

NEUROMUSKULÁRNÍ KOMPLIKACE KRITICKÉHO STAVU

doc. MUDr. Josef Bednařík, CSc., MUDr. Petr Vondráček

Neurologická klinika lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně

Nově vzniklá svalová slabost je významným faktorem prolongované morbidity i mortality kriticky nemocných. Kromě exacerbace preexistujícího nervosvalového onemocnění a perzistující farmakologické blokády nervosvalového přenosu navozené působením nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu (NBNP) je nově rozpoznanou příčinou tzv. polyneuropatie (CIP) a myopatie kriticky nemocných (CIM). Tyto komplikace postihují minimálně polovinu kriticky nemocných. Etiopatogeneze je pravděpodobně multifaktoriální. Významným etiologickým faktorem je systémová zánětlivá odpověď (SIRS) a multiorgánové selhání. U CIM je pravděpodobným přidatným faktorem „funkční denervace“ navozená NBNP a vysoké dávky kortikosteroidů. Obě jednotky představují součást širšího spektra sekundárního postižení periferního nervového systému a kosterního svalstva ústícího v „nervosvalové selhání“ analogické selhání dalších orgánů v rámci kritického stavu. Dosavadní stav poznatků o etiopatogenezi kritického stavu neumožňuje účinnou prevenci či léčbu nervosvalových komplikací.

Klíčová slova: kritický stav, seps, polyneuropatie kritického stavu, myopatie kritického stavu.

1. Úvod, definice

V souvislosti se zlepšováním intenzivní péče narůstá počet nemocných, kteří přežívají dříve smrtelné onemocnění či poranění, často však za cenu rozvoje tzv. kritického stavu. **Kritický stav** je obvykle definován jako kombinace **selhání** jednoho nebo více orgánů a **seps**. Podobným termínem je **těžká seps** či **septický šok** (zejména pokud dominuje selhání oběhu). Současná dysfunkce či selhání více orgánů nebo systémů jsou označovány jako **multiorgánová dysfunkce** („multiple organ dysfunction“ – MOD) či **multiorgánové selhání** („multiple organ failure“ – MOF).

Seps (také septický syndrom) byla původně považována za vhodnou, ale neadekvátní mobilizaci obranných mechanismů proti virulentní infekci. Změnu náhledu na tuto problematiku způsobila dvě zásadní pozorování. Prvním bylo zjištění (22), že mediátory získané z aktivovaných leukocytů mohou vyvolat širokou zánětlivou odpověď (tzv. syndrom systémové zánětlivé odpovědi – „systemic inflammatory response syndrome“ – SIRS) a MOF. Bone a spol. (5) pak zjistili, že široká zánětlivá reakce vedoucí k multiorgánovému selhání se může objevit jako následek nejen infekce, ale i traumatu či krvácení bez přítomnosti infekce. Vznikl koncept SIRS jako nekontrolované široké zánětlivé reakce vedoucí až k šoku a multiorgánovému selhání. Termín seps se připouští pro označení zánětlivé systémové odpovědi infekčního původu, což je asi 60 % případů.

Příčinou rozvoje kritického stavu je často infekce, nejčastěji respirační, dále poranění, popálení, velká operace či primární selhání jednoho orgánu či systému. Příčinou rozvoje kritického stavu může být rovněž **primární** onemocnění či poranění **nervového systému**, nejčastěji mozku (např. cévní mozková příhoda, meningoencefalitida či kraniocerebrální trauma), ale také primární neuromuskulární onemocnění, např. Guillainův – Barréův syndrom, myasthenia gravis či amyotrofická laterální skleróza.

Součástí kritického stavu je současná či postupná dysfunkce až selhání základních orgánů a systémů. Multiorgánové selhání se může komplikovat **sekundárním postižením nervového systému**, které lze rozdělit na poměrně časné postižení mozku (tzv. **septickou encefalopatií**), míchy (vzácnou **hypoxickou myelopatií**) a **neuromuskulární komplikace**. Některá skóre

používaná ke kvantifikaci tíže multiorgánového selhání, jako „Sepsis-related Organ Failure Assessment“ – SOFA či „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation“ – APACHE II a III, koreluje s prognózou kriticky nemocných vyjádřenou délkou pobytu na jednotce intenzivní péče či mortalitou (28).

Neuromuskulární komplikace kritického stavu v užším slova smyslu je možno rozdělit na dvě jednotky:

- **polyneuropatii kritického stavu** („critical illness polyneuropathy“ – CIP)
- **myopatii kritického stavu** („critical illness myopathy“ – CIM).

