



Polineuropatija i miopatija kritične bolesti

Polyneuropathy and myopathy of critical illness

Sven Županić¹ , Iva Markulin Antičević¹, Miljenko Crnjaković¹

¹Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava

Deskriptori

POLINEUROPATIJA KRITIČNE BOLESTI;
MIOPATIJA KRITIČNE BOLESTI;
POLINEUROMIOPATIJA KRITIČNE BOLESTI;
SISTEMNI UPALNI ODGOVOR,
MEHANIČKA VENTILACIJA

Descriptors

CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY;
CRITICAL ILLNESS MYOPATHY;
CRITICAL ILLNESS POLYNEUROMYOPATHY;
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME;
MECHANICAL VENTILATION

SAŽETAK. Kritična bolest je svako životno ugrožavajuće stanje bez čije bi farmakološke i/ili mehaničke potpore vitalnim organima nastupio smrtni ishod. Liječi se u Jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Vrlo česta komplikacija liječenja je mišićna slabost stečena u JIL-u, pri čemu se izdvajaju dva entiteta: miopatija kritične bolesti (CIM) i polineuropatija kritične bolesti (CIP), tj. sindrom njihovog preklapanja – polimioneuropatija kritične bolesti (CIPNM). Klinički se očituju simetričnom mišićnom slabošću, izraženije proksimalne muskulature, a na njih se posumnja prilikom neuspjeha odvajanja pacijenata od mehaničke ventilacije. Prema podacima iz literature, do 62% pacijenata kod kojih dođe do neuspjeha odvajanja od mehaničke ventilacije, ima neki oblik neuromuskularne bolesti. Različiti su patofiziološki mehanizmi u pozadini, od oksidativnog stresa, mitohondrijalne disfunkcije do promjena u mikrocirkulaciji uzrokovanih sistemskim upalnim zbivanjima. Rizični čimbenici navedenih stanja su sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS, eng. systemic inflammatory response syndrome), sepsa, hiperglikemija, hypoalbuminemija, upotreba vazopresora i neuromuskulotornih blokatora. Dijagnoza se postavlja kombinacijom kliničkih značajki i nalazima elektrofizioloških testiranja. Liječenje se zasniva na liječenju osnovne bolesti, sprječavanju komplikacija i ranoj rehabilitaciji. Postoje podaci o učinkovitosti električne mišićne stimulacije (EMS) u liječenju i prevenciji mišićne slabosti stečene u JIL-u. Kod jedne četvrtine pacijenata prilikom otpusta iz bolnice zaostaje neki od stupnjeva mišićne slabosti ili osjetnih ispada.

SUMMARY. Critical illness is any life-threatening condition which would, without appropriate pharmacological and/or mechanical support to vital organs, lead to death. It is treated in the Intensive Care Unit (ICU). A very common complication of treatment is muscle weakness acquired in the ICU, whereby two entities are distinguished: critical illness myopathy (CIM) and critical illness polyneuropathy (CIP), and their overlapping syndrome – critical illness polymyoneuropathy (CIPNM). Clinically, they are manifested by symmetrical muscle weakness, more pronounced in the proximal musculature, and they are suspected when patients fail to be weaned from mechanical ventilation. According to data from the literature, up to 62% of patients who fail to be weaned from the mechanical ventilation have some form of neuromuscular disease. There are various pathophysiological mechanisms in the background, from oxidative stress, mitochondrial dysfunction to changes in microcirculation caused by systemic inflammatory events. Risk factors for the aforementioned conditions are systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, hyperglycemia, hypoalbuminemia, use of vasopressors, steroids, and neuromuscular blockers. The diagnosis is established by a combination of clinical features and the findings of electrophysiological testing. Treatment is based on treatment of the underlying disease, prevention of complications and early rehabilitation. There are data on the effectiveness of electrical muscle stimulation (EMS) in the treatment and prevention of muscle weakness acquired in the ICU. One quarter of patients have some degree of residual muscle weakness or loss of sensation when they are discharged from the hospital.

