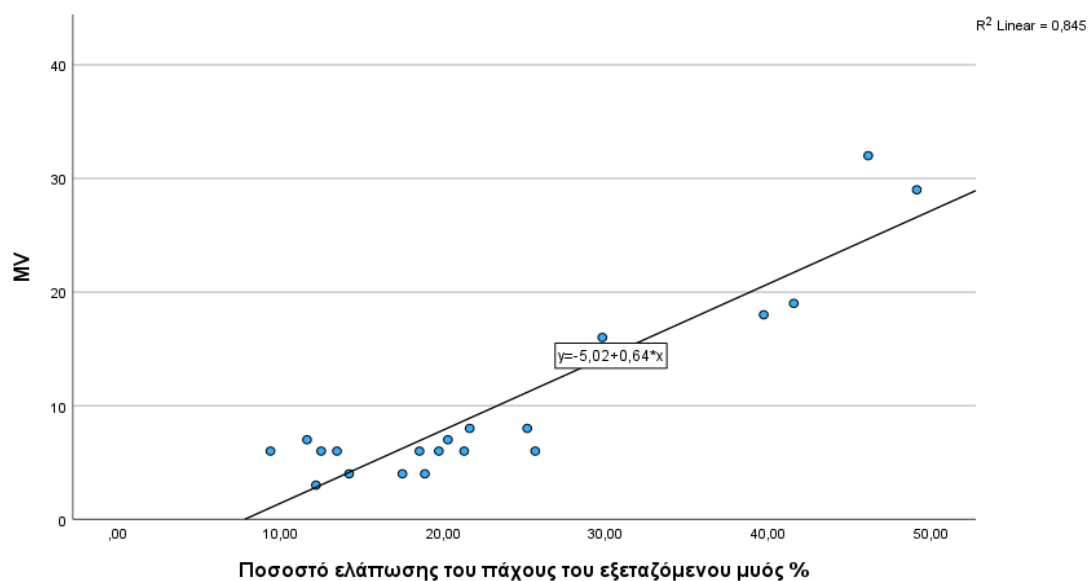
Αναφορικά με την ποσοστιαία ελάττωση του μυϊκού πάχους κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ (N=20) καταγράφηκαν ισχυρές και στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις τόσο με τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS) ($r = 0.922$, $p < 0.001$), όσο και με τις ημέρες μηχανικού αερισμού (MV) ($r = 0.919$, $p < 0.001$). Ο δείκτης PRISM III ($r = 0.552$) εμφάνισε θετική συσχέτιση (μικρότερη σε σχέση με τη διάρκεια νοσηλείας και μηχανικού αερισμού) με στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.012$). Η ηλικία και το φύλο, τέλος, δεν εμφάνισαν θετική συσχέτιση ούτε στατιστική σημαντικότητα με την απώλεια μυϊκής μάζας.

Οι σημαντικές συσχετίσεις απεικονίζονται και στα σχετικά γραφήματα (3-5), τα οποία αποτυπώνουν γραμμικά τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών.

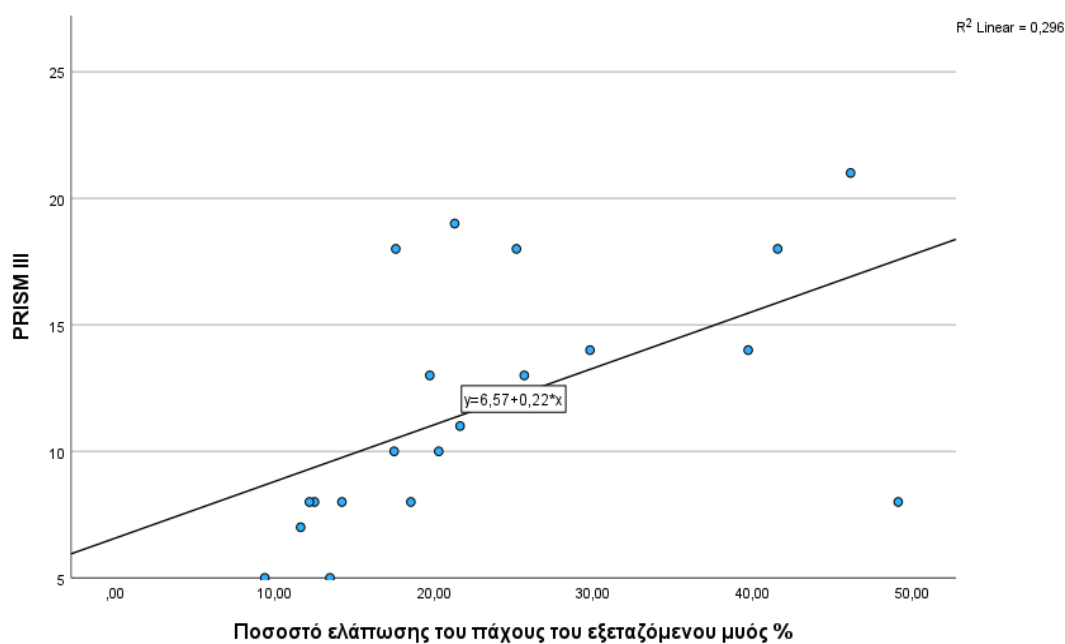
Γράφημα 4. Συσχέτιση LOS και ποσοστιαίας απώλειας μυϊκού πάχους κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ



Γράφημα 5. Συσχέτιση *MV* και ποσοστιαίας απώλειας μυϊκού πάχους κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ



Γράφημα 6. Συσχέτιση δείκτη PRISM III και ποσοστιαίας απώλειας μυϊκού πάχους κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ



Ο πίνακας 13 παρουσιάζει τα αποτελέσματα του ελέγχου συζευγμένων δειγμάτων (paired t-test) για τη σύγκριση του πάχους του εξετασθέντος μυός μεταξύ της εισαγωγής και της εξόδου των ασθενών από τη ΜΕΘ. Ειδικότερα, το συζευγμένο δείγμα περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς (N = 20) και επιβεβαιώνει σημαντική μείωση της μέσης τιμής διαμέτρου από 1.87 cm σε 1.44 cm κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ ($t = 5,84$, $p < 0.001$). Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η νοσηλεία σε ΜΕΘ σχετίζεται με μετρήσιμη και στατιστικά σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας.

Πίνακας 13. Έλεγχος συζευγμένων δειγμάτων (paired t-test) για τη μεταβολή του πάχους του εξετασθέντος μυός κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	t	p
Ζεύγος 1	Μέτρηση του πάχους του μυός εντός του πρώτου 24ώρου από την εισαγωγή (cm)	20	1.87	.69	5,84	<.001
	Μέτρηση του πάχους του μυός πριν την έξοδο του ασθενούς από τη ΜΕΘ (cm)	20	1.44	.57		

Paired Samples Correlations					
		N	Correlation	Significance	
				One-Sided p	Two-Sided p
Pair 1	1η μέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ & κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ	20	,879	<.001	<.001

Στη συνέχεια διενεργήθηκε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση με σκοπό να διερευνηθούν οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της απώλειας μυϊκής μάζας κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Ως εξαρτημένη μεταβλητή ορίστηκε η ποσοστιαία απώλεια μυϊκού πάχους, ενώ ως ανεξάρτητες μεταβλητές ορίστηκαν: η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS), οι ημέρες μηχανικού αερισμού (MV) και ο προγνωστικός δείκτης βαρύτητας της νόσου και κινδύνου θανάτου PRISM III.