2. Slabost u kriticky nemocných – diferenciální diagnostika

Dominujícím klinickým příznakem neuromuskulárních komplikací kritického stavu je **nově vzniklá svalová slabost**. Je jedinou manifestací myopatie. Rovněž u polyneuropatie kritického stavu slabost dominuje, neboť jde o polyneuropatii převážně motorickou. U řady ventilovaných nemocných může být prvním a v některých případech i jediným příznakem neuromuskulární komplikace slabost respiračního svalstva. Projevuje se ztíženým odpojením od ventilátoru v době, kdy pominuly jiné důvody arteficiální ventilace. I nově vzniklé parézy je však obtížné objektivizovat, neboť kriticky nemocní obvykle nespouštějí. Jsou často v bezvědomí či tlumení sedativy či opioidy, je přítomno paretické postižení centrálního původu v důsledku primárního postižení mozku či míchy, sekundární septické encefalopatie či farmakologická blokáda nervosvalového přechodu. Všechny tyto faktory způsobují, že asi v polovině případů sekundárního postižení typu myopatie či polyneuropatie nejsou přítomny spolehlivé klinické příznaky, které by umožnily tyto neuromuskulární komplikace diagnostikovat a je nutná **diagnostika elektrofyziologická či histopatologická** (tabulka 1).

Ne každá nově vzniklá svalová slabost u nemocného v kritickém stavu je vyvolána neuromuskulárními komplikacemi typu CIP či CIM. Hovoří se proto někdy o **slabosti kritického stavu** („critical illness weakness“). Další příčiny získané slabosti je možno rozdělit do tří skupin:

a) **Nově vzniklé neuromuskulární onemocnění:** Guillainův – Barréův syndrom (GBS); častěji jde o primární onemocnění,

Tabulka 1. Diferenciace nejčastějších příčin získané svalové slabosti u kriticky nemocných

Rozlišující znak	CIM	CIP	Perzistující nervosvalová blokáda
distribuce parézy	proximální=distální	distální>proximální	okohybné, mimické a orofaryngeální svaly
léčba kortikosteroidy	+++?	?	?
NDMBA	++?	?	vždy
SIRS, multiorgánové selhání	+?	+++	?
reflexy	mohou být zachovány	areflexie	mohou být sniženy
porucha citlivosti	ne	obvykle ano	ne
CK	obvykle zvýšena	nezvýšena	nezvýšena
EMG	myopatický obraz*	neuropatický obraz*	dekrement při repetitivní stimulaci
přímá svalová stimulace	svalová excitabilita snižena	svalová excitabilita normální	svalová excitabilita normální
svalová biopsie	atrofie vláken II. typu, ztráta myozinu, nekrotizující myopatie	denervační a reinervační změny	normální nález

* blíže viz tabulka 2

kteří může být komplikováno rozvojem kritického stavu, může však jít i o pozdní komplikaci u pacienta v kritickém stavu. V diferenciální diagnostice oproti CIP a CIM pomáhá elektrofyziologický obraz demyelinizační neuropatie u většiny případů GBS a dále proteinocytologická disociace.

b) Exacerbace preexistujícího nervosvalového onemocnění v důsledku rozvoje kritického stavu a multiorgánového selhání; mezi nejčastější nervosvalová onemocnění dekompenzující se u kriticky nemocného patří: myasthenia gravis, svalová dystrofie, amyotrofická laterální skleróza, periodické paralýzy a akutní intermitentní porfyrie.

c) Perzistující blokáda nervosvalového přenosu v důsledku protrahovaného působení nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu (NBPN). Blokátory nervosvalového přenosu jsou léky vyvinuté původně pro krátkodobé použití na operačním sále a používané u asistované ventilace. U kriticky nemocných dochází často k nežádoucímu protrahovanému efektu NBPN. Příčinou je změněná farmakodynamika a farmakokinetika ve vyšším věku či v důsledku selhání některých orgánů, zejména jater a ledvin. Přetrvávající blokádu nervosvalového přenosu lze přitom velmi obtížně detekovat klinicky. Doporučuje se dávku NBPN kontrolovat pomocí jednoduché elektrické stimulace motorických vláken n. ulnaris či n. medianus sérií čtyř stimulů o frekvenci 2 Hz (tzv. „train of four“) a sledování motorické kontrakce aspekci či pomocí mechanogramu. Vymizení poslední odpovědi odpovídá blokáde přibližně 75 %, ztráta 3. odpovědi blokáde 80 %, chybění 2. odpovědi blokáde 90 % a chybění všech odpovědí blokáde 100 % nervosvalových plotének. Citlivější detekce přetrvávající blokády nervosvalového přenosu je možná pomocí repetitivní elektrické stimulace motorického nervu a registrací dekrementu amplitudy či arey sumačního svalového akčního potenciálu.