Uvod, epidemiologija, patofiziologija

Kritična bolest podrazumijeva svako životno ugrožavajuće stanje koje zahtjeva farmakološku i/ili mehaničku potporu vitalnim organima, a bez kojih bi smrt bila neizbježna. Pacijenti se zbrinjavaju u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Mišićna slabost stečena u jedinicama intenzivnog liječenja vrlo je česta i ozbiljna komplikacija u kritično bolesnih pacijenata. Izdvajaju se dva entiteta, a to su miopatija kritične bolesti (CIM) i polineuropatija kritične bolesti (CIP), uz sindrom njihovog preklapanja nazvan polineuromiopatija kritične bolesti (CIPNM). (1)

Klinički se CIM i CIP prezentiraju simetričnom mišićnom slabosti, izraženije proksimalne muskulature,

kao i dijafragme i interkostalnih mišića, zbog čega su česti uzrok neuspjeha odvajanja pacijenata od mehaničke ventilacije, dužeg boravka u JIL-u, dužeg hospitalnog liječenja i dužeg oporavka. Nerijetko se na njih prvi put posumnja prilikom neuspjeha odvajanja od mehaničke ventilacije. Prema podacima iz literature, do 62% pacijenata kod kojih dođe do neuspjeha odvajanja od mehaničke ventilacije ima neki oblik neuromuskularne slabosti. (2,1)

Adresa za dopisivanje:

Sven Županić, dr. med., spec. neurolog, univ. mag. admin. sanit.

<https://orcid.org/0000-0002-7053-5460>

Zavod za neurologiju, Klinička Bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb;

e-pošta: szupanic1@kbd.hr

Rizični čimbenici za razvoj CIM, CIP i CIPNM su sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS, eng. systemic inflammatory response syndrome), sepsa, hiperglikemija, hipoalbuminemija, upotreba vazopresora i neuromuskulatornih blokatora, malnutricija, kao i stanje po transplantaciji bubrega i nadomjesnoj terapiji bubrežne funkcije (3). Učestalost razvoja CIPNM se povećava s trajanjem i težinom osnovne bolesti ocijenjene APACHE III, SOFA, SAPS-2 ljestvicama (4). Entiteti se češće javljaju u osoba ženskog spola, a koji je ujedno i neovisan rizični čimbenik za razvoj CIPNM, kao i u starijih od 50 godina. (5). Prema podacima iz literature, incidencija mišićne slabosti stečene u JIL-u varira, ovisno o korištenim dijagnostičkim alatima i vremenu procjene. Incidencija je niža prilikom korištenja kliničkih kriterija, a viša uz korištenje elektrofizioloških testova (6). Ipak, prema dostupnim podacima, 50–80% bolesnika liječenih u JIL-u razvije mišićnu slabost. Čak će 33% osoba s astmatskim statusom, a koje zahtijevaju intubaciju i liječenje intravenskim kortikosteroidima razviti CIM (8), dok će njih 60% s akutnim respiratornim distres sindromom razviti CIM i/ili CIP. Prema retrospektivnoj studiji Berckera i sur. mišićna je slabost čest uzrok produljenog vremena boravka u JIL i duljine trajanja mehaničke ventilacije. Pronađena je i veza između hiperglikemije i CIM/CIP. Prema autorima, rana upotreba elektrofizioloških testova vrijedan je alat u dijagnosticiranju CIM/CIP (7). Nažalost, unatoč svemu CIPNM često ostaje neprepoznat u kliničkoj praksi.

Miopatija kritične bolesti (CIM) primarna je miopatija koja se javlja u kritično bolesnih osoba tijekom boravka u JIL. Najčešći je uzrok mišićne slabosti stečene u JIL. Patohistološki nalaz uključuje selektivni gubitak miozina, koji se može identificirati kao nedostatak reaktivnosti na miozin ATPazu u ne-nekrotičnim vlaknima. Postoje dokazi o ulozi oksidativnog stresa, zatim stimulaciji TGF-beta/MAPK puta, up-regulaciji serumskog amiloida A1 (SAA1), kao i pojačanoj mišićnoj apoptozi. Mitohondrijalna disfunkcija moguće doprinosi mišićnoj disfunkciji putem deplecije ATP-a i glutationa, produkcije NO (9). Proupalni citokini, snižena razina anaboličkih hormona (inzulin, insulin-like growth factor-1, IGF-1) i povišena razina kataboličkih hormona (kortizol, kateholamini, glukagon) zajedno stvaraju kataboličku sredinu u organizmu, rezultirajući nastankom CIM-a (10–12). CIM je heterogeni entitet s različitim podtipovima, kao što su tradicionalni CIM, fulminantna akutna nekrotizirajuća miopatija i kahetična miopatija. Nekrotične promjene mogu biti diskretne, vidljive tek na elektronskoj mikroskopiji, ili mogu biti masivne, difuzne, vidljive već svjetlosnim mikroskopom kao što je slučaj sa akutnom nekrotizirajućom miopatijom (13–15).

Točan mehanizam nastanka CIP-a nije poznat. Pretpostavlja se da ulogu u patofiziologiji njegova nastanka imaju promjene u mikrocirkulaciji povezane sa si-

stemskom upalom, što dovodi do ishemije i aksonalne degeneracije (13,16). Dodatno dolazi do povećane produkcije citokina, NO, slobodnih radikala, prelaska u anaerobni metabolizam, zbog čega nastaje oštećenje distalnih dijelova živaca uz posljedičnu degeneraciju. Jedna od mogućih teorija nastanka CIP-a uključuje i povećanu vaskularnu propustljivost s infiltracijom leukocita u području endoneurija, uz formiranje edema (17). Nedavni dokazi navode povećanu ekspresiju E-selektina u endotelu epineuralnih i endoneuralnih žila perifernih živaca u kritično bolesnih pacijenata s CIP-om, dok se u bazalnom stanju organizma E-selektin ne ekspresira u endotelu malih krvnih žila. Njegova pojačana ekspresija inducirana je protuupalnim citokinima, kao što su TNF-a i IL-1, i marker je aktivacije endotelnih stanica, čime dovodi do adhezije leukocita i njihove ekstravazacije unutar endoneurija i time do oštećenja tkiva (17–19).

Eksperimentalni životinjski modeli iznijeli su dokaze kanaloopatija i kod polineuropatije i kod miopatije kritične bolesti, uključujući disfunkciju ionskih kanala, depolarizaciju stanica, inekscitabilnost, promijenjenu Ca^{2+} homeostazu i promjene u sprezi ekscitacija-kontraktacija (20–22). Z'Graggen i sur. proučavali su membransku ekscitabilnost i promjene membranskih potencijala u pacijenata dijagnosticiranih s CIP. Došli su do zaključka kako su motorički aksoni pacijenata depolarizirani, dijelom zbog povišenog izvanstaničnog kalija, a dijelom zbog hipoperfuzije. Kronična membranska depolarizacija doprinosi razvoju neuropatije (23).

Kliničke manifestacije i postavljanje dijagnoze

Prema podacima iz literature, kritični bolesni pacijenti gube 2% mase skeletnih mišića dnevno tijekom prvog tjedna primitka u JIL (24). Definitivna dijagnoza CIM-a se postavlja mišićnom biopsijom. Razvoj CIM-a započinje nekoliko dana nakon primitka u JIL. Točno vrijeme nastanka miopatije često nije poznato ako se radi o komatoznim pacijentima ili stanjima encefalopatije, već se na njih posumnja prilikom neuspjeha u odvajanju od mehaničke ventilacije. CIM rezultira nastankom flakidne tetrapareze, a koja izražnije zahvaća proksimalne mišićne skupine u odnosu na distalne. Rijeko zahvaća i facijalnu muskulaturu, uz očuvan osjet i uredne miotatske reflekse. Važno je za naglasiti kako je u kontekstu JIL-a ponekad otežano adekvatno ispitivanje modaliteta osjeta (potrebna je suradnja pacijenata). Nastanak mišićne atrofije ovisi i o duljini trajanja bolesti.

CIP se s druge strane javlja u bolesnika koji u JIL-u borave barem dva tjedna, nerijetko i duže. Radi se o senzomotornoj aksonalnoj polineuropatiji koja rezultira mišićnom slabosti i atrofijom, promijenjenim osjetom (dodir), te atenuiranim do odsutnim miotatskim refleksima. Kranijalna inervacija većinom je očuvana. (13).

Diferencijalno dijagnostički, prilikom neuspjeha odvajanja bolesnika od respiratora, treba razmotriti ne-neuromuskularne uzroke i neuromuskularne. Među ne-neuromuskularne ubrajamo primarne plućne bolesti, kardiovaskularne, endokrinološke i CNS bolesti. Od neuromuskularnih bolesti koje mogu za posljedicu imati neuspjeh izdvajamo amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS), Guillain – Barre sindrom, mijasteniju gravis, Lambert – Eatonov mijastenički sindrom, poliomijelitis, otrovanje botulinum toksinom. Međutim, u kritično bolesnih pacijenata, a koji za vrijeme boravka u JIL-u razviju generaliziranu, flakcidnu mišićnu slabost, prije svega treba misliti na CIP i CIM (13).

Inicijalna evaluacija pacijenata uključuje utvrđivanje mišićne slabosti i njezino stupnjevanje, zatim ocjenu prehospitarnog funkcioniranja (heteroanamnestički), analiziranje tijeka bolesti i razvoja simptoma, utvrđivanje etiologije stanja (sepsa, MOF, hiperglikemija, izloženost lijekovima). Prilikom pregleda pacijenta cilj je utvrditi stupanj mišićne slabosti, što se može stupnjevati na ljestvicama kao što je primjerice MRC ukupni skor (*eng. Medical Research Council sum score*) (25). Za provođenje ovakvog pregleda potrebna je i suradnja pacijenata, što može biti ograničavajući čimbenik obzirom na moguće poremećeno stanje pacijenata ili liječenje analgo-sedativima. Ukoliko stanje pacijenata dozvoljava, dolazi u obzir kratkotrajno prekinuti spomenute lijekove da bi se mogao provesti neurološki pregled.

Neuroradiološke pretrage koriste se primarno s ciljem isključenja alternativnih dijagnoza, kao što su primjerice lezije CNS-a. U ovim situacijama prednost ima magnetska rezonanca (MRI), pogotovo prilikom sumnje na lezije moždanog debla ili kralježnične moždine.

Od laboratorijskih nalaza izdvajamo određivanje serumskih vrijednosti kreatin kinaze (CK), koje su povišene u CIM-u, dok su uredne u CIP-u. Međutim, povišene vrijednosti CK mogu se naći u kritično bolesnih pacijenata i bez CIM-a, a također mogu biti i uredne kod bolesnika s CIM. Lumbalna punkcija uz biokemijsku, citološku i mikrobiološku analizu cerebrospinalnog likvora provodi se u stanjima kada diferencijalno dijagnostički postoji sumnja na infekciju CNS-a ili ev. Guillain – Barre sindrom.

Elektroencefalografija (EEG) je korisna u pacijenata poremećenog stanja svijesti radi isključenja nekonvulzivnog epileptičkog statusa ili za utvrđivanje encefalopatskih ili infektivnih uzoraka EEG-a.

Elektrofiziološka testiranja ključna su u postavljanju dijagnoze, međutim njihov nedostatak je nedovoljna pristupačnost (dostupni većinom u tercijarnim centrima), nemogućnost suradnje bolesnika prilikom pretraga, kao i tehnički otežano izvođenje pretrage kod bolesnika s teškim perifernim edemima.

Elektrofiziološki je CIM često teško procijeniti obzirom da je suradnja bolesnika izuzetno bitna obzirom da se elektromiografski nalaz miopatije može dobiti

samo ukoliko bolesnik postiže maksimalnu voljnu kontrakciju (11,26,27). Za postavljenje dijagnoze CIP suradnja bolesnika nije važna, obzirom da se elektro-neurografska testiranja može provesti i na komatoznom bolesniku. Elektrofiziološke značajke CIP-a su znakovi senzomotorne aksonalne polineuropatije, tj. aksonalno oštećenje s reduciranim amplitudama CMAP i SNAP. Značajke koje bi govorele u prilog CIP-a su odsutnost prolongacije F valova ili kodukcijskog bloka, a normalan odgovor na repetitivnu živčanu stimulaciju (13,16,28).

Liječenje i prognoza

CIP i CIM liječenje, odnosno CIPNM, usmjereno je prema liječenju osnovne bolesti, nutritivnoj potpori, sprječavanju komplikacija (npr. venskih tromboza, infekcija, dekubitusa) i rehabilitaciji. Izuzev simptomatskog liječenja i mjera rehabilitacije, ne postoji etiološko liječenje navedenih stanja (29,30). U obzir treba uzeti i izbjegavanje upotrebe neuromuskularnih blokatora, kortikosteroida, kao i minimiziranje sedacije, ukoliko je moguće.

Kao i kod ostalih neuromuskularnih bolesti, tako i ovdje važnu ulogu imaju provođenje fizikalne terapije i rehabilitacija. Isprva se radi o vježbama s ciljem sprječavanja kontraktura i duboke venske tromboze, a postupno se, kako oporavak pacijenta napreduje, intenzitet vježbi prilagođava individualnim zahtjevima svakog pacijenta. Po otpustu je moguće pacijente uputiti i na nastavak stacionarne bolničke rehabilitacije, ukoliko stanje dozvoljava (31,32).

Prema randomiziranoj kliničkoj studiji Kressa i suradnika, koja je uključivala 128 pacijenata na mehaničkoj ventilaciji i kontinuiranoj infuziji sedativa u JIL, intermitentnim prekidima infuzije sedativa smanjuje se trajanje mehaničke ventilacije i duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja (33).

Rezultati nekoliko studija upućuju kako intenzivna inzulinska terapija, kojoj je cilj održavanje vrijednosti glukoze između 4.4 i 6.1 mmol/L, smanjuje incidenciju CIM-a i CIP-a među kritično oboljelima u JIL-u (34,35). S druge strane, takva se terapija smatra kontroverznom zbog povećanog mortaliteta prilikom intenziviranja inzulinske terapije o čemu govori i NICE-SUGAR studija (36).

Intravenski imunoglobulini (IVIG) su produkt koji sadrži poliklonalne imunoglobuline, dominantno IgG klase, a u manjoj mjeri IgA i IgG, koji se dobiva od zdravih donora, a koristi se u liječenju brojnih autoimunskih bolesti. Primjena IVIG-a u liječenju CIM-a i CIP-a je još uvijek pod povećalom, bez jasnih smjernica za njihovu primjenu. Stoian i sur. su objavili prikaz slučaja pacijentice koja je CIP razvila kao posljedicu težeg oblika COVID-19 infekcije, a koja je uspješno liječena IVIG-om, uz poboljšanje respiratorne funkcije i moto-

ričkog deficita. Dva je mjeseca po otpustu došlo do potpunog oporavka mišićne snage gornjih ekstremiteta, uz zaostalu blažu slabost (GMS 4/5) na donjim ekstremitetima (37). Prema prospektivnoj studiji Mohr i sur., rana primjena IVIG-a mogla bi ublažiti ili spriječiti nastanak CIP-a u pacijenata hospitaliziranih u JIL-u radi MOF-a i sepse (38). S druge strane, prospektivna, randomizirana, dvostruko slijepa studija Brunnera i sur. uključivala je 38 kritično bolesnih pacijenata, liječenih u JIL-u zbog MOF-a, SIRS-a ili sepse, a kod kojih su utvrđeni rani znakovi CIPNM. Dio je pacijenata liječen IVIG-om kroz 3 dana, dok je ostatak dobivao placebo. Dokazano je kako rana primjena IVIG-a u kritično bolesnih pacijenata nije ublažila CIPNM (39).

Provedeno je i nekoliko eksperimentalnih studija na animalnim modelima sa tvarima koje imaju dokazan protuupalni učinak, a koje su pokazale učinkovitost u oporavku mišićne funkcije, kao što je BGP-15, vamorolin i inhibitori JAK/STAT signalnog puta. Proteini toplinskog stresa (eng. Heat shock proteins, HSP) su proteini koji se pojačano eksprimiraju u stanjima okolišnog i metaboličkog stresa i štite stanične proteine od oštećenja mehanizmom koji obuhvaća njihovu tradicionalnu ulogu molekulskih šaperona. U animalnoj studiji Caccianija i sur., primjena BGP-15 HSP, dovela je do poboljšanja funkcije mišićnih vlakana mišića soleusa nakon 5 dana izlaganja stanju na intenzivnoj njezi, ali ne i u duljim razdobljima. Može se reći kako BGP-15 štiti miozin od posttranslacijskih modifikacija koje mu ometaju funkciju, održavanjem mitohondrijske strukture i biogeneze (40). Vamorolon, sintetski predstavnik nove generacije glukokortikoida, primarno namijenjen liječenju oboljelih od Duchennove mišićne distrofije, pokazao je protuupalni učinak istovjetan prednizolonu, ali uz manje negativnih hormonskih učinaka. Eksperimentalnim modelom štakorske miopatije dokazano je kako poboljšava ishod skeletnih mišića, reducira gubitak mišićne mase i miozina (41). Signalni put JAK/STAT je signalni put kojeg aktiviraju razni citokini, interferoni, faktori rasta i druge slične molekule. Aktivacija JAK/STAT puta uočena je u mišićima udova nakon mehaničke ventilacije. Kronična aktivacija navedenog signalnog puta potiče gubitak mišićne mase i mišićnu disfunkciju. Prema Addinsallu i sur., JAK/STAT inhibicija poboljšava funkciju mišića soleusa moduliranjem kaskade komplementa i infiltracije mišićnih monocita (42).

Električna mišićna stimulacija (EMS) alternativna je metoda aktivnom vježbanju, namijenjena uglavnom pacijentima s kroničnim srčanim zatajivanjem ili kroničnom plućnom opstruktivnom bolešću (KOPB), kod kojih se prilikom aktivnog vježbanja javlja dispneja, različitog stupnja težine. EMS je metoda koja dokazano doprinosi povećanju mišićne mase i snage (43,44). Randomizirana klinička studija Routsija i sur. dokazala je učinkovitost dnevnih tretmana EMS-om u

prevenciji razvoja CIPNM u kritično bolesnih osoba, uz kraći boravak u JIL. Također, dovodi i do skraćene potrebe za mehaničkom ventilacijom i kraći boravak u JIL i kod bolesnika koji ne razvijaju CIPNM (45).

U posljednjem se desetljeću preživljenje kritično bolesnih pacijenata poboljšalo zahvaljujući napretku u medicini kritičnih bolesnika. Veliki broj bolesnika koji preživi kritičnu bolest, iskusi tzv. „post-intensive care syndrome“ (PICS), a koji označava promjene u fizičkom funkcioniranju, kognitivnu disfunkciju i narušeno mentalno zdravlje. Otprilike 25% bolesnika kod kojih je dijagnosticiran CIP, CIM ili njihova kombinacija, prilikom otpusta iz bolnice imaju i dalje mišićnu slabost ili promjene u osjetu (46). Elektrofiziološki dokazana prisutnost neuropatije s ili bez miopatije, predstavlja rizični čimbenik za lošiju prognozu. Među navedenima, bolesnici koji razvijaju samo CIM oporavljaju se brže, te u većem broju slučajeva dolazi do potpunog oporavka. Prema Guarneri i sur. 11 od 12 osoba s CIM je doživjelo potpuni oporavak nakon 6 mjeseci (46). Elektrodijagnostička testiranja bolesnika s CIP-om pokazuju rezidualnu živčanu disfunkciju i nekoliko godina nakon kliničke prezentacije, a dio bolesnika, prema nekim studijama i više od polovice, zahtijeva pomoć prilikom obavljanja svakodnevnih poslova i u svakodnevnom funkcioniranju i do godine dana nakon otpusta iz bolnice (47,48).

LITERATURA

1. Siao SF, Yen YH, Yu YF, Zong SL, Chen CC. Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Hu Li Za Zhi* 2020;67(3):6–13.
2. Aubier M, Banzett RB, Bellemare F, Braun NMT, Cherniack NS, Clanton TL, i sur. Respiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):474–80.
3. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl. 10):309–15.
4. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Provost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1876–91.
5. Park SH, Jeong YJ, Kim NH. Critical illness neuromyopathy. *Ann Clin Neurophysiol* 2020;22(2):61–6.
6. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc* 2015;16(2):126–36.
7. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, i sur. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(4):711–5.
8. Douglass JA, Tuxen D V, Horne M, Scheinkestel DC, Weimann M, Czarny D, i sur. Myopathy in Severe Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):517–9.
9. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360(9328):219–23.
10. Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979;29(1):100–6.
11. Lacomis D. Critical illness myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(5):403–8.

12. Latronico N, Candiani A. Muscular Wasting as a Consequence of Sepsis. *Anaesthesia, Pain, Intensive Care Emerg Med — APICE* 1998;5:17–22.
13. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *The Neurohospitalist* 2017;7(1):41–8.
14. Langhans C, Weber-Carstens S, Schmidt F, Hamati J, Kny M, Zhu X, i sur. Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy. *PLoS One* 2014;9(3):e92048.
15. Di Giovanni S, Molon A, Broccolini A, Melcon G, Mirabella M, Hoffman EP, i sur. Constitutive Activation of MAPK Cascade in Acute Quadriplegic Myopathy. *Ann Neurol* 2004;55(2):195–206.
16. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(2):126–32.
17. 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.
18. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24(8):1408–16.
19. Morisaki H, Sibbald WJ. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin* 2004;20(2):213–23.
20. Filatov GN, Rich MM. Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav 1.4 and Nav 1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2004;559(3):813–20.
21. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: Further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle and Nerve* 2008;37(1):14–22.
22. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003;547(2):555–66.
23. Z'Graggen WJ, Lin CSY, Howard RS, Beale RJ, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006;129(9):2461–70.
24. Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, i sur. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2023;27(1):2.
25. Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier FJ, Zaleski ID-, Boussarsar M, i sur. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288(22):2859–67.
26. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10(10):931–41.
27. Johnson KL. Neuromuscular Complications in the Intensive Care Unit. *AACN Adv Crit Care* 2007;18(2):167–82.
28. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle and Nerve* 2005;32(2):140–63.
29. Lancomis D. Management of generalized weakness in medical and surgical intensive care units. U: *Neurological Therapeutics, Principles and Practice* Noseworthy JH (Ed), Martin Dunitz Ltd. 2003.
30. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy: An abridged version of Cochrane Systematic Review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51(5):655–61.
31. van der Schaaf M, Beelen A, de Vos R. Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disabil Rehabil* 2004;26(20):1189–97.
32. Bird SJ. Diagnosis and management of critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9(2):85–92.
33. Kress J, Pohlman A, MF O, Hall J. Daily interruption of sedatives infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Eng J Med* 2000;342:1471–7.
34. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, i sur. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(5):480–9.
35. Van Den Berghe G, Schoonheydt K, Bexx P, Bruyminckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64(8):1348–53.
36. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, i sur. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283–97.
37. Stoian A, Bajko Z, Maier S, Cioflinc R, Grigorescu B, Moțățaiu A, i sur. High-dose intravenous immunoglobulins as a therapeutic option in critical illness polyneuropathy accompanying SARS-CoV-2 infection: A case-based review of the literature (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(4):1–11.
38. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23(11):1144–9.
39. Brunner R, Rinner W, Haberler C, Kitzberger R, Sycha T, Herkner H i sur. Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care* 2013;17(5):R213.
40. Cacciani N, Salah H, Li M, Akkad H, Backeus A, Hedstrom Y, i sur. Chaperone co-inducer BGP-15 mitigates early contractile dysfunction of the soleus muscle in a rat ICU model. *Acta Physiol* 2020;229(1):1–17.
41. Akkad H, Cacciani N, Llano-Diez M, Corpeno Kalamgi R, Tchkonja T, Kirkland JL, i sur. Vamorolone treatment improves skeletal muscle outcome in a critical illness myopathy rat model. *Acta Physiol (Oxf)* 2019;225(2):e13172.
42. Addinsall AB, Cacciani N, Akkad H, Salah H, Tchkonja T, Kirkland JL, i sur. JAK/STAT inhibition augments soleus muscle function in a rat model of critical illness myopathy via regulation of complement C3/3R. *J Physiol* 2021;599(11):2869–86.
43. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, i sur. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. *Crit Care* 2009;13(5):1–8.
44. Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, i sur. Critical illness myopathy is frequent: Accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(3):287–93.
45. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, i sur. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: A randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010;14(2).
46. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(7):838–40.
47. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, i sur. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003;31(4):1012–6.
48. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgeli R, Deja M, i sur. Long term Recovery in Critical Illness Myopathy is complete, contrary to Polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014;50(3):431–6.