Το προσαρμοσμένο μοντέλο εμφάνισε υψηλή προγνωστική ικανότητα, με $R^2 = 0.901$ και $\text{Adjusted } R^2 = 0.866$, γεγονός που υποδηλώνει ότι το 86,6% της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής εξηγείται από τους παραπάνω παράγοντες (πιν.14).

Πίνακας 14.

Model Summary									
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	R Square Change	Change Statistics			
1	,949 ^a	,901	,866	4,37644	,901	25,526	5	14	<,001

a. Predictors: (Constant), SEX, PRISM III, ΗΛΙΚΙΑ, LOS, MV

Η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) κατέδειξε ότι το συνολικό μοντέλο είναι στατιστικά σημαντικό ($F=25.526$, $p<0.001$). Δηλαδή, το σύνολο των εξαρτημένων μεταβλητών εξηγεί σημαντικό μέρος της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής (πιν.15)

Πίνακας 15.

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2444,526	5	488,905	25,526	<,001 ^b
	Residual	268,145	14	19,153		
	Total	2712,671	19			

a. Dependent Variable: Ποσοστό ελάττωσης του πάχους του εξεταζόμενου μυός %
b. Predictors: (Constant), SEX, PRISM III, ΗΛΙΚΙΑ, LOS, MV

Παρατηρούμε κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ότι οι μεταβλητές LOS (zero-order 0,924) και MV (zero-order 0,921) εμφανίζουν ισχυρή θετική συσχέτιση με την εξαρτημένη μεταβλητή της ποσοστιαίας ελάττωσης του μυϊκού πάχους κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, επιβεβαιώνοντας την εκτίμηση του ελέγχου συσχέτισης με τα Pearson's tests.

Πίνακας 16. Συντελεστές πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της ποσοστιαίας απώλειας μυϊκού πάχους κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ

Coefficients ^a										
Model		Unstandardized Coefficients	Std. Error	Standardized Coefficients	t	Sig.	Zero-order	Partial	Part	Collinearity Statistics
1	(Constant)	4,362	4,547		,959	,354				
	LOS	,591	,618	,484	,957	,355	,924	,248	,080	,028
	MV	,529	,728	,369	,726	,480	,921	,191	,061	,027
	PRISM III	,532	,226	,219	2,356	,034	,544	,533	,198	,818
	H/AIKIA	-,074	,298	-,023	-,249	,807	,003	-,066	-,021	,855
	SEX	-,369	2,158	-,016	-,171	,867	,286	-,046	-,014	,831

a. Dependent Variable: Ποσοστό ελάττωσης του εξεταζόμενου μύος %

Η μεταβλητή PRISM III εμφανίζει, επίσης, θετική συσχέτιση ασθενέστερη όμως των δύο προηγούμενων (zero-order 0,544). Η ηλικία και το φύλο δεν φαίνεται να συσχετίζονται με την απώλεια μυϊκής μάζας κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ (πιν.16).

Συνεχίζοντας την ερμηνεία των αποτελεσμάτων (πιν.12) παρατηρούμε μεγάλη μείωση της μερικής συσχέτισης (partial correlation) των ανεξάρτητων μεταβλητών LOS και MV με την εξαρτημένη (0,248 και 0.191 αντίστοιχα). Ομοίως, παρατηρούμε μεγάλη μείωση της μοναδικής συνεισφοράς της κάθε ανεξάρτητης στην εξαρτημένη (part correlation) (0,080 και 0,061 αντίστοιχα). Αναφορικά με τον δείκτη PRISM III δεν παρατηρούμε μείωση της μερικής συσχέτισης (zero-order 0,544 και partial correlation 0,533) που σημαίνει ότι η συσχέτιση του εν λόγω δείκτη με την εξαρτημένη μεταβλητή παραμένει αρκετά ισχυρή και σταθερή και συνεπώς φαίνεται να έχει πιο «ανεξάρτητη» συμβολή.

Τα παραπάνω αποτελέσματα αποδίδονται στην **πολύ μεγάλη συγγραμμικότητα** μεταξύ της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS) (VF=36,1) και της διάρκειας επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV) (VF=36,5). Οι συγκεκριμένες μεταβλητές επικαλύπτονται σχεδόν πλήρως και το μοντέλο αδυνατεί να εκτιμήσει την ανεξάρτητη συμβολή της καθεμιάς ξεχωριστά, με αποτέλεσμα να μειώνονται σημαντικά τα partial και part correlations. Αυτό εξηγείται, άλλωστε, από το γεγονός ότι η συνολική διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τη διάρκεια μηχανισμού αερισμού του ασθενούς.

Για να αντιμετωπισθεί το πρόβλημα της μεγάλης συγγραμμικότητας και της αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των δύο μεταβλητών LOS και MV διενεργήθηκε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση για κάθε μία χωριστά και ακολούθησε σύγκριση των μεταξύ τους αποτελεσμάτων.

1) Με ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη PRISM III και τη διάρκεια νοσηλείας LOS και εξαρτημένη μεταβλητή το ποσοστό ελάττωσης του πάχους του εξετασθέντος μυός κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Εξαιρέθηκε η διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού MV.

Πίνακας 17.

Model Summary									
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	R Square Change	Change Statistics			
						F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,947 ^a	,897	,870	4,30699	,897	32,809	4	15	<,001

a. Predictors: (Constant), SEX, PRISM III, ΗΛΙΚΙΑ, LOS

Το προσαρμοσμένο μοντέλο εμφάνισε υψηλή προγνωστική ικανότητα, με $R^2 = 0.897$ και Adjusted $R^2 = 0.87$, γεγονός που υποδηλώνει ότι το 87% της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής εξηγείται από τους παραπάνω παράγοντες (πιν. 17).

Πίνακας 18.

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2434,418	4	608,605	32,809	<,001 ^b
	Residual	278,253	15	18,550		
	Total	2712,671	19			

a. Dependent Variable: Ποσοστό ελάττωσης του πάχους του εξεταζόμενου μυός %

b. Predictors: (Constant), SEX, PRISM III, ΗΛΙΚΙΑ, LOS

Η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) κατέδειξε ότι το συνολικό μοντέλο είναι στατιστικά σημαντικό ($F=32,809$, $p<0.001$). Δηλαδή το σύνολο των εξαρτημένων μεταβλητών εξηγεί σημαντικό μέρος της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής (πιν.18).

Πίνακας 19.

Coefficients ^a											
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations			Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part	Tolerance	VIF
1	(Constant)	2,902	4,014		,723	,481					
	LOS	1,032	,114	,844	9,022	<,001	,924	,919	,746	,781	1,281
	PRISM III	,543	,222	,223	2,449	,027	,544	,534	,203	,822	1,217
	ΗΛΙΚΙΑ	-,030	,287	-,009	-,103	,919	,003	-,027	-,009	,893	1,120
	SEX	-,356	2,124	-,015	-,168	,869	,286	-,043	-,014	,831	1,204

a. Dependent Variable: Ποσοστό ελάττωσης του πάχους του εξεταζόμενου μυός %

Μετά τη διόρθωση της πολύ μεγάλης συγγραμμικότητας μεταξύ των δύο αλληλοεπικαλυπτόμενων ανεξάρτητων μεταβλητών LOS και MV με την εξαίρεση μίας εξ αυτών από τον έλεγχο, εν προκειμένω της διάρκειας του μηχανικού αερισμού MV, διενεργήθηκε εκ νέου πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση. Παρατηρήθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS) με την απώλεια μυϊκής μάζας (zero-order 0,924, μερική συσχέτιση 0,919 και μοναδική συνεισφορά 0,746). Ειδικότερα, για κάθε επιπλέον ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ το ποσοστό ελάττωσης του πάχους του εξεταζόμενου μυός αυξήθηκε κατά 1,03%. Συμπερασματικά, η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS) εμφάνισε εξαιρετική προβλεπτική ικανότητα με υψηλή στατιστική σημαντικότητα ($t=9,022$ και $p<0,01$) (πιν.19).

Αναφορικά με τον δείκτη PRISM III κάθε επιπλέον μονάδα σχετίστηκε με ελάττωση του πάχους του εξετασθέντος μυός κατά 0,54%. Η επίδρασή του στην εξαρτημένη μεταβλητή χαρακτηρίστηκε μέτρια ($Beta=0,223$), το ίδιο και η μερική συσχέτιση ($partial=0,534$). Η μοναδική του συμβολή ήταν μικρότερη του LOS, αλλά υπαρκτή. Συμπερασματικά, ο PRISM III είναι ανεξάρτητος και στατιστικά σημαντικός ($p=0,027$) προβλεπτικός παράγοντας, αν και λιγότερο ισχυρός από τον LOS (πιν.19). Η ηλικία και το φύλο δεν αποτέλεσαν προβλεπτικούς παράγοντες στο συγκεκριμένο δείγμα.

2) Με ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη PRISM III και τη διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού MV και εξαρτημένη μεταβλητή το ποσοστό ελάττωσης του πάχους του εξεταζόμενου μυός κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Εξαιρέθηκε η διάρκεια νοσηλείας LOS.

Πίνακας 20.

Model Summary									
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,946 ^a	,895	,867	4,36403	,895	31,859	4	15	<,001

a. Predictors: (Constant), MV, ΗΛΙΚΙΑ, SEX, PRISM III

Το προσαρμοσμένο μοντέλο εμφάνισε υψηλή προγνωστική ικανότητα, με $R^2 = 0.895$ και Adjusted $R^2 = 0.867$, γεγονός που υποδηλώνει ότι το 86,7% της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής εξηγείται από τους παραπάνω παράγοντες (πιν.20).

Πίνακας 21.

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2427,001	4	606,750	31,859	<,001 ^b
	Residual	285,671	15	19,045		
	Total	2712,671	19			

a. Dependent Variable: Ποσοστό ελάττωσης του εξεταζόμενου μυός %
b. Predictors: (Constant), MV, ΗΛΙΚΙΑ, SEX, PRISM III

Η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) κατέδειξε ότι το συνολικό μοντέλο είναι στατιστικά σημαντικό ($F=31,859$, $p<0.001$). Δηλαδή το σύνολο των εξαρτημένων μεταβλητών εξηγεί σημαντικό μέρος της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής (πιν. 21).

Πίνακας 22.

Coefficients ^a										
Model		Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	t	Sig.	Zero-order	Partial	Part	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta						Tolerance	VIF
1	(Constant)	6,303	4,057	1,554	,141					
	PRISM III	,532	,225	,219	2,364	,032	,544	,521	,198	,818
	ΗΛΙΚΙΑ	-,129	,291	-,040	-,444	,663	,003	-,114	-,037	,889
	SEX	-,282	2,150	-,012	-,131	,897	,286	-,034	-,011	,832
	MV	1,212	,136	,846	8,882	<,001	,921	,917	,744	,774

a. Dependent Variable: Ποσοστό ελάττωσης του πάχους του εξεταζόμενου μυός %

Μετά τη διόρθωση της πολύ μεγάλης συγγραμικότητας μεταξύ των δύο αλληλοεπικαλυπτόμενων ανεξάρτητων μεταβλητών LOS και MV με την εξαίρεση μίας εξ αυτών από τον έλεγχο, εν προκειμένω της διάρκειας νοσηλείας LOS, διενεργήθηκε εκ νέου πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση. Παρατηρήθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση της διάρκειας του επεμβατικού μηχανικού αερισμού MV με την απώλεια μυϊκής μάζας (zero-order 0,921, μερική συσχέτιση 0,917 και μοναδική συνεισφορά 0,744). Ειδικότερα, για κάθε επιπλέον ημέρα επεμβατικού μηχανικού αερισμού στη ΜΕΘ το ποσοστό ελάττωσης του εξεταζόμενου μυός αυξήθηκε κατά 1,21%. Συμπερασματικά, η διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV) εμφάνισε εξαιρετική προβλεπτική ικανότητα με υψηλή στατιστική σημαντικότητα ($t=8,882$ και $p<0,01$).

Αναφορικά με τον δείκτη PRISM III κάθε επιπλέον μονάδα συσχετίστηκε με ελάττωση του πάχους του εξετασθέντος μυός κατά 0,53%. Η επίδρασή του στην εξαρτημένη μεταβλητή χαρακτηρίστηκε μέτρια ($Beta=0,219$), το ίδιο και η μερική συσχέτιση ($partial=0,521$). Η μοναδική του συμβολή ήταν μικρότερη του MV αλλά υπαρκτή. Συμπερασματικά, ο PRISM III αποτέλεσε ανεξάρτητο και στατιστικά σημαντικό ($p=0,032$) προβλεπτικό παράγοντα, αν και λιγότερο ισχυρός από τον MV. Η ηλικία και το φύλο δεν αποτέλεσαν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες στο συγκεκριμένο δείγμα.

Παρότι οι δύο μεταβλητές (MV και LOS) εμφανίζουν ισχυρή και ανεξάρτητη προβλεπτική ισχύ, η LOS φαίνεται να υπερτερεί ελαφρώς του MV καθώς καταγράφει υψηλότερες τιμές σε όλους σχεδόν τους δείκτες συσχέτισης και στατιστικής σημαντικότητας. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρότι ο unstandardized Beta ήταν ελαφρώς υψηλότερος για το MV, η διαφορά αυτή αντανακλά κυρίως την κλίμακα μέτρησης της μεταβλητής και δεν επιτρέπει άμεση σύγκριση με τη LOS. Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση της σχετικής ισχύος των προβλεπτικών παραγόντων βασίσθηκε στους standardized δείκτες και στις παραμέτρους συσχέτισης. Με βάση τα αποτελέσματα (πίν.23), η LOS αναδείχθηκε οριακά ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας σε σχέση με τον MV, παρότι και οι δύο εμφανίζουν εξαιρετικά υψηλή προβλεπτική ικανότητα. Επομένως, η διάρκεια νοσηλείας LOS μπορεί να θεωρηθεί ως ο ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας, αν και **οριακά**.

Πίνακας 23.

	LOS		MV
Adjusted R ²	0,870	>	0,867
Standartised beta	0,844	<	0,846
r (zero-order)	0,924	>	0,921
Partial r	0,919	>	0,917
Part r	0.746	>	0,744
t	9,022	>	8,882
p	p<0,01	=	p<0,01

Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος χρησιμοποιήθηκαν απόλυτες συχνότητες (N) και ποσοστά (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές, ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές (όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος, η διάρκεια νοσηλείας, οι ημέρες μηχανικού αερισμού, οι μετρήσεις πάχους του μυός και ο δείκτης PRISM III) υπολογίστηκαν η ελάχιστη και μέγιστη τιμή, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Η σύγκριση της μέσης απώλειας μυϊκής μάζας και των μετρήσεων του πάχους του μυός μεταξύ των δύο φύλων πραγματοποιήθηκε με t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Για τη διερεύνηση της μεταβολής του πάχους του εξετασθέντος μυός μεταξύ δύο χρονικών σημείων (εισαγωγή – έξοδος) εφαρμόστηκε t-test για συζευγμένα δείγματα (paired t-test). Η συσχέτιση ποσοτικών μεταβλητών (όπως ηλικία, PRISM III, LOS, MV) με την ποσοστιαία ελάττωση του πάχους του εξετασθέντος μυός εξετάστηκε με τον συντελεστή συσχέτισης Pearson. Η προβλεπτική ικανότητα πολλών παραγόντων (δημογραφικών και κλινικών) ως προς την απώλεια μυϊκής μάζας διερευνήθηκε μέσω πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics v29.0.

Συζήτηση

Ασθενείς με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύθηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και επιβίωσαν εμφάνισαν λειτουργική αναπηρία, η οποία σε πολλές περιπτώσεις παρέμεινε για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η βαρύτητα της νόσου, η μακρά διάρκεια νοσηλείας, η παρατεταμένη ακινησία, ο μηχανικός αερισμός, οι θεραπείες κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές ενέργειες και η υποκείμενη συννοσηρότητα οδηγούν στην ανάπτυξη του συνδρόμου της επίκτητης μυϊκής αδυναμίας της ΜΕΘ (ICU-AW). Η επίκτητη μυϊκή αδυναμία οδηγεί με τη σειρά της σε δυσχερέστερο και καθυστερημένο απογαλακτισμό του ασθενούς από τον αναπνευστήρα, σε παράταση της διάρκειας νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα. Η παρουσία της συγκεκριμένης κατάστασης για μήνες ή χρόνια παγιώνει τη λειτουργική αναπηρία, επιβαρύνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς και αποτελεί δευτεροπαθές αίτιο σαρκοπενίας [1,4,6,7,8].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίκτητης απώλειας μυϊκής μάζας (PICU-AW) σε παιδιά με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύονται διασωληνωμένα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων, η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων με δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους και η ενδεχόμενη ανάδειξη παραγόντων που θα μπορούσαν να έχουν ικανή προγνωστική αξία.

Ο ρόλος και η αξιοπιστία των υπερήχων στη διάγνωση της PICU-AW

Κατά τα πρώιμα στάδια της κρίσιμης νόσου σημαντικός αριθμός ασθενών τελεί σε βαθιά καταστολή και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Για τον λόγο αυτό η διάγνωση της PICU-AW μπορεί να καθυστερήσει [70]. Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την εφαρμογή μίας ευρέως χρησιμοποιούμενης και εύκολα διαθέσιμης διαγνωστικής μεθόδου, που δύναται να αναγνωρίσει τους ασθενείς με σοβαρό κίνδυνο να αναπτύξουν PICU-AW. Η υπερηχοτομογραφία αποτελεί απλή, φθηνή και μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδο, που παρέχει πληροφορίες τόσο για τη μυϊκή μάζα όσο και για τη δομή της εξεταζόμενης μυϊκής ομάδας [43,44,45]. Σε σχέση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους έχει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως την απουσία ακτινοβολίας και τη δυνατότητα να διενεργείται παρά την κλίνη του ασθενούς, χωρίς

να απαιτείται η μετακίνησή του. Διευκολύνει, επίσης, τους επανελέγχους και τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Ο τετρακέφαλος μυς, που αποτελείται από 1) τον ορθό μηριαίο μυ, 2) τον έσω πλατύ μυ, 3) τον μέσο πλατύ μυ και τον έξω πλατύ μυ, συνιστά μία πολύ δραστήρια μυϊκή ομάδα, ιδιαίτερα σημαντική για τη φυσική μας δραστηριότητα. Ως αποτέλεσμα, είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε ατροφία κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νόσου, σε σχέση με άλλες μυϊκές ομάδες. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια μυϊκής μάζας σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ μπορεί να παρακολουθηθεί υπερηχογραφικά, μέσω μετρήσεων του μυϊκού πάχους της συγκεκριμένης μυϊκής ομάδας [46]. Ο Baldwin δημοσίευσε δύο μεθοδολογικές μελέτες παρατήρησης, που αξιολόγησαν την αξιοπιστία και επιβεβαίωσαν την εγκυρότητα της υπερηχογραφικής μεθόδου μέτρησης του γραμμικού βάθους των μυών στο μέσο του βραχίονα, στο μέσο του αντιβραχίου και στο μέσο του μηρού ως μεθόδου παρακολούθησης και καταγραφής της απώλειας μυϊκής μάζας [71]. Αναφορικά με τη μέτρηση του πάχους των μυών, ο Gruther παρουσίασε σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μέσου γραμμικού βάθους του πρόσθιου μηρού συντελεστή μεταβλητότητας 0,25%, χωρίς να αξιολογηθεί η ενδο- και διαβαθμολογητική αξιοπιστία [72]. Πιο πρόσφατα, ο Hadda [73] ανακοίνωσε εξαιρετική αξιοπιστία τόσο ενδο-παρατηρητική ($> 0,997$) όσο και δια-παρατηρητική (0,963) μεταξύ πέντε αξιολογητών, που μέτρησαν το πάχος των μυών του βραχίονα. Σε μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους χρησιμοποιήθηκε η υπερηχοτομογραφία για τη μέτρηση του μυϊκού πάχους σε διατομές συγκεκριμένων περιοχών, της ηχογένειας, του μήκους των μυϊκών ινών και της γωνίας πτέρωσης (της γωνίας που σχηματίζεται μεταξύ του επιμήκους άξονα ενός μυός και των μυϊκών του ινών) και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για μία έγκυρη και αξιόπιστη μέθοδο απεικόνισης των αλλοιώσεων της σαρκοπενίας [47]. Στη μελέτη του Kay φάνηκε ότι η υπερηχοτομογραφική μέτρηση του μυϊκού πάχους της συγκεκριμένης μυϊκής ομάδας αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο αποτύπωσης της απώλειας μυϊκής μάζας στα παιδιά με κρίσιμη νόσο [74].

Μελέτες συσχέτισης της νοσηλείας σε ΜΕΘ και της απώλειας μυϊκής μάζας

Σε μελέτη παρακολούθησης ασθενών με τραύμα στη ΜΕΘ μέσω καταγραφής της επιφάνειας Εγκάρσιας Διατομής (CSA) και της διαμέτρου συγκεκριμένης μυϊκής ομάδας για τρεις εβδομάδες φάνηκε ότι το 100% αυτών παρουσίασε σοβαρή απώλεια

μυϊκής μάζας. Περίπου το 45% της μυϊκής μάζας του ορθού μηριαίου μυός χάθηκε μέχρι την 20η ημέρα, ταυτόχρονα με προοδευτική αύξηση της ηχογένειας [75]. Ο Palakshappa περιέγραψε τη συσχέτιση μεταξύ της CSA και της ελάττωσης του πάχους του ορθού μηριαίου με τη λειτουργικότητα και τη μυϊκή ισχύ 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ σε 29 ασθενείς με σήψη. Οι συγγραφείς κατέγραψαν ελάττωση της CSA και του πάχους του ορθού μηριαίου μυός (23,2% και 17,9% αντίστοιχα) και μέτρια συσχέτιση με τη μυϊκή ισχύ την έβδομη ημέρα [76]. Σε άλλη μελέτη που διεξήχθη σε διασωληνωμένα παιδιά με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής καταγράφηκε ελάττωση του πάχους του τετρακέφαλου μυός κατά 13% [74,77]. Το πάχος των μυών ως μέτρο μυϊκής απώλειας συγκρίθηκε μεταξύ παχύσαρκων, υπέρβαρων και ασθενών με φυσιολογικό βάρος. Η ελάττωση του πάχους των μυών μεταξύ των ομάδων ήταν συγκρίσιμη και δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές [78]. Το εύρημα αυτό υποστηρίζει ότι το σωματικό βάρος δεν επηρεάζει την απώλεια μυϊκής μάζας κατά την κρίσιμη νόσο. Επιπλέον, σε προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε παιδιά με κρίσιμη νόσο η μυοπάθεια της Μονάδας παρατηρήθηκε κλινικά εντός ευρέος χρονικού διαστήματος από 4 έως 26 ημερών και το 86% των συγκεκριμένων παιδιών παρέμειναν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό για >5 ημέρες [79]. Η ICU-AW, τέλος, σχετίζεται με αύξηση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και της διάρκειας νοσηλείας στη Μονάδα και συνολικά στο νοσοκομείο. Φαίνεται, επίσης, ότι σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας τόσο εντός της Μονάδας όσο και μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο [65,80,81,82].

Μελέτες έκβασης και πρόγνωσης των ασθενών με κρίσιμη νόσο που ανέπτυξαν PICU-AW

Η μέτρηση του πάχους του ορθού μηριαίου μυός, που πραγματοποιήθηκε με τη χρήση υπερήχου σε 102 ασθενείς χειρουργικής ΜΕΘ, αποδείχθηκε σημαντικά προγνωστική ως προς την έκβαση, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας νοσηλείας και της θνητότητας [83]. Μελέτες που διεξήχθησαν σε ΜΕΘ ενηλίκων έδειξαν ότι η ελάττωση του πάχους του ορθού μηριαίου μυός κατά >10% συσχετίστηκε με επιμήκυνση της διάρκειας μηχανικού αερισμού και νοσηλείας καθώς και με συχνότερη εμφάνιση αδυναμίας και λειτουργικού περιορισμού κατά την περίοδο της μετακριτικής φροντίδας και αποκατάστασης [58,70]. Στη βιβλιογραφία - που αφορά κυρίως σε ενήλικους ασθενείς, ελάττωση κατά 20% του πάχους των μυών, 10% της CSA, 5% της

γωνία πτέρωσης και αύξηση της ηχογένειας κατά τουλάχιστον 8% [84] προτείνονται ως αποδεκτοί δείκτες ICUAW, ακόμη και αν η τεχνική δεν έχει πλήρως τυποποιηθεί και δεν έχει ακόμη καθοριστεί σαφές κατώτερο όριο [84,85]. Σε μελέτη του Fan και συνεργατών βρέθηκε ότι η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ αποτέλεσε τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης ICU-AW καθ' όλη τη διάρκεια της διетуός παρακολούθησης των ασθενών αυτών μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ [63]. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι το 73% των ασθενών που ανέπτυξαν σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας στον τετρακέφαλο μυ 7 ημέρες μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ συνέχιζαν να παρουσιάζουν κάποιου βαθμού μυϊκή ατροφία και μετά από έξι μήνες. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι το 79% των ασθενών με κρίσιμη νόσο ανέπτυξαν σοβαρή μυοπάθεια και το 36% ανέπτυξαν σοβαρή νευροπάθεια κατά την πρώιμη περίοδο. Έξι μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ στο 38% των προαναφερόμενων ασθενών παρέμενε κάποιου βαθμού μυοπάθεια, ενώ μόλις ένας στους οκτώ παρουσίαζε κάποιου βαθμού νευροπάθεια [86]

Παρούσα μελέτη

Η παρούσα μελέτη είναι από τις λίγες στη βιβλιογραφία που διεξήχθη σε παιδιά με κρίσιμη νόσο, που νοσηλεύονται διασωληνωμένα σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων και σκοπός της είναι η αξιολόγηση της επίκτητης απώλειας μυϊκής μάζας (PICU-AW), η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων με δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους και η ενδεχόμενη ανάδειξη παραγόντων που θα μπορούσαν να έχουν ικανή προγνωστική αξία. Συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς (N=20) από 3 έως 15 ετών που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ Παίδων με κρίσιμη νόσο, ανεξαρτήτου αιτίας εισαγωγής, σε διάστημα ενός έτους. Απαραίτητη προϋπόθεση εισόδου στη μελέτη ήταν ο ασθενής να έχει διασωληνωθεί με πρόβλεψη ελάχιστης διάρκειας επεμβατικού μηχανικού αερισμού τουλάχιστο 3 ημερών. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, φύλο, ηλικία σε έτη, βάρος σώματος (Kg) κατά την είσοδο στη μονάδα, η διάγνωση εισόδου, η διάρκεια νοσηλείας (LOS) σε ημέρες, η διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV) σε ημέρες και η βαρύτητα της κρίσιμης νόσου κατά την είσοδο με τον παιδιατρικό προγνωστικό δείκτη κινδύνου θανάτου PRISM III. Στις ημέρες μηχανικού αερισμού συμπεριλήφθηκαν μόνον εκείνες του επεμβατικού μηχανικού αερισμού, χωρίς τις ημέρες υποστήριξης με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (NIMV). Μετρήθηκαν, τέλος, το πάχος του τετρακέφαλου μυός (ορθού μηριαίου και μέσου

πλατέως μυός σε cm) εντός του πρώτου 24ωρου από την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ, το πάχος του πριν την έξοδο από τη ΜΕΘ (cm) και υπολογίστηκε η ελάττωση του πάχους ως απόλυτη τιμή (cm) και ως ποσοστό επί της μέτρησης εισόδου.

Στη μελέτη μας φάνηκε ότι η νοσηλεία στη ΜΕΘ Παίδων σχετίζεται με μετρήσιμη και στατιστικά σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας, συμφωνώντας με τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές. Ειδικότερα, η μέση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών του δείγματος ήταν 14 ημέρες και η ελάττωση του πάχους του τετρακεφάλου μυός ήταν 23.43% κατά μέσο όρο (SD=11.92), ενώ ο έλεγχος συζευγμένου δείγματος επιβεβαίωσε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής διαμέτρου από 1.87 cm σε 1.44 cm κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ ($t = 5,84$, $p < 0.001$).

Παρότι, οι άρρενες παρουσίασαν μεγαλύτερη ελάττωση του πάχους του εξετασθέντος μυός τόσο σε απόλυτες όσο και σε ποσοστιαίες τιμές (Mean=0.53 cm και Mean= 27,05%) σε σύγκριση με τα θήλεα (Mean=0.36 cm και Mean = 20,46% αντίστοιχα), εντούτοις οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ($t = -1.206$, $p=0.244$ για την απόλυτη και $t = -1.248$, $p=0.228$ για την ποσοστιαία ελάττωση). Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι στο παρόν δείγμα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του φύλου στην απώλεια μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Ομοίως, η ηλικία δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερη απώλεια μυϊκής μάζας και η επίδρασή της δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,991$). Να σημειωθεί ότι στο δείγμα μας ελέγχθηκε η κανονικότητα της ηλικίας (test Shapiro-Wilk), καθώς και η συσχέτισή της με το πάχος του εξετασθέντος μυός κατά την είσοδο.

Η διάρκεια νοσηλείας (LOS) και η διάρκεια του επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV) εμφάνισαν ισχυρή θετική γραμμική συσχέτιση με την απώλεια μυϊκής μάζας με μεγάλη στατιστική σημαντικότητα αμφότερες. Μεταξύ των δύο μεταβλητών η LOS παρουσίασε οριακά υψηλότερο συντελεστή συσχέτισης Pearson ($r=0,922$ έναντι $r=0,919$).

Αναφορικά με τον δείκτη βαρύτητας της νόσου και κινδύνου θανάτου PRISM III οι τιμές κυμάνθηκαν από 5 έως 21, με μέση τιμή 11.80 και τυπική απόκλιση 4.92. Ειδικότερα, 17 από τους 20 ασθενείς της μελέτης είχαν PRISM III κατά την είσοδο στη ΜΕΘ >7 που δηλώνει βαρεία νόσο, ενώ 9 από τους 20 είχαν PRISM III >12 που δηλώνει κίνδυνο θανάτου. Σε σχέση με τις μεταβλητές LOS και MV ο PRISM III εμφάνισε ασθενέστερη θετική συσχέτιση με την απώλεια μυϊκής μάζας με στατιστική, όμως, σημαντικότητα ($p=0,012$).

Η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (LOS) και η διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV) εμφάνισαν εξαιρετική, σχεδόν ισοδύναμη προβλεπτική ικανότητα με υψηλή στατιστική σημαντικότητα αμφότερες. Ειδικότερα, στην πολυπαραγοντική παλινδρόμηση εκτιμήθηκε ότι κάθε επιπλέον ημέρα νοσηλείας (LOS) συσχετίζεται με ελάττωση του πάχους του ΟΜ μύος κατά 1,03% ,ενώ κάθε ημέρα επεμβατικού μηχανικού αερισμού εκτιμήθηκε ότι συσχετίζεται με ελάττωση κατά 1,21%. Να τονισθεί ότι οι εκτιμήσεις προέκυψαν από δύο χωριστά μοντέλα παλινδρόμησης, λόγω της υψηλής συγγραμμικότητας μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών. Ωστόσο, συγκρίνοντας τους επιμέρους δείκτες προβλεπτικής ισχύος (Adjusted R², Standardized Beta, t, partial r, part r) καταλήγουμε ότι η διάρκεια νοσηλείας LOS θα μπορούσε να θεωρηθεί - αν και οριακά, ως ο ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας.

Ο PRISM III κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ αποτέλεσε ανεξάρτητο και στατιστικά σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα, αν και λιγότερο ισχυρό από τον LOS και τον MV. Ειδικότερα, και στα δύο μοντέλα πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης εκτιμήθηκε ότι η αύξηση του δείκτη κατά μία μονάδα συσχετίζεται με ελάττωση του μυϊκού πάχους κατά περίπου 0,54%.

Τέλος, η ηλικία και το φύλο δεν αποτέλεσαν προβλεπτικούς παράγοντες στο συγκεκριμένο δείγμα.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε ότι η νοσηλεία σε παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας συνοδεύεται από μετρήσιμη και στατιστικά σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας, η οποία δεν φάνηκε να επηρεάζεται από το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. Αντιθέτως, η διάρκεια νοσηλείας (LOS) και η διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV) παρουσίασαν ισχυρές θετικές συσχετίσεις με την απώλεια μυϊκής μάζας, αναδεικνύοντας παράλληλα υψηλή προγνωστική αξία. Ο δείκτης PRISM III εμφάνισε θετική, αλλά ασθενέστερη, συσχέτιση με την απώλεια μυϊκής μάζας, αποτελώντας ωστόσο ανεξάρτητο και στατιστικά σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Συνολικά, η διάρκεια νοσηλείας (LOS) αναδείχθηκε οριακά ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας σε σχέση με τη διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV), ενώ το PRISM III, αν και λιγότερο ισχυρός, διατήρησε ανεξάρτητη προγνωστική αξία. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της

παρακολούθησης της διάρκειας νοσηλείας, της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής αλλά και του PRISM III ως κρίσιμων δεικτών για την πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση της μυϊκής απώλειας σε ασθενείς με κρίσιμο νόσο. Είναι κρίσιμης σημασίας η διάρκεια νοσηλείας και επεμβατικού μηχανικού αερισμού να περιορίζεται στην απολύτως απαραίτητη, με στόχο την όσο το δυνατό γρηγορότερη κινητοποίηση και έξοδο του ασθενούς από τη ΜΕΘ.

Κλείνοντας, παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση υπερήχου για την εκτίμηση της απώλειας μυϊκής μάζας σε παιδιά με κρίσιμη νόσο παραμένουν περιορισμένα, η παρούσα μελέτη ανέδειξε με σαφήνεια την κλινική χρησιμότητα της μεθόδου υποδεικνύοντας ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες, όπως η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και η διάρκεια επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Η συστηματική μεθοδολογία και η αξιολόγηση προγνωστικών παραγόντων αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα της μελέτης. Παρ' όλα αυτά για την επιβεβαίωση και τη γενίκευση των αποτελεσμάτων απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, ιδανικά πολυκεντρικές σε μεγαλύτερα δείγματα, οι οποίες θα συμπεριλάβουν και άλλους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της PICU-AW, όπως η φαρμακευτική αγωγή και οι παρενέργειές της, η υποκείμενη συννοσηρότητα, τα προβλήματα θρέψης κ.α., συμβάλλοντας στη βελτίωση της τεκμηρίωσης και στην ευρύτερη εφαρμογή της μεθόδου στην κλινική πράξη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. Lopez-Ruiz and K. Kashani. Assessment of muscle mass in critically ill patients: role of the sarcopenia index and images studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020, 23:302–311 DOI:10.1097/MCO.0000000000000673
2. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of sarcopenia and associated outcomes in the clinical setting. *Nutr Clin Pract* 2016; 31:40–48.
3. Toptas M, Yalcin M, Akkoc I, et al. The relation between sarcopenia and mortality in patients at intensive care unit. *Biomed Res Int* 2018; 2018:5263208.
4. J. Horn, G. Hermans. Intensive care unit-acquired weakness. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 141 (3rd series) <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00029-6>
5. Kukreti V, Shamim M, Khilnani P. Intensive care unit acquired weakness in children: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:95-101
6. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020; 46:637–653.
7. Kramer CL. Intensive care unit-acquired weakness. *Neurol Clin* 2017;35:723–736.
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48:16–31.
9. Li Z, Zhang Q, Zhang P, Sun R, Jiang H, Wan J, Wu F, Wang X, Tao X. Prevalence and risk factors for intensive care unit acquired weakness: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 4;99(36):e22013. doi: 10.1097/MD.00000000000022013. PMID: 32899052; PMCID: PMC7478796.
10. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, De Maria G, Antonini L, Rizzuto N, Candiani A. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-1582.
11. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(9):1825-1831
12. De Letter MA, van Doorn PA, Savelkoul HF, Laman JD, Schmitz PI, Op de Coul AA, Visser LH, Kros JM, Teepen JL, van der Meché FG. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol* 2000;106(1-2):206-213.
13. Dhillon SS, Mahadevan K, Bandi V, Zheng Z, Smith CW, Rumbaut RE. Neutrophils, nitric oxide, and microvascular permeability in severe sepsis. *Chest* 2005;128(3):1706-1712.
14. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 2003;106(1):75-82.
15. Dos Santos CC, Batt J. ICU-acquired weakness: Mechanisms of disability. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:509-17.
16. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(1):H156-H164
17. Yasuo Kitajima, Kiyoshi Yoshioka, Naoki Suzuki. The ubiquitin–proteasome system in regulation of the skeletal muscle homeostasis and atrophy: from basic science to disorders *The Journal of Physiological Sciences*, Volume 70, Issue 1,2020, <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00768-9>.

18. Capasso M, Di Muzio A, Pandolfi A, Pace M, Di Tomo P, Ragno M, *et al.* Possible role for nitric oxide dysregulation in critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2008;37:196-202.
19. Zink W, Kaess M, Hofer S, Plachky J, Zausig YA, Sinner B, *et al.* Alterations in intracellular Ca²⁺-homeostasis of skeletal muscle fibers during sepsis. *Crit Care Med* 2008;36:1559-63.
20. Milan, G., Romanello, V., Pescatore, F. *et al.* Regulation of autophagy and the ubiquitin–proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy. *Nat Commun* 6, 6670 (2015). <https://doi.org/10.1038/ncomms7670>
21. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010 Dec;1(2):147-157. doi: 10.1007/s13539-010-0010-6. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21475702; PMCID: PMC3060654.
22. Kaczmarek A, Kaczmarek M, Ciałowicz M, Clemente FM, Wolański P, Badicu G, Murawska-Ciałowicz E. The Role of Satellite Cells in Skeletal Muscle Regeneration- The Effect of Exercise and Age. *Biology (Basel)*. 2021 Oct 18;10(10):1056. doi: 10.3390/biology10101056. PMID: 34681155; PMCID: PMC8533525.
23. Klawitter F, Ehler J, Bajorat R, Patejdl R. Mitochondrial Dysfunction in Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Critical Illness Myopathy: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 14;24(6):5516. doi: 10.3390/ijms24065516. PMID: 36982590; PMCID: PMC10052131.
24. Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(2):197-206.
25. Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, Streat SJ, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann Surg* 1996;223(4):395-405.
26. Reid CL, Murgatroyd PR, Wright A, Menon DK. Quantification of lean and fat tissue repletion following critical illness: a case report. *Crit Care* 2008;12(3):R79.
27. Eikermann M, Koch G, Gerwig M, Ochterbeck C, Beiderlinden M, Koeppen S, Neuhäuser M, Peters J. Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. *Intensive Care Med* 2006;32(2):251-259.
28. Fink H, Helming M, Unterbuchner C, Lenz A, Neff F, Martyn JA, Blobner M. Systemic inflammatory response syndrome increases immobility-induced neuromuscular weakness. *Crit Care Med* 2008;36(3):910-916.
29. Stäuble, Christiane G. MD^{1,2}; Helming, Marc MD¹; Martyn, J. A. Jeevendra MD²; Blobner, Manfred MD¹; Fink, Heidrun MD¹. Neuromuscular Recovery Is Prolonged After Immobilization or Superimposition of Inflammation With Immobilization Compared to Inflammation Alone: Data From a Preclinical Model. *Critical Care Medicine* 44(11):p e1097-e1110, November 2016. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000001845
30. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015 Aug 5;19(1):274. doi: 10.1186/s13054-015-0993-7. PMID: 26242743; PMCID: PMC4526175.
31. Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2014 Sep;146(3):583-589. doi: 10.1378/chest.13-2046. PMID: 25180722; PMCID: PMC5831570.
32. Catherine L. Hough, Kenneth P. Steinberg, B Taylor Thompson, Gordon D. Rubenfeld, Leonard D. Hudson. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids

- in survivors of persistent ARDS *Intensive Care Med.* 2009 January ; 35(1): 63–68. doi:10.1007/s00134-008-1304-4
33. Jung, B., Moury, P.H., Mahul, M. *et al.* Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med* **42**, 853–861 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4125-2>
 34. Saccheri, C., Morawiec, E., Delemazure, J. *et al.* ICU-acquired weakness, diaphragm dysfunction and long-term outcomes of critically ill patients. *Ann. Intensive Care* **10**, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0618-4>
 35. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32(2):140-163.
 36. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. 2016 Nov;150(5):1129-1140. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.045. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27063347; PMCID: PMC5103015.
 37. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, Ali NA, Sharshar T. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl):S299-S308.
 38. Lacomis D (2013). Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve* 47: 452–463.
 39. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;46(4):637-653. doi: 10.1007/s00134-020-05944-4. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32076765; PMCID: PMC7224132.
 40. A. Tankisi, T.H. Pedersen, H. Bostock, W.J. Z'Graggen, L.H. Larsen, M. Meldgaard, T. Elkmann, H. Tankisi. Early detection of evolving critical illness myopathy with muscle velocity recovery cycles. *Clinical Neurophysiology*, Volume 132, Issue 6, 2021, Pages 1347-1357, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.017>.
 41. Moss, M., Yang, M., Macht, M. *et al.* Screening for critical illness polyneuromyopathy with single nerve conduction studies. *Intensive Care Med* **40**, 683–690 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3251-6>
 42. Belén Rodriguez, Joerg C. Schefold, Werner J. Z'Graggen. Diagnosis of “intensive care unit-acquired weakness” and “critical illness myopathy”: Do the diagnostic criteria need to be revised? *Clinical Neurophysiology Practice*, Volume 9, 2024, Pages 236-241, <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2024.08.002>.
 43. Connolly B, MacBean V, Crowley C *et al.* (2014). Ultrasound for the assessment of peripheral skeletal muscle architecture in critical illness: a systematic review. *Crit Care Med*: 1–10.
 44. Tillquist M, Koutsogiannis DJ, Wischmeyer PE *et al.* (2014). Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN* 38: 886–890
 45. Bunnell A, Ney J, Gellhorn A *et al.* (2015). Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: a systematic review. *Muscle Nerve* 52: 701–708.
 46. Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2019 May 17;9(1):57. doi: 10.1186/s13613-019-0531-x. PMID: 31101987; PMCID: PMC6525229.
 47. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Oct;8(5):702-712. doi:10.1002/jcsm.12210. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28703496; PMCID: PMC5659048.

48. Wieske, L., Witteveen, E., Petzold, A. *et al.* Neurofilaments as a plasma biomarker for ICU-acquired weakness: an observational pilot study. *Crit Care* 18, R18 (2014). <https://doi.org/10.1186/cc13699>
49. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD *et al.* Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 37: 3047–3053.
50. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C *et al.* (2009). Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 37: 2499–2505.
51. Calvo-Ayala E, Khan BA, Farber MO *et al.* Interventions to improve the physical function of ICU survivors: a systematic review. *Chest* 144: 1469–1480
52. Morris PE, Goad A, Thompson C *et al.* (2008). Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 36: 2238 -2243.
53. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS *et al.* Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373: 1874–1882.
54. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:131-5
55. Parry SM, Berney S, Granger CL *et al.* (2013). Electrical muscle stimulation in the intensive care setting: a systematic review. *Crit Care Med* 41: 2406–2418.
56. Kho ME, Truong AD, Zanni JM *et al.* (2015). Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care* 30: 32–39
57. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B *et al.* (2013). Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 1: 621–629
58. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M *et al.* (2013). Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 310:1591–1600
59. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ *et al.* (2013). One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ* 346: f1532
60. Casaer MP, Ziegler TR (2015). Nutritional support in critical illness and recovery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:734–745.
61. Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S6. doi: 10.1186/cc14724. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26728966; PMCID: PMC4699141.
62. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B *et al.* (2014b). Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity matched analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 190: 410–420.
63. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E *et al.* (2014b). Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 42: 849–859.
64. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL *et al.* (2014). Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 1214–1224
65. Wieske L, Dettling-Ihnenfeldt DS, Verhamme C *et al.* (2015a). Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow-up study. *Crit Care* 19: 196.

66. Batt J, Dos Santos CC, Cameron JI et al. (2013a). Intensive care unit acquired weakness (ICUAW): clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Resp Crit Care Med* 187: 238–246
67. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J (2014). Long term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve* 50: 431–436.
68. Christine H. Meyer-Frießem, Nathalie M. Malewicz et al. Incidence, Time Course and Influence on Quality of Life of Intensive Care Unit-Acquired Weakness Symptoms in Long-Term Intensive Care Survivors. *Journal of Intensive Care Medicine* 2020 DOI: 10.1177/0885066620949178
69. Anjali, M.M., Unnikrishnan, D.T. Effectiveness of PRISM III score in predicting the severity of illness and mortality of children admitted to pediatric intensive care unit: a cross-sectional study. *Egypt Pediatric Association Gaz* 71, 25 (2023). <https://doi.org/10.1186/s43054-023-00171-0>
70. Patel S, Bear D, Patel B, Puthuchery Z. Clinical Application of Ultrasound in Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Ultraschall Med.* 2020 Jun;41(3):244-266. English. doi: 10.1055/a-1038-5614. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299105.
71. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. *Respirology*.2011;16:1136–43.
72. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, FialkaMoser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med.* 2008;40:185–9.
73. Hadda V, Kumar R, Hussain T, Khan MA, Madan K, Mohan A, et al. Reliability of ultrasonographic arm muscle thickness measurement by various levels of health care providers in ICU. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:78–81
74. Kay W P Ng, Dietz AR, Johnson R, Shoykhet M, Zaidman CM. Reliability of bedside ultrasound of limb and diaphragm muscle thickness in critically ill children. *Muscle Nerve.* 2019 Jan;59(1):88-94. doi: 10.1002/mus.26327. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30144318; PMCID: PMC6312473.
75. Annetta MG, Pittiruti M, Silvestri D, Grieco DL, Maccaglia A, La Torre MF, et al. Ultrasound assessment of rectus femoris and anterior tibialis muscles in young trauma patients. *Ann Intensive Care.* 2017;7:104
76. Palakshappa JA, Reilly JP, Schweickert WD, Anderson BJ, Khoury V, Shashaty MG et al. Quantitative peripheral muscle ultrasound in sepsis: muscle area superior to thickness. *J Crit Care.* 2018;47:324–30
77. Valla FV, Young DK, Rabilloud M, Periasami U, John M, Baudin F, et al. Thigh Ultrasound Monitoring Identifies Decreases in Quadriceps Femoris Thickness as a Frequent Observation in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18(8):e339–e47. doi: 10.1097/PCC. 0000000000001235. PubMed PMID: 28650903. [PubMed: 28650903]
78. Segaran E, Wandrag L, Stotz M, Terblanche M, Hickson M. Does body mass index impact on muscle wasting and recovery following critical illness? A pilot feasibility observational study. *J Hum Nutr Diet.*2017;30:227–35.
79. Banwell BL, Mildner RJ, Hassall AC, Becker LE, Vajsaar J, Shemie SD. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology* 2003;61:1779-82
80. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD et al. (2009). Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 37: 3047–3053

81. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC et al. (2007). Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 35: 2007–2015.
82. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP et al. (2008). Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 178: 261–268
83. Mueller N, Murthy S, Tainter CR et al (2016) Can sarcopenia quantified by ultrasound of the rectus femoris muscle predict adverse outcome of surgical intensive care unit patients as well as frailty? A prospective, observational cohort study. *Ann Surg* 264:1116–1124
84. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17:R227
85. 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
86. Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, Picard M, Herridge M, Correa J, Bain A, Guo Y, Advani A, Advani SL, Tomlinson G, Katzberg H, Streutker CJ, Cameron JI, Schols A, Gosker HR, Batt J; MEND ICU Group; RECOVER Program Investigators; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 1;194(7):821-830. doi: 10.1164/rccm.201512-2344OC. PMID: 27058306.