3. Neuromuskulární komplikace kritického stavu

3.1. Polyneuropatie kritického stavu

Historie

První zmínky o polyneuropatii u nemocných v komatu jsou z r. 1961 (21) a u popálených z r. 1971 (15). Polyneuropatie kritického stavu jako samostatná jednotka byla poprvé

popsána v r. 1983 nezávisle na sobě dvěma skupinami (4,25). V dalších letech byla upřesněna klinická, elektrofyziologická a histopatologická charakteristika této jednotky.

Epidemiologie

SIRS je přítomen u 20–50 % nemocných na jednotkách intenzivní péče a u přibližně 70 % z nich se rozvine CIP (33). Je však možné, že výskyt polyneuropatie byl nadhodnocen, neboť u části případů šlo o myopatii kriticky nemocných. CIP je vzácně popisována i u pediatrických pacientů (23).

Etiopatogeneze

Přesná příčina CIP není známa. Některá ojedinělá sdělení i rozsáhlejší studie prokazovaly sice asociaci některých faktorů s rozvojem CIP, zejména hypalbuminémie, hyperglykémie, hyperpyrexie či NBNS (16), v posledních letech však převládají názory, které spojují CIP se SIRS a multiorgánovým selháním (33).

Existuje spekulativní výklad vzniku CIP v rámci SIRS, podle kterého je u sepse porušena mikrocirkulace v řadě orgánů (11). Krevní cévy zásobující nervy postrádají schopnost autoregulace, což je činí velmi náchylné k poškození. Cytokiny, které jsou produkovány při sepsi, mají histaminové účinky a mohou zvyšovat mikrovaskulární permeabilitu. Výsledný endoneurální edém může indukovat hypoxii uzávěrem kapilár či zvýšením interkapilární vzdálenosti. Hund a spol. (16) popsali v séru nemocných s CIP potenciální toxin, jehož podstata však není známa.

Sepse byla považována za příklad nekontrolované aktivity **prozánětlivých mechanismů**. U kritického stavu však může být **časná prozánětlivá odpověď** vystřídána **protizánětlivou odpovědí**. Nedávno byl popsán syndrom analogický SIRS – syndrom kompenzační protizánětlivé odpovědi („compensatory anti-inflammatory response syndrome“ – CARS) provázený zvýšenou produkcí protizánětlivých cytokinů (6). **Časový vztah mezi pro- a protizánětlivým stavem však nebyl plně objasněn a často nemocný několikrát osciluje mezi oběma extrémy. Interakce mezi pro- a protizánětlivými mediátory určuje tíži imunitní dysfunkce. Budťo je dosaženo rovnováhy, nebo převládá pro- či protizánětlivé mediátory vedoucí k SIRS či CARS a ústící v MODS či MOF.** Zvýšená

hladina některých prozánětlivých (interleukiny 1 a 6 – IL1, L6, tumor necrosis factor – TNF) – i protizánětlivých cytokinů (IL10) byla spojena s nepříznivou prognózou kritického stavu.

Některé práce ukazují, že protrahovaná léčba periferními svalovými relaxantii může vyvolat čistou motorickou axonální neuropatii (12), tento koncept není však obecně přijímán.

Klinická manifestace

CIP se typicky manifestuje jako končetinová **slabost a areflexie**, v těžkých případech dochází ke kvadruplegii a respirační paralyze, která se může manifestovat obtížným zrušením mechanické ventilace (32). Známky septické encefalopatie se objevují do 14 dnů od přijetí na JIP a obvykle předcházejí známky CIP. Existuje popis variant CIP projevujících se jako převážně motorická neuropatie. Klinicky jde o nemocné s těžkou generalizovanou slabostí a sníženými, avšak zachovanými šlachosvalovými reflexy. Hypo- či areflexie však může být maskována zvýšením šlachových a okosticových reflexů v důsledku centrálního poškození. Svalové **atrofie** jsou pozdním a nespecifickým příznakem. V rámci polyneuropatie mohou být poškozena i vlákna senzitivní a autonomní, **poruchu citlivosti a autonomní dysfunkci** lze však v podmínkách kritického stavu a jednotky intenzivní péče obtížně detekovat. U poloviny nemocných však klinické příznaky CIP nejsou patrné a jsou přítomny pouze elektrofyziologické známky akutní axonální polyneuropatie.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Relativní podíl myopatie a neuropatie u jednotlivého nemocného s novou svalovou slabostí je obtížné posoudit pouhým klinickým vyšetřením. Odlišení obou jednotek je však nutné jak z hlediska studia jejich etiopatogeneze, tak i možné odlišné prognózy.

Elektrofyziologické vyšetření představuje důležitý klíč k diferenciaci obou jednotek. Je možno diferencovat tři vzorce elektrofyziologického poškození (7): čistě motorické poškození, které může být podmíněné distální axonální motorickou neuropatií, myopatií i poruchou nervosvalového přenosu, dále smíšeným motoricko-senzitivním poškozením, typickým pro část nemocných s polyneuropatií, a vzácně čistě senzitivním poškozením.

V úvodu každého elektrofyziologického vyšetření u kriticky nemocného, který dostává či v posledních několika dnech dostal NBNP, je nutné provést vyšetření **repetitivní stimulace motorického nervu** k vyloučení podílu perzistující

farmakologické blokády nervosvalového přenosu. Přehlédnutí této blokády může vést k chybné interpretaci výsledků elektrofyziologického vyšetření, zejména snížení amplitud sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP). Vzácně může jít o jinou příčinu abnormálního dekrementu amplitudy či arey CMAP než perzistující blokádu způsobenou NBNP, zejména o exacerbaci myastenien gravis, potencionovanou případně současnou medikací aminoglykosidy.

I po vyloučení blokády nervosvalového přenosu není elektrofyziologické odlišení mezi CIM a CIP jednoznačné, protože elektrofyziologické rysy myopatie a polyneuropatie kritického stavu jsou velmi podobné (tabulka 2).

Elektrofyziologické nálezy včetně abnormálního nervosvalového jitteru u CIP ukazují, že jde o primárně axonální distální převážně motorickou neuropatii. U myopatie kritického stavu však může být amplituda sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP) snížena stejně jako u CIP. Příčinou je atrofie svalových vláken, jejich ztráta v důsledku nekrózy, případně snížená dráždivost sarkolemy, jak bylo prokázáno pomocí tzv. přímé svalové stimulace. Stejně tak může být u myopatie přítomna spontánní aktivita charakteru fibrilačních potenciálů a pozitivních ostrých vln. U nekrózy svalových vláken může být abnormální spontánní aktivita vyvolána funkční dyskonexi ploténkové zóny od aktivní membrány či od depolarizace svalového vlákna jako důsledek membránové dysfunkce. Elektrofyziologické rysy CIM jsou tedy podobné jako u CIP. Diferenciace těchto dvou jednotek je možná pomocí některých dalších elektrofyziologických parametrů. CIM nepostihuje senzitivní nervová vlákna, zatímco u CIP jsou amplitudy senzitivního nervového akčního potenciálu (SNAP) sníženy. Je však obtížné získat spolehlivé senzitivní odpovědi v podmínkách JIP. Amplituda SNAP může být i u myopatie falešně snížena v důsledku otoku končetiny. Obě jednotky dále produkují odchýlný náborový vzorec, který je však obtížné či nemožné studovat u nespupracujících či komatózních nemocných. Pokud je slabost těžšího stupně, volní aktivita může navíc zcela chybět. **Rutiní elektrofyziologické vyšetření** má tedy omezenou cenu v diferenciaci CIP a CIM.

Novou možností, jak diferencovat CIM od CIP, je metoda **přímé svalové stimulace** prostřednictvím jehlových elektrod umístěných přímo do svalu (3,24). Elektrická odpověď získaná přímou stimulací svalu („the direct muscle compound muscle action potential“ – dmCMAP) může být porovnána s odpovědí získanou nervovou stimulací („the nerve-evoked compound muscle action potential“ – neCMAP). Je-li redukce amplitudy CMAP zjištěna při běžné kondukční studii důsledkem ztráty excitability svalové membrány

Tabulka 2. Elektrofyziologické nálezy u myopatie a polyneuropatie kriticky nemocných

Elektrofyziologické parametry	Myopatie kriticky nemocných	Polyneuropatie kriticky nemocných
amplituda CMAP	snížená	snížená
amplituda SNAP	normální*	snížená
rychlosti vedení	normální	normální
EMG: spontánní aktivita	fibrilace časté	fibrilace různé četnosti
EMG: náborový vzorec**	myopatický	neuropatický

* může být snížena v důsledku edému končetiny

** často nelze vyšetřit v případě plegie, poruchy vědomí či nespupracování

(tedy při postižení na úrovni svalu), tak tato vlákna neodpovídají jak na stimulaci nervu, tak svalu. Poměr nerv/sval je přibližně roven 1. Pokud je snížení amplitudy CMAP důsledkem denervace, vede přímá elektrická stimulace svalu k vyšší amplitudě motorické odpovědi než stimulace nervu; poměr nerv/sval je tedy typicky snížen pod 1, obvykle je menší než 0,5. Dosud však není jasné, jaký je vztah snížené excitability sarkolemy k dalším elektrofyziologickým, histopatologickým i klinickým projevům CIM.

CIP je spojena s normální či lehce zvýšenou sérovou hladinou kreatinkinázy (CK).

Patologická anatomie

Biopsie senzitivního nervu (obvykle n. suralis či n. peroneus superficialis) prokazuje známky primární axonální degenerace s maximem distálně, bez známek zánětu. Svalová biopsie vykazuje v akutním stádiu známky denervace, projevující se disperzní atrofií svalových vláken obou typů, ve stádiu reinervace pak dochází k typovému seskupování svalových vláken.

Prognóza

Prognóza kriticky nemocných je obecně špatná; mortalita dosahuje až 50 %. U nemocných, kteří přežijí kritické onemocnění, je obvyklá pouze částečná úprava neurologického deficitu. Úprava může trvat několik měsíců a nemocní s velmi těžkým stupněm postižení nemusejí dosáhnout plné úpravy funkce. Trvalý neurologický deficit může vzniknout zejména v důsledku kompresivních mononeuropatií.

Léčba

Nejsou žádné důkazy, že některý specifický způsob léčby septického syndromu, jako použití inotropních léků, antibiotik, parenterální či enterální výživa, je jakýmkoli způsobem odpovědný za vznik polyneuropatie (33). Veškerá opatření působící preventivně či léčebně u septického syndromu jsou jedinými současnými možnostmi, jak léčit CIP.

Předpokládaná úloha SIRS a prozánětlivých cytokinů v etiopatogeneze kritického stavu a multiorgánového selhání i CIP vyústila v klinické pokusy se zablokováním těchto prozánětlivých cytokinů v počátcích SIRS. Byly použity monoklonální autoprotilátky proti endotoxinu, TNF-alfa či antagonisty rekombinantního lidského IL1 receptoru, výsledky byly však negativní. **Snížená funkce makrofágů ve stádiu CARS vedla ke snaze léčit sepsi pomocí interferonu gama s pozitivními výsledky (10).** Wijdicks a Fulham (31) léčili tři kriticky nemocné IVIG, ale bez efektu.

3.2. Myopatie kritického stavu

Historie

V r. 1977 Mac Farlane a Rosenthal (20) poprvé popsali kvadruplegii u astmatika, který byl léčen vysokými dávkami hydrokortizonu a nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu. Následovala řada dalších sdělení popisujících obdobné případy, obvykle ve spojitosti s léčbou korti-

kosteroidy a NBNP a označující tuto jednotku jako akutní hydrokortizonovou myopatii, akutní kvadruplegickou myopatii, nekrotizující myopatii, myopatii silných vláken („*thick filament myopathy*“) či myopatii kritického stavu („*critical illness myopathy*“ – CIM). V poslední době však přibývá sdělení popisujících výskyt myopatie bez aplikace těchto látek (9).

Epidemiologie

Výskyt CIM není znám zejména pro nespolehlivou diferenciaci oproti polyneuropatii kritického stavu. Někteří autoři, kteří použili k diagnostice CIM standardní elektrofyziologické vyšetření či přímou svalovou stimulaci, prokazují, že výskyt CIM je srovnatelný s CIP (24, 29).

Etiopatogeneze

Existuje řada důkazů, že CIM je heterogenní onemocnění, ve které může vyústit řada patogenetických dějů. Jednou hypotézou, opřenou o řadu experimentálních důkazů, je současné myotoxické působení kortikosteroidů a NBNP. Byl pozorován vzestup exprese steroidních receptorů v denervovaném svalu a selektivní ztráta myozinových filament po injekci dexametazonu do denervovaného svalu u krys. Glukokortikoidy aktivují také ATP-ubiquitin-dependentní proteolytický systém, který může hrát roli v degradaci myozinu. Další autoři demonstrovali zvýšenou expresi calpainu (kalciem-aktivovaného enzymu, podílejícího se na degradaci proteinů). Na základě těchto nálezů byla postulována tzv. