

Πολυνευρομυοπάθεια σε ασθενείς της ΜΕΘ



ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ
Επίκουρος Καθηγητής
Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας
ΕΚΠΑ

Θέματα

- Κλινική εικόνα του συνδρόμου
- Παράγοντες κινδύνου
- Διαγνωστική προσέγγιση
- Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις
- Αντιμετώπιση

Ταχεία απώλεια μυϊκής μάζας σε ασθενείς
με παρατεταμένη σήψη...

Osler W. The principles and practice of medicine, 1892

Αρχικές παρατηρήσεις

■ MacFarlane et al.
Lancet 1977

-ΟΑΑ + ΜV

-Κορτικοειδή + ΝΜΒΑ

-Δύσκολο weaning,
τετραπληγία →
μερική ανάνηψη σε 2
μήνες

■ Zochodne et al.
Brain 1987

-Σοβαρή σήψη

-Δύσκολο weaning,
χαλαρή τετραπάρεση
→ ανάνηψη σε 3-6
μήνες

Ορισμός

Η πολυνευρομυοπάθεια (critical illness polyneuropathy, **CIPNM**) του βαρέως πάσχοντος/ICU-Acquired Weakness (**ICU-AW**), είναι το κλινικό σύνδρομο το οποίο αναπτύσσεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μετά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και χαρακτηρίζεται από **γενικευμένη μυϊκή αδυναμία** με συνέπεια τη δυσκολία στον **απογαλακτισμό** από τον αναπνευστήρα.

Επιδημιολογικά στοιχεία

■ Διάγνωση με κλινικά κριτήρια:

Επίπτωση σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό για ≥ 7 ημέρες: 25%.

De Jonghe et al. JAMA 2002

Σε ασθενείς που παρέμειναν στη ΜΕΘ περισσότερο από 10 ημέρες: 23.8%.

Nanas et al. Acta Neurol Scand 2008

■ Διάγνωση με κριτήρια ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου:

Σε ασθενείς με σήψη και MODS: 50-100%.

Επίπτωση CIP σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό για $>$ από 7 ημέρες: 58%.

Leijten et al. JAMA 1995

Κλινική εικόνα

- Γενικευμένη μυϊκή αδυναμία
- Συμμετρική προσβολή των άκρων (πάρεση έως τετραπληγία)
- Μειωμένα ή κατηργημένα αντανακλαστικά
- Μη προσβολή μυών του προσώπου
- Δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα

Παράγοντες κινδύνου 1

- Συστηματική φλεγμονή-Σήψη
- Βαρύτητα νόσου/MODS
- Διάρκεια υποστήριξης με αγγειοδραστικά
- Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ
- RF-RRT
- Ακινητοποίηση
- Επίπεδα γλυκόζης
- Υποαλβουμιναιμία
- Παρεντερική διατροφή-Υπερωσμωτικότητα
- Φάρμακα-Τοξικοί παράγοντες

Κορτικοειδή

Νευρομυϊκοί αποκλειστές

Αμινογλυκοσίδες

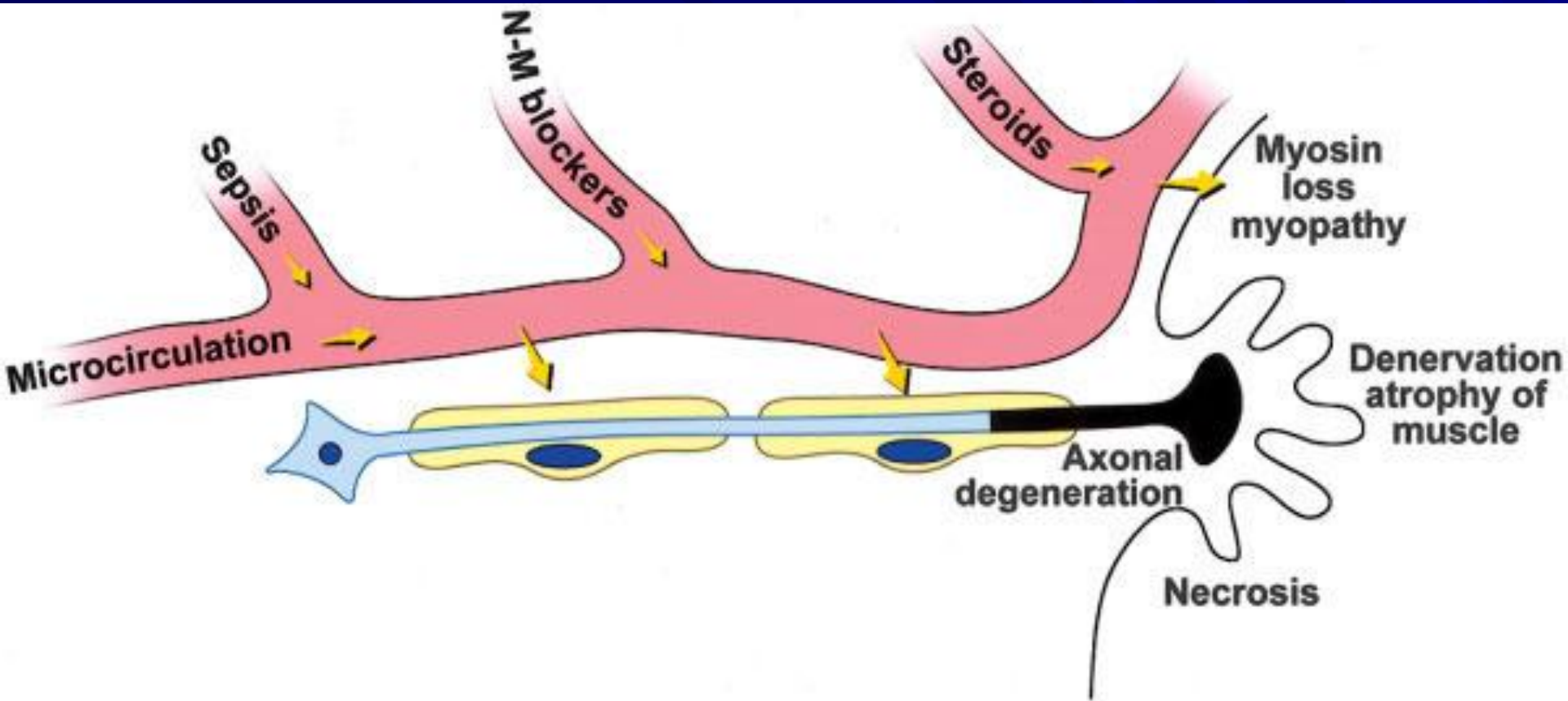
Schweickert & Hall, Chest 2007

Latronico & Bolton, Lancet Neurol 2011

Παράγοντες κινδύνου 2

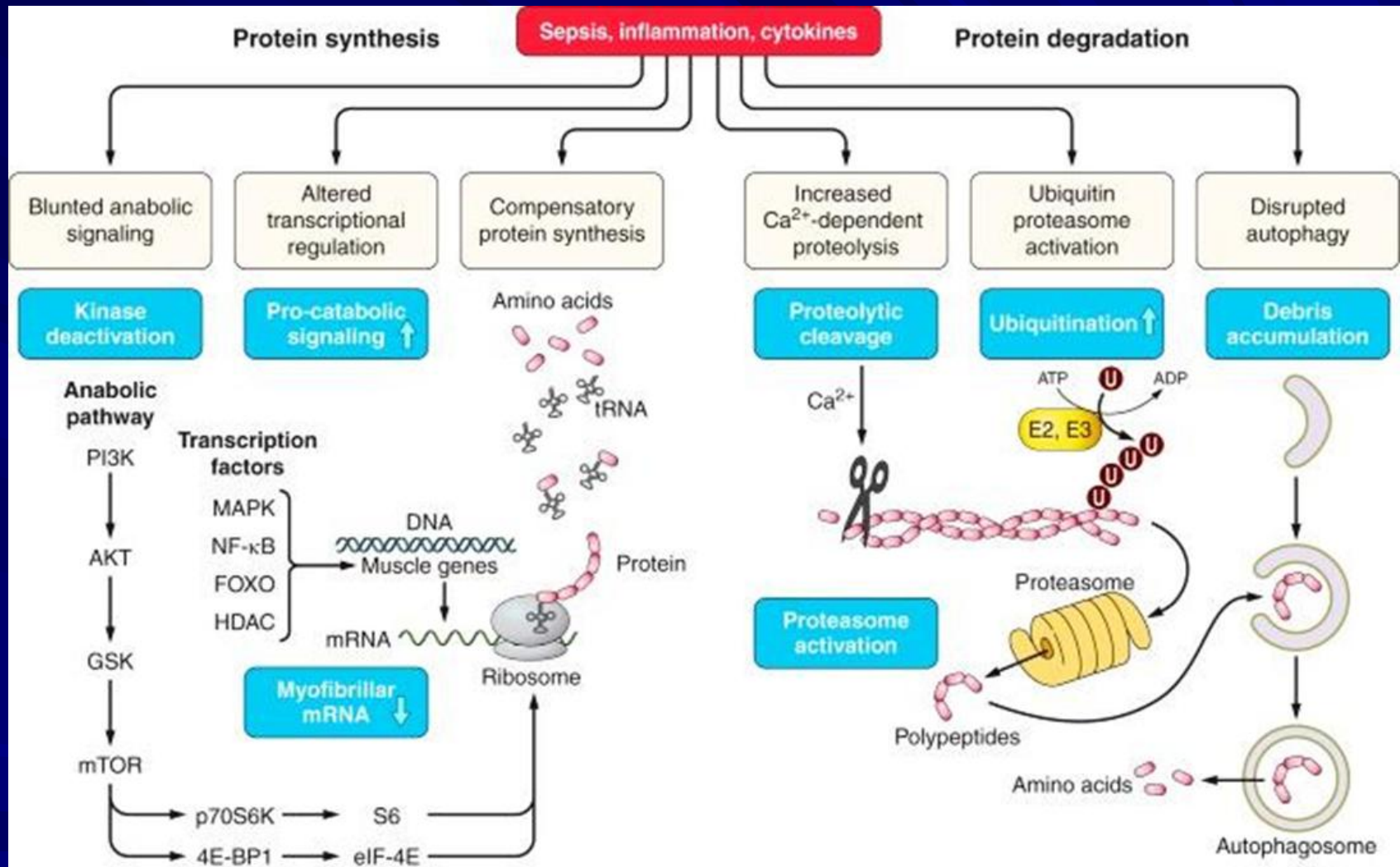
- Μεγάλη επίπτωση CIPNM σε πολυδύναμη ΜΕΘ (23.8% σε 185 ασθενείς με διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ≥ 10 ημέρες).
- Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με ανάπτυξη CIPNM: βαρύτητα νόσου, λήψη αμινογλυκοσιδών, υπεργλυκαιμία (Glu > 150 mg/dL).
- Σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο (APACHE II ≤ 18), προδιαθεσικός παράγοντας ήταν η Gram (-) βακτηριαιμία.

Πολυπαραγοντική η αιτιολογία της CIPNM. Κεντρικός ο ρόλος της μικροκυκλοφορίας (?)



Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

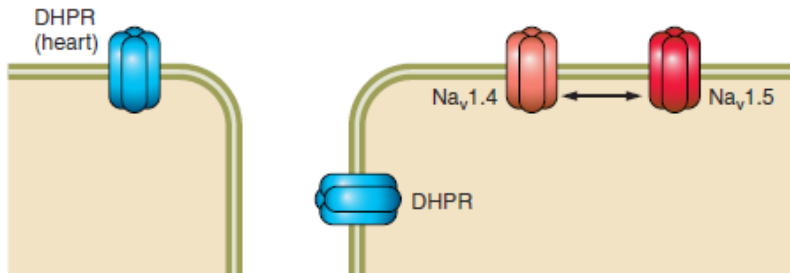
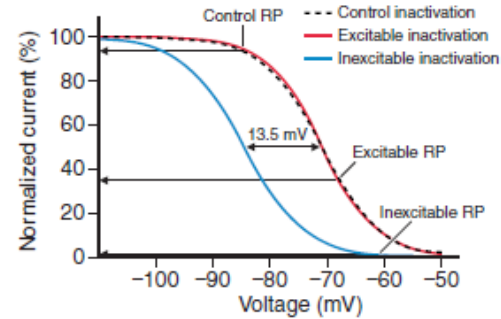
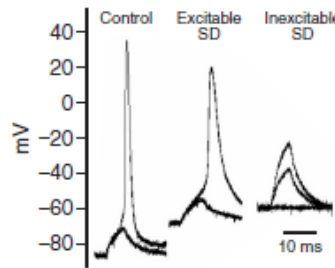
- Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία
- Διαταραχές μικροκυκλοφορίας
- Απενεργοποίηση διαύλων Na
- Μυϊκή ατροφία-Αύξηση καταβολισμού πρωτεϊνών



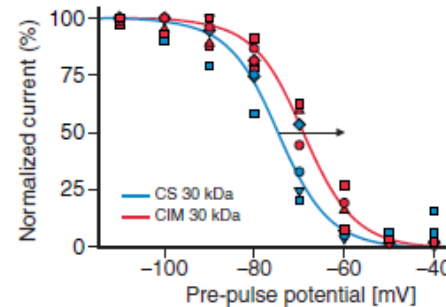
Na_v⁺-channels:

- Reduced I_{Na} amplitudes (SD-model, chronic CLP-sepsis)
- Acute I_{Na} increase (septic serum challenge)
- Increased expression of Na_v1.5 (embryonic isoform)
- Hyperpolarizing shift of steady-state inactivation (chronic CLP-sepsis, SD-model)

Steroid-denervation animal model

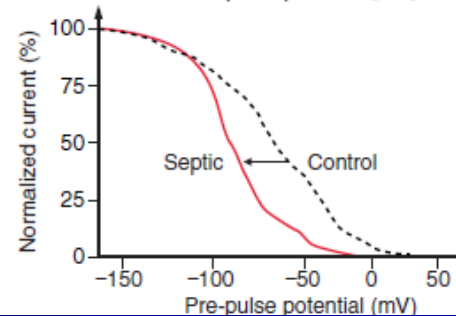
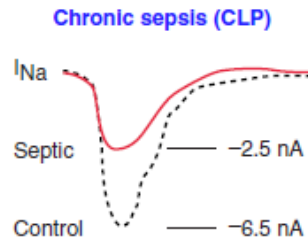


Acute septic serum challenge



Other channels, membrane parameters:

- Membrane depolarization in all sepsis models
- L-type channel function impaired
- Cl⁻ conductance reduced



For voltage-gated Na channels, a hyperpolarizing shift of inactivation curves is induced in chronic sepsis and steroid-denervation models of critical illness, thus reducing availability of Na channels for action potential generation at resting potentials.

Διάγνωση

- Κλινική διάγνωση
- Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος
- Ιστολογική εξέταση (βιοψίες)
- Διάκριση πολυνευροπάθειας-μυοπάθειας
(?)

Κλίμακα της MRC (Medical Research Council) για τη μυϊκή ισχύ

- 0: πλήρης παράλυση
- 1: ορατή μυϊκή σύσπαση χωρίς τη μετακίνηση του μέλους
- 2: κίνηση χωρίς υπερνίκηση της βαρύτητας
- 3: υπερνίκηση βαρύτητας
- 4: μειωμένη ικανότητα για υπερνίκηση αντίστασης
- 5: πλήρης ισχύς

Kleyweg et al. Muscle Nerve 1991
De Jonghe et al. JAMA 2002

Έλεγχος της μυϊκής ισχύος με την κλίμακα MRC



Μέγιστο άθροισμα 60. Διάγνωση CIPNM σε τιμή MRC < 48.

Δυναμομέτρηση κατά τη χειρολαβή (handgrip)

- Όριο της ασκούμενης δύναμης για τη διάγνωση της πολυμυονευροπάθειας του βαρέως πάσχοντος: < 11 kg για τους άνδρες και < 7 kg για τις γυναίκες.
- Ισχυρή συσχέτιση με τις τιμές της κλίμακας MRC ($r=0.643$).

Ali et al. Am J Respir Crit Care Med 2008



Μέτρηση Μέγιστης Εισπνευστικής Πίεσης (ΜΙΡ)

- Χρησιμοποιείται εκπνευστική βαλβίδα μιας κατεύθυνσης που εκλεκτικά επιτρέπει την εκπνοή εμποδίζοντας την εισπνοή.
- Δυνατότητα μέτρησης της μέγιστης δύναμης που μπορεί να ασκηθεί από τους εισπνευστικούς μυς.
- Εναλλακτικός τρόπος διάγνωσης της πολυνευρομυοπάθειας, στη θέση της κλίμακας MRC, πρώιμα, ακόμη και σε ασθενείς που δεν έχουν επαρκώς αφυπνιστεί και δεν είναι συνεργάσιμοι.

Truwit & Marini Chest 1999

ΜΙΡ - Διάγνωση CIPNM

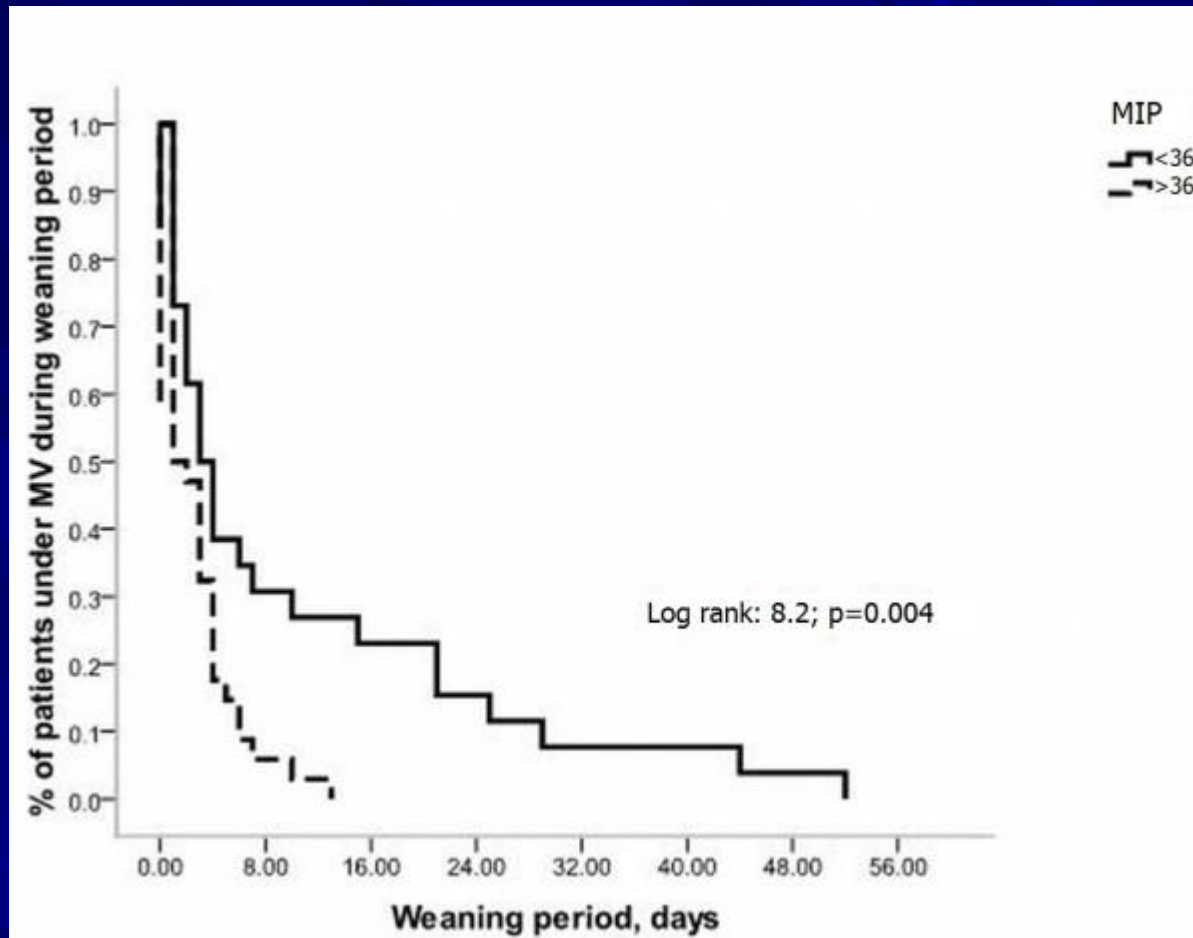
- Τιμή ΜΙΡ_{uni} για διάγνωση πολυνευρομυοπάθειας: <36 cm H₂O.
- Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών ΜΙΡ_{uni} και MRC scale για τη μυϊκή ισχύ ($r = 0.68$).

Tzanis et al. BMC Anesthesiol. 2011

- Ασθενέστερη συσχέτιση μεταξύ των τιμών ΜΙΡ_{sta} και MRC scale για τη μυϊκή ισχύ ($r = 0.35$).

De Jonghe et al. Crit Care Med 2007

Καμπύλη Kaplan-Meier για την πιθανότητα παραμονής ασθενούς σε μηχανικό αερισμό μετά την έναρξη του weaning ανάλογα με τη MIPuni (όριο MIPuni 36 cm H₂O)



Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος:

Μελέτη αγωγής νεύρων (nerve conduction studies)

- Μείωση ύψους των δυναμικών ενέργειας που παράγονται από τη διέγερση περιφερικών νεύρων.
- Φυσιολογική ταχύτητα αγωγής ερεθίσματος.

Sander et al. Muscle Nerve 2002

Bolton CF, Muscle Nerve 2005

Latronico & Bolton, The Lancet 2011

Διεγερσιμότητα μυός

- Αυτόματα ινιδικά δυναμικά σε ηρεμία (fibrillations/positive sharp waves).
- Άφθονα, μικρής διάρκειας, χαμηλά δυναμικά ενέργειας, από τις κινητικές μονάδες κατά την εκούσια σύσπαση.

Sander et al. Muscle Nerve 2002

Bolton CF, Muscle Nerve 2005

Latronico & Bolton, The Lancet 2011

Ιστολογικός έλεγχος: Βιοψίες

Νεύρα

Εκφύλιση του νευράξονα (αισθητικά και κινητικά νεύρα) χωρίς στοιχεία φλεγμονής ή απομυελίνωσης.

Sander et al. Muscle Nerve 2002

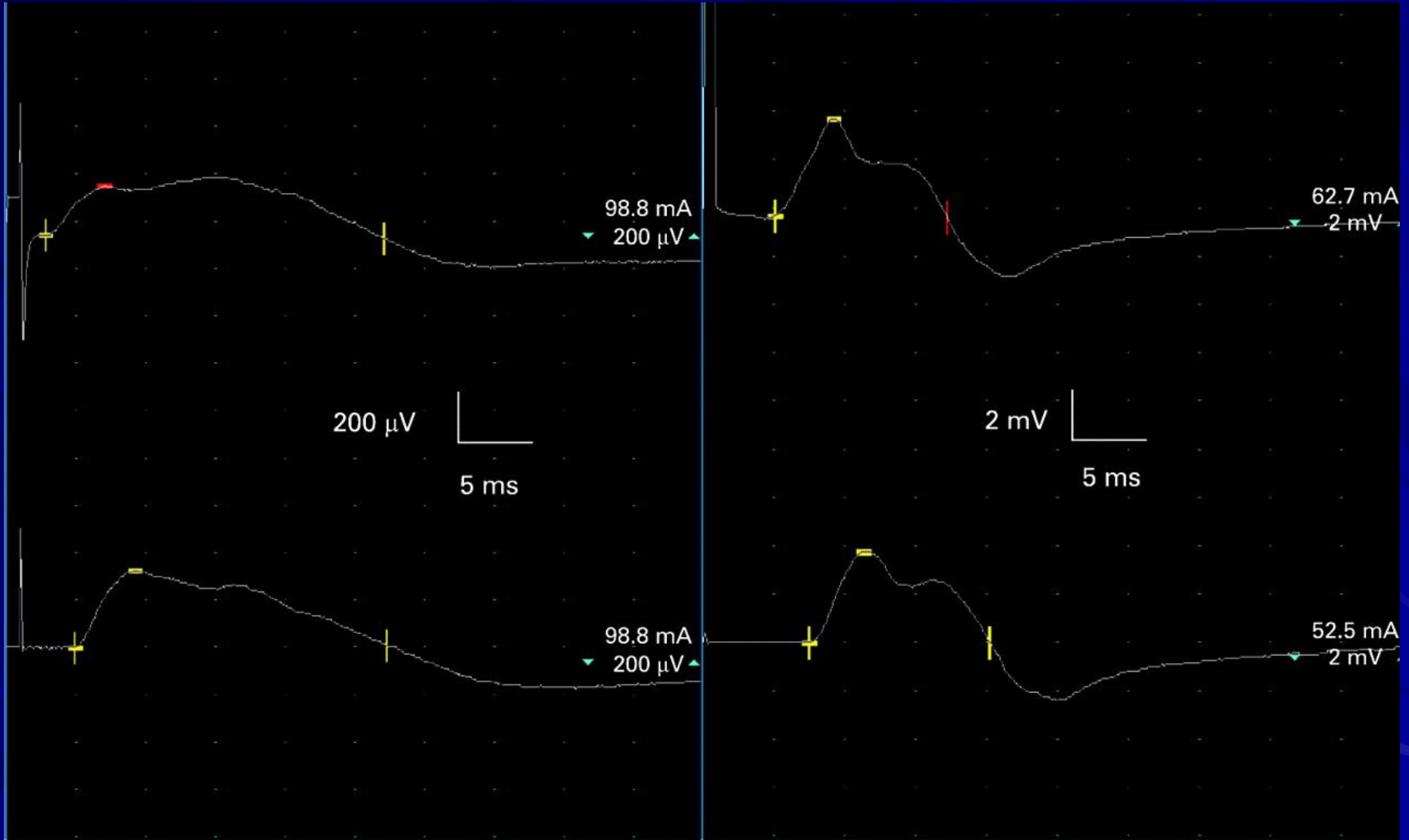
Bolton CF, Muscle Nerve 2005

Μύες

- Ατροφία μυϊκών ινών κυρίως τύπου ΙΙ.
- Νέκρωση και αναγέννηση μυϊκών ινών.
- Απώλεια παχιών ινιδίων μυοσίνης.
(παθολογικό εύρημα)
- Μειωμένη δραστηριότητα ΑΤΡασης των μυοϊνιδίων.

Sander et al. Muscle Nerve 2002
Bolton CF, Muscle Nerve 2005

Μικρά CMAP με μεγαλύτερη διάρκεια σε CIM (A) σε σχέση με φυσιολογικά (B).

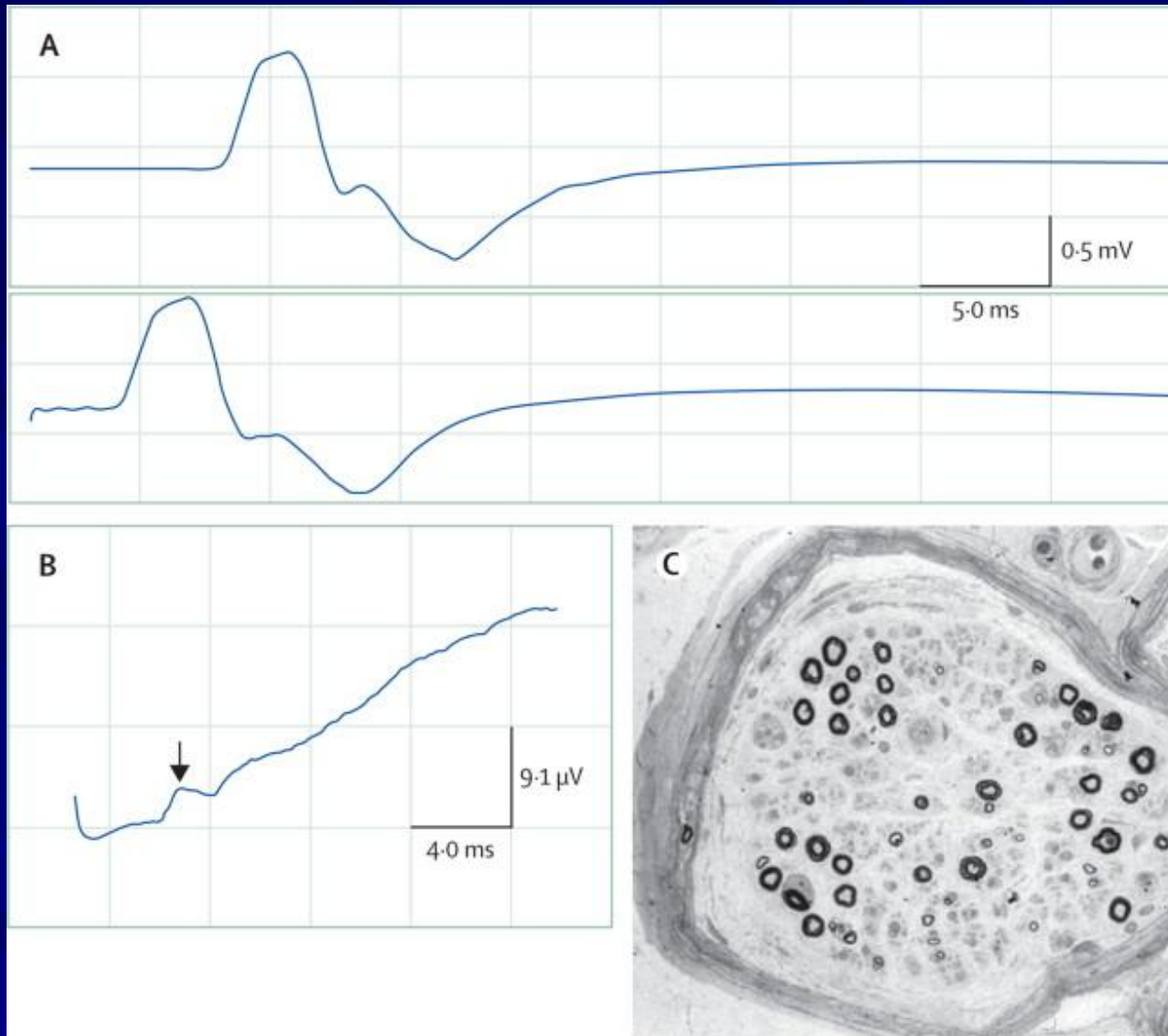


A

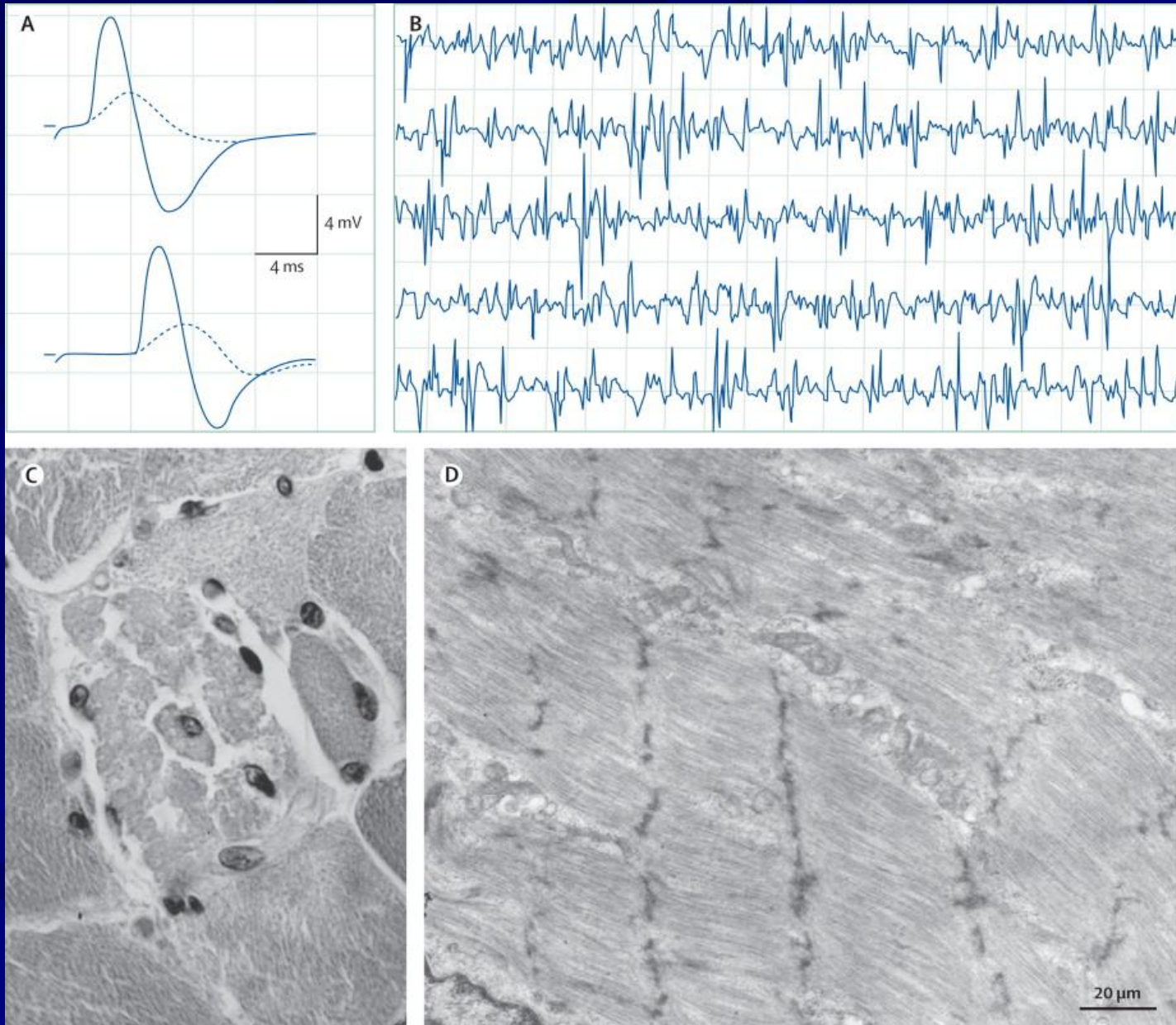
B

Howard et al. Pract Neurol 2008

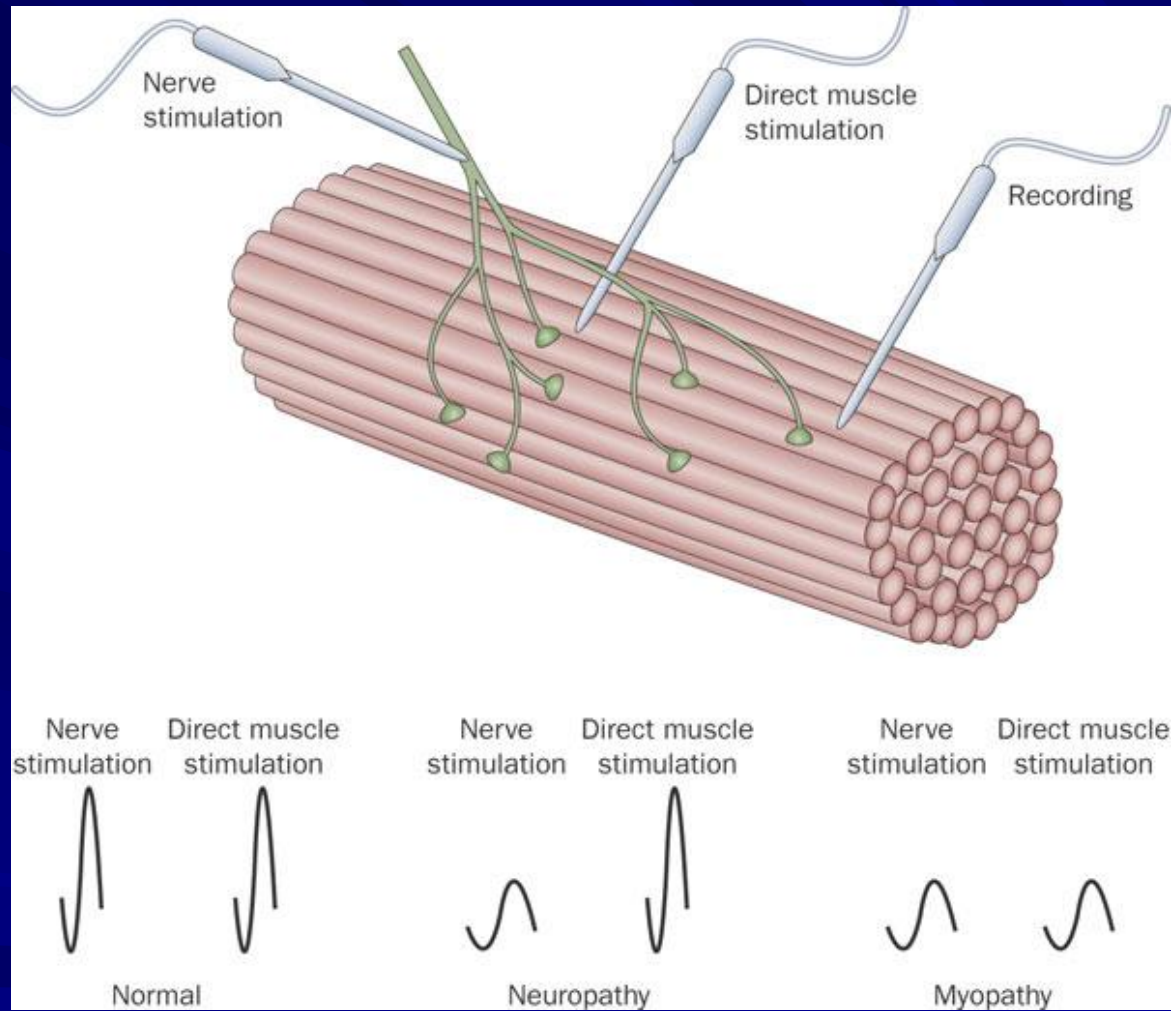
Πολυνευροπάθεια βαρέως πάσχοντα



Μυοπάθεια βαρέως πάσχοντα

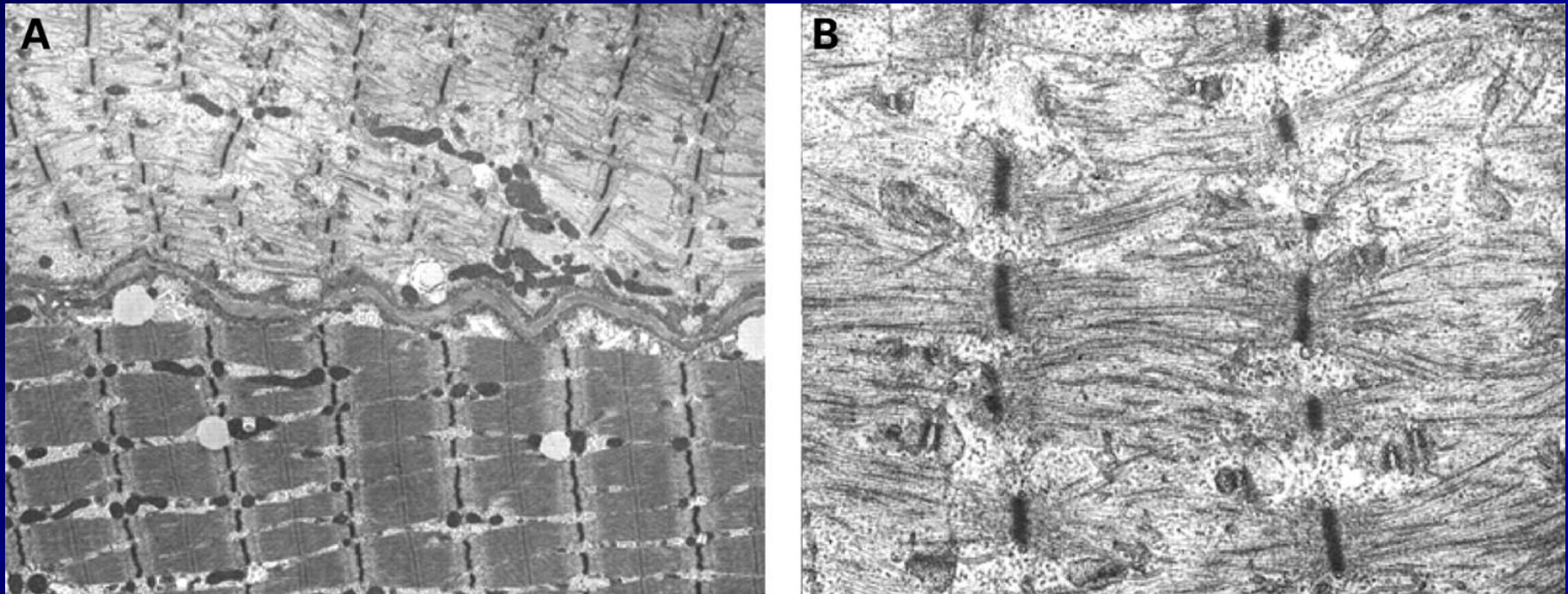


Διαφορική διάγνωση πολυνευροπάθειας και μυοπάθειας με άμεσο ερεθισμό νεύρου/μυός



Βιοψία μύος-εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. A: φυσιολογικός μύς, B: CIPNM.

Διακρίνεται η απώλεια παχιών ινιδίων μυοσίνης.



Diagnostic criteria for critical illness polyneuropathy

1. The patient is critically ill (multiorgan dysfunction and failures)
2. Limb weakness or difficulty weaning patient from ventilator after non-neuromuscular causes such as heart and lung disease have been excluded
3. Electrophysiological evidence of axonal motor and sensory polyneuropathy
4. Absence of a decremental response on repetitive nerve Stimulation

Definite diagnosis of critical illness polyneuropathy is established if all four criteria are fulfilled. **Probable** diagnosis of critical illness polyneuropathy is established if criteria 1, 3, and 4 are fulfilled. Diagnosis of **intensive care unit-acquired weakness** is established if only criteria 1 and 2 are fulfilled.

Lancet Neurol 2011; 10: 931–41

Diagnostic criteria for critical illness myopathy

1. The patient is critically ill (multiorgan dysfunction and failures)
2. Limb weakness or difficulty weaning patient from ventilator after non-neuromuscular causes such as heart and lung disease have been excluded
3. CMAP amplitudes less than 80% of the lower limit of normal in two or more nerves without conduction block
4. Sensory nerve action potential amplitudes more than 80% of the lower limit of normal
5. Needle electromyography with short duration, low-amplitude motor unit potentials with early or normal full recruitment, with or without fibrillation potentials in conscious and collaborative patients; or increased CMAP duration or reduced muscle membrane excitability on direct muscle stimulation in non-collaborative patients
6. Absence of a decremental response on repetitive nerve stimulation
7. Muscle histopathological findings of primary myopathy (eg, myosin loss or muscle necrosis)

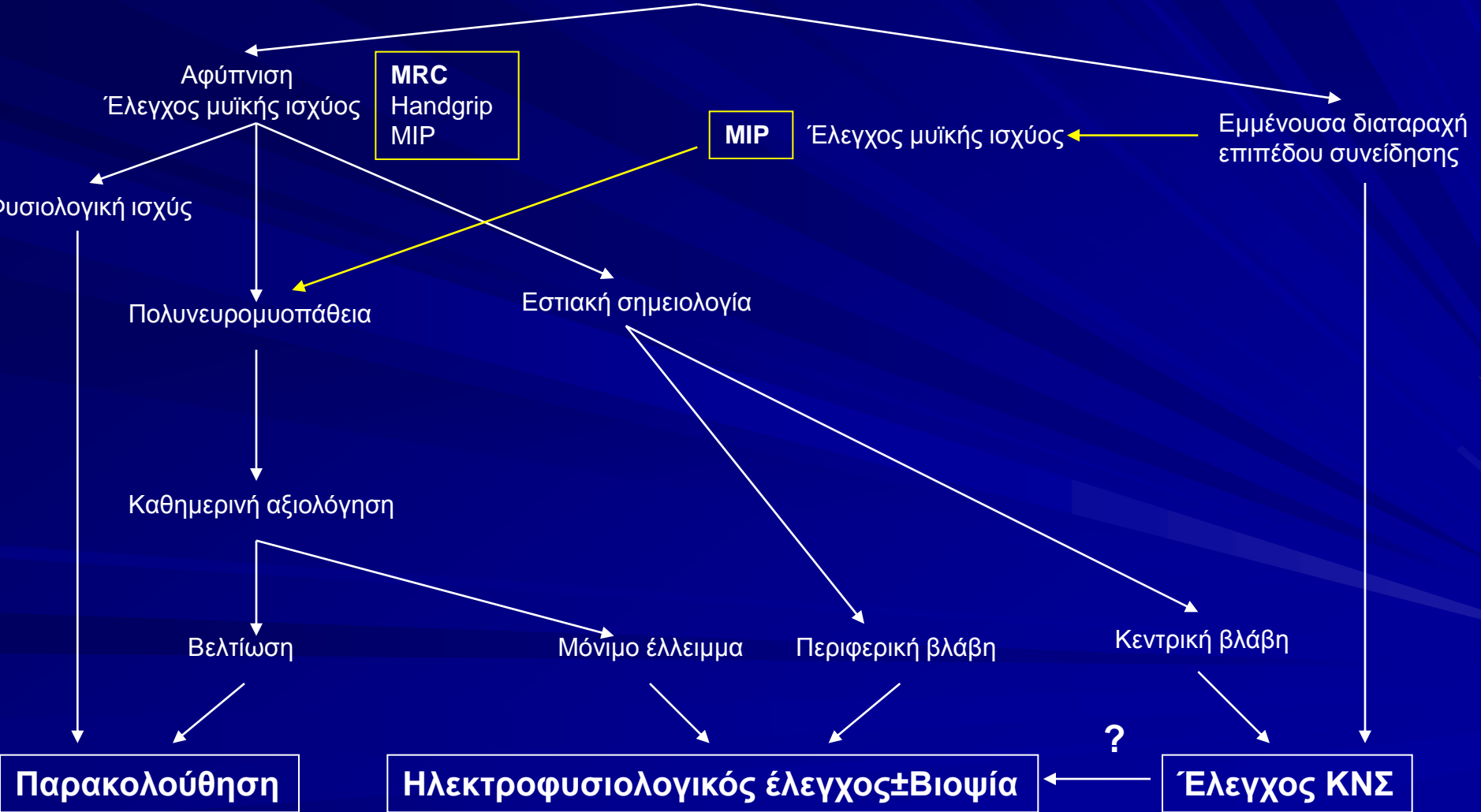
Definite diagnosis of critical illness myopathy is established if all seven criteria are fulfilled. **Probable** diagnosis of critical illness myopathy is established if criteria 1 and 3–6 are fulfilled. Diagnosis of **intensive care unit-acquired weakness** is established if only criteria 1 and 2 are fulfilled. CMAP=compound muscle action potential.

Διαφορική Διάγνωση

- Υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία
- Υπερμαγνησιαιμία
- ΝΜΒAs, ΧΘ, αντιρετροϊκά
- Σύνδρομο προποφόλης
- σ. Guillain-Barre
- Χειρουργικές επεμβάσεις

Βαρέως πάσχων με υψηλό κίνδυνο πολυνευρομυοπάθειας

Διακοπή καταστολής καθημερινά



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Έλεγχος επιπέδων γλυκόζης.
 - Περιορισμός χρήσης κορτικοειδών και ΝΜΒΑ.
 - Περιορισμός της χορήγησης κατασταλτικών.
 - Ρύθμιση ηλεκτρολυτών (Ρ, Μg).
 - Επαρκής σίτιση.
 - Χρήση πρωτοκόλλων weaning.
-
- Πρώιμη κινητοποίηση/Φυσικοθεραπεία.
 - Ηλεκτρομυϊκή διέγερση.

Κινητοποίηση-Φυσικοθεραπεία

- Η παθητική κινησιοθεραπεία έχει αποτέλεσμα σχετικά με την πρόληψη της ατροφίας των μυϊκών ινών.
- Η πρώιμη κινητοποίηση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ΑΑ είναι ασφαλής.
- Ο συνδυασμός άσκησης με ποδήλατο οδηγεί σε αύξηση της μυϊκής ισχύος, βελτίωση κινητικότητας, μείωση διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, μεγαλύτερη απόσταση σε βάρδιση 6 min.

Griffiths et al. Nutrition 1995
Bailey et al. Crit Care Med 2007
Burtin et al. Crit Care Med 2009

Electrical Muscle Stimulation (EMS)

EMS σε υγιείς: μετά από πρόγραμμα 30 min/d, 3/w, 6w, βελτίωση κινητικής VO_2 και αποδοτικότητας έργου.

Perez et al. Br J Sports Med 2003

Εναλλακτική μορφή άσκησης σε ασθενείς με CHF και COPD.

Nuhr et al. Eur Heart J 2004

Vivodtzev et al. Chest 2006

Συστηματική δράση EMS

Συστηματική επίδραση του EMS στη ΜΕΘ: εφαρμογή 45 min EMS στα κάτω άκρα-εκτίμηση μικροκυκλοφορίας στο θέναρ (NIRS) → αύξηση κατανάλωσης οξυγόνου και ρυθμού επαναιμάτωσης.

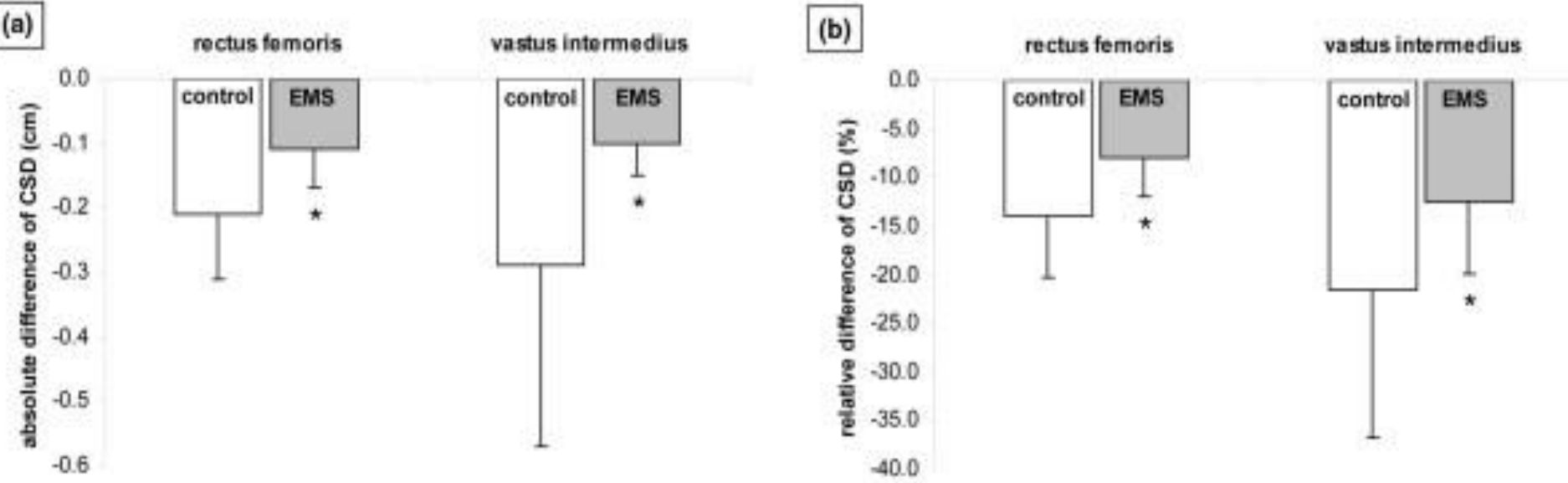
Gerovasili et al. Chest 2009

Αναβολική δράση EMS

Καθημερινή εφαρμογή, επί 8 ημέρες, EMS σε ασθενείς της ΜΕΘ → μείωση της απώλειας μυϊκής μάζας (U/S έλεγχος).

Gerovasili et al. Critical Care 2009

Απώλεια μυϊκής μάζας όπως εκτιμήθηκε με US σε ασθενείς μετά από παραμονή 8 ημέρες στη ΜΕΘ-Σημαντικά μικρότερη απώλεια μετά από εφαρμογή ηλεκτρομυϊκού ερεθισμού.

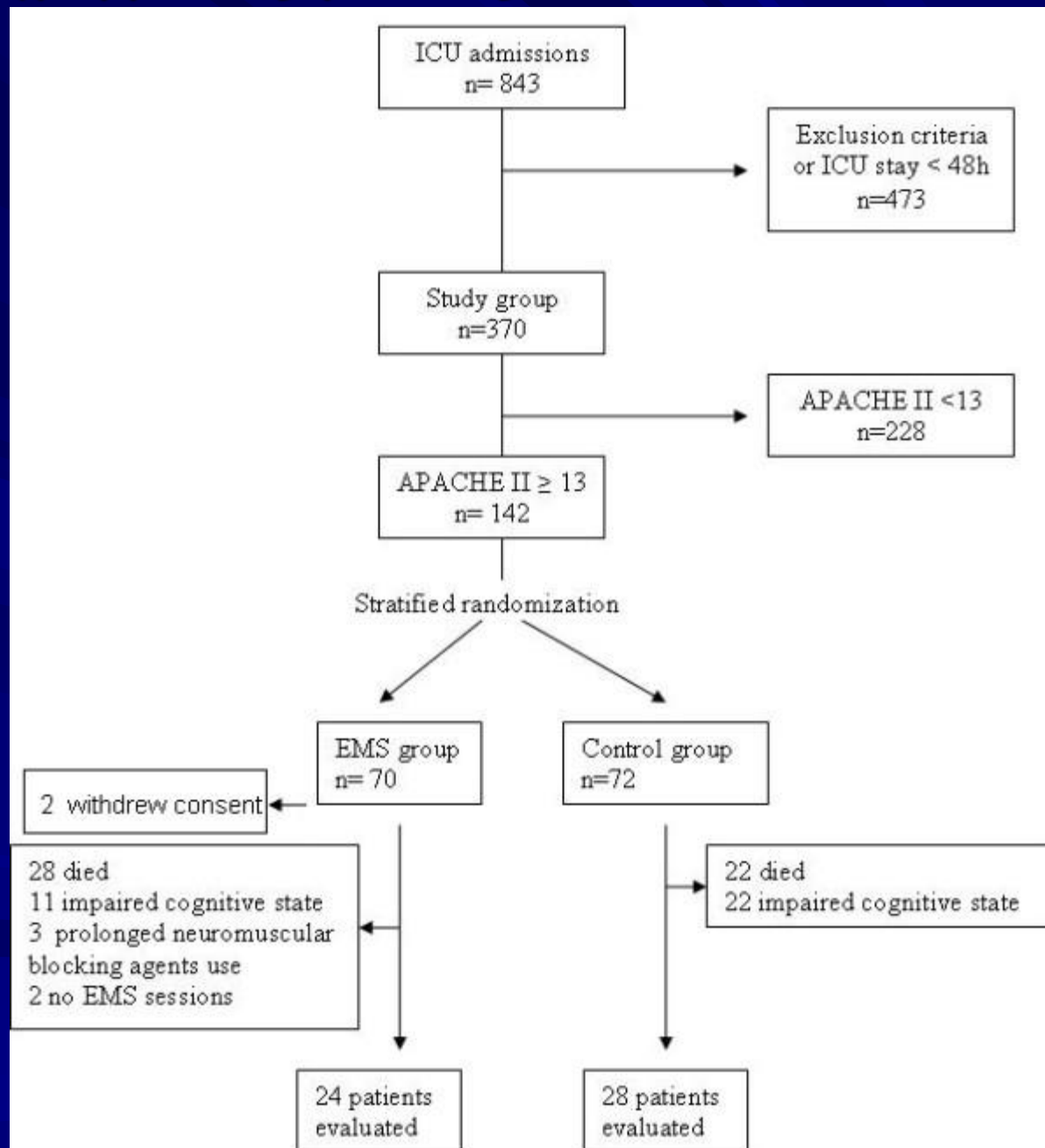


Επίδραση EMS στη CIPNM

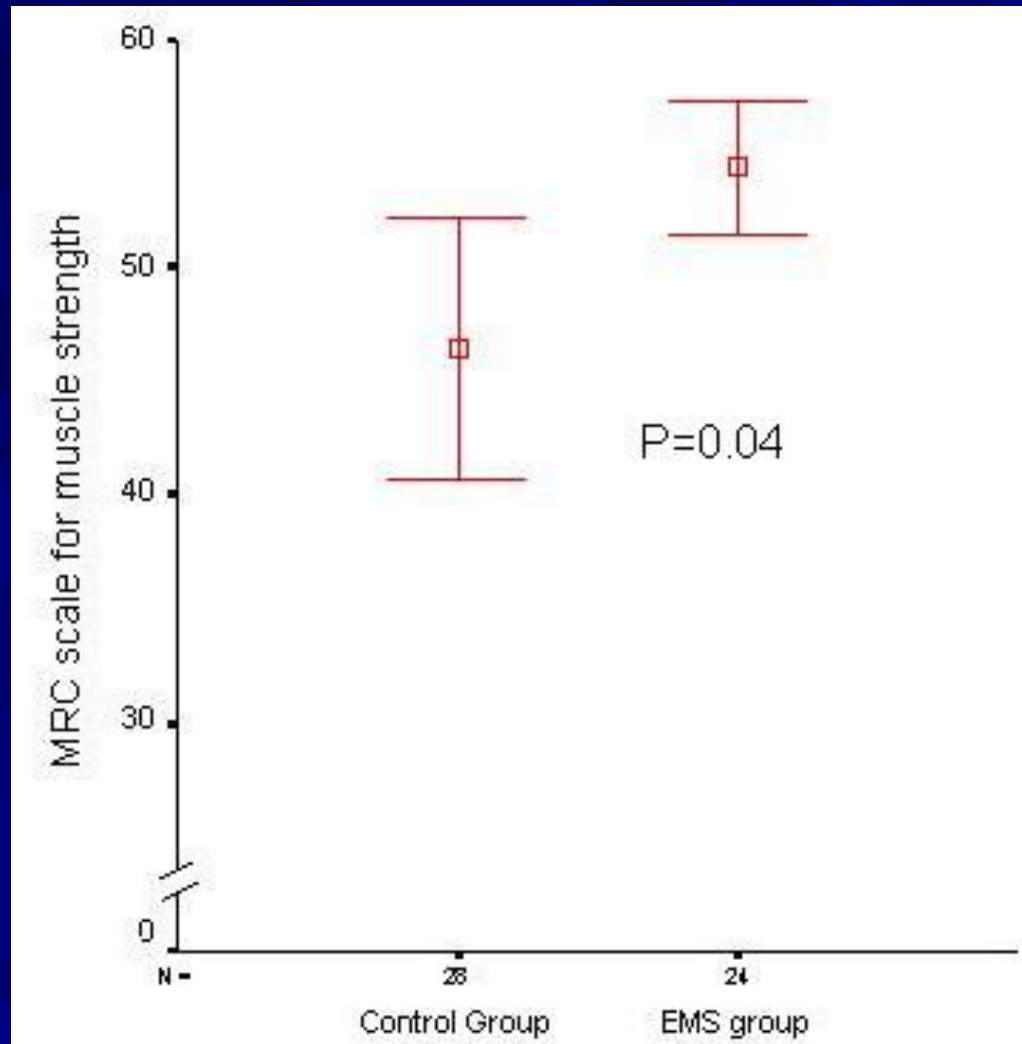
Καθημερινές συνεδρίες EMS σε ασθενείς της ΜΕΘ προλαμβάνουν την ανάπτυξη CIPNM και μειώνουν τη διάρκεια του weaning.

(Συνεδρίες 55 min, ώσεις 45 Hz, 400 msec, μύες: vastus lateralis, vastus medialis, peroneous longous)

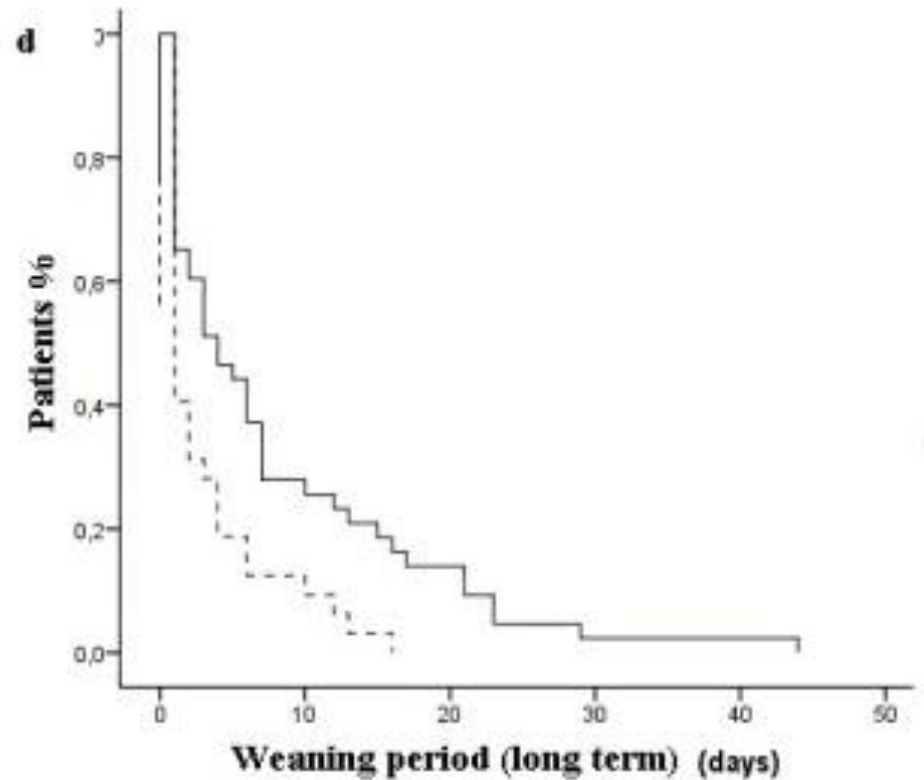
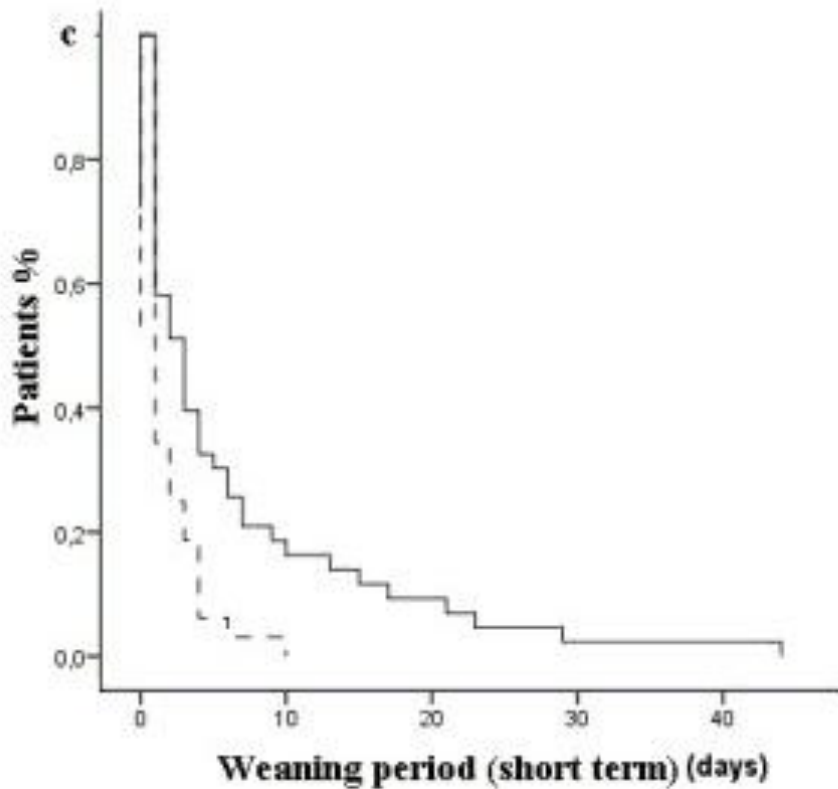
Σχεδιάγραμμα της μελέτης



Διαφορά μυϊκής ισχύος σε βαρέως πάσχοντες με εφαρμογή EMS και χωρίς EMS



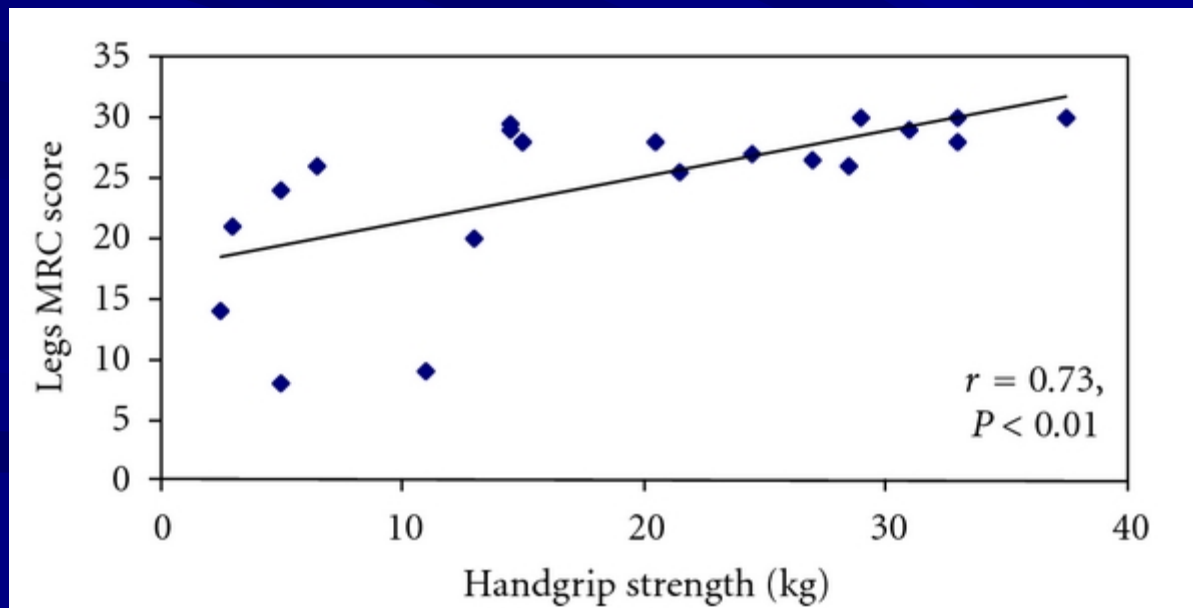
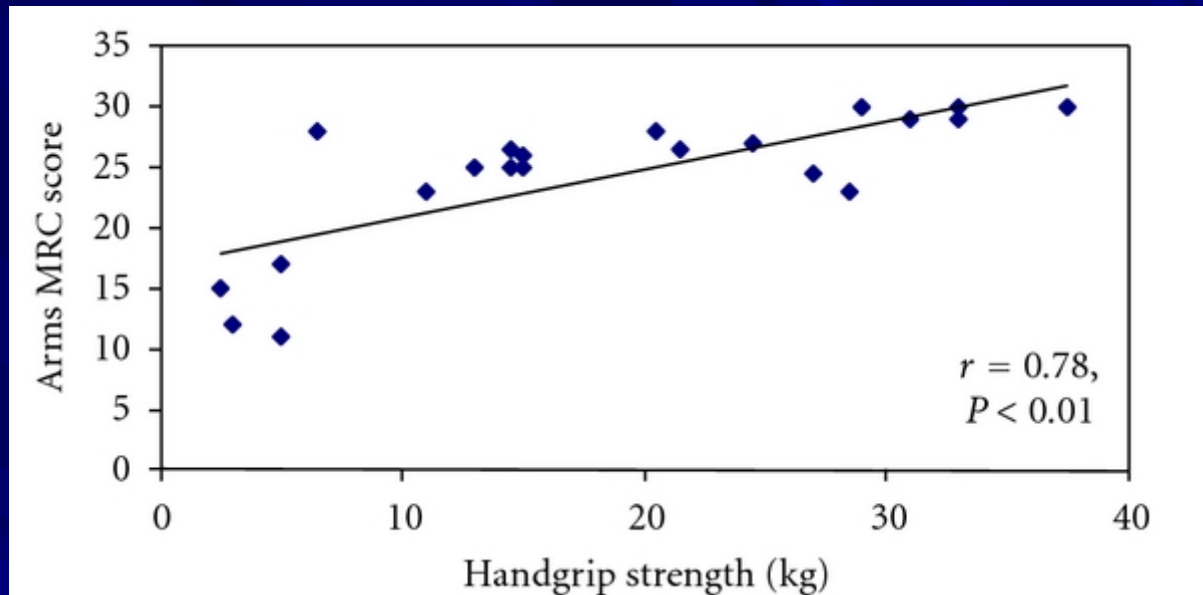
Καμπύλες Kaplan-Meier σχετικά με τη διάρκεια του weaning για τις αντίστοιχες ομάδες ασθενών



Επίδραση EMS στη μυϊκή ισχύ

- Αύξηση ισχύος και σε ομάδες μυών που δεν εφαρμόζεται EMS.
- Αύξηση του MRC score: κάμψη καρπού, κάμψη ισχίου, έκταση γόνατος, ραχιαία κάμψη άκρου ποδός.

Συσχέτιση MRC score για άνω και κάτω άκρα - Handgrip strength



Interventions for preventing critical illness PN and critical illness MP (Review)

'Large RCTs need to be conducted to further explore the role of early rehabilitation and EMS and to develop new preventive strategies.'

- Hermans et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(5):480.
- Van den Berghe et al. *Neurology* 2005;64(8):1348-53.
- Schweickert et al. *Lancet* 2009;373 (9678):1874-82.
- Routsis et al. *Critical Care* 2010;14(2):R74.
- Steinberg et al. *New England Journal of Medicine* 2006;354(16):1671-84.

- Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit.

RESULTS: Independent of risk factors, intensive insulin therapy **reduced incidence of critical illness polyneuropathy/myopathy** (107/212 [50.5%] to 81/208 [38.9%], $p = 0.02$). Treatment with **prolonged** (≥ 14 d) **mechanical ventilation was reduced** from 99 of 212 (46.7%) to 72 of 208 (34.6%) ($p = 0.01$).

- Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients.

RESULTS: In isolated brain injury patients, intensive insulin therapy **reduced mean** ($p = 0.003$) **and maximal** ($p < 0.0001$) **intracranial pressure** while identical cerebral perfusion pressures were obtained with eightfold **less vasopressors** ($p = 0.01$). **Seizures** ($p < 0.0001$) **and diabetes insipidus** ($p = 0.06$) **occurred less frequently**. At 12 months follow-up, more brain-injured survivors in the intensive insulin group were able to care for most of their own needs ($p = 0.05$).

- Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial.

CONCLUSION: A strategy for whole-body rehabilitation-consisting of interruption of sedation and **physical and occupational therapy** in the earliest days of critical illness-was safe and well tolerated, and resulted in **better functional outcomes at hospital discharge, a shorter duration of delirium, and more ventilator-free days** compared with standard care.

Lancet 2009;373 (9678):1874-82.

- Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome.

RESULTS: Methylprednisolone was associated with significantly increased 60- and 180-day mortality rates among patients enrolled at least 14 days after the onset of ARDS. Methylprednisolone increased the number of ventilator-free and shock-free days during the first 28 days in association with an improvement in oxygenation, respiratory-system compliance, and blood pressure with fewer days of vasopressor therapy. As compared with placebo, methylprednisolone did not increase the rate of infectious complications but **was associated with a higher rate of neuromuscular weakness.**

Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy

'There are no published RCTs that examine whether physical rehabilitation interventions improve activities of daily living for people with CIP and CIM.'

Mehrholz et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;3:CD010942

Effect of neuromuscular stimulation and individualized rehabilitation on muscle strength in Intensive Care Unit survivors: A randomized trial.

RESULTS:

MRC, handgrip, functional status and hospital length of stay did not differ at hospital discharge between groups ($p>0.05$). **Δ MRC% one and two weeks after ICU discharge** tended to be higher in NMES group, while it **was significant higher in NMES group of patients with ICU-acquired weakness** at two weeks ($p=0.05$).

Έκβαση

- Αύξηση της διάρκειας του weaning και του μηχανικού αερισμού.

De Jonghe et al. Intensive Care Med 2004

- Αύξηση ενδονοσοκομειακής θνητότητας.

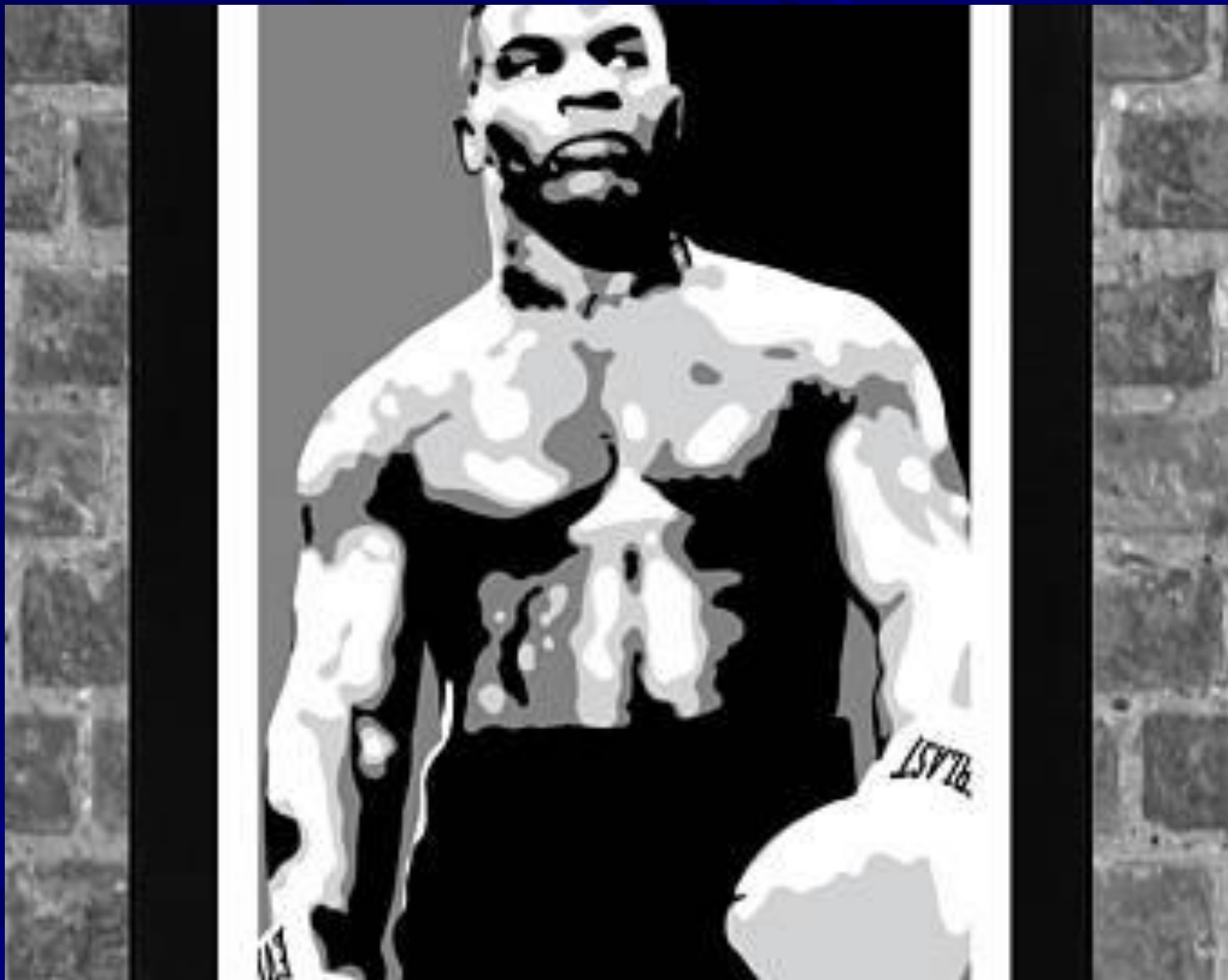
Garnacho-Montero et al. Intensive Care Med 2001

- Παραμένουσα λειτουργική ανικανότητα: σοβαρή δυσλειτουργία (τετραπάρεση, τετραπληγία, παραπληγία) σε ποσοστό 28%.

Latronico et al. Curr Opin Crit Care 2005

Συμπερασματικά

- Παρουσιάζεται συχνά σε ασθενείς της ΜΕΘ.
- Μάλλον τυπική κλινική εικόνα.
- Άγνωστη αιτιοπαθογένεια.
- Χρειάζεται οργανωμένη διαγνωστική προσέγγιση.
- Σημαντικές επιπτώσεις.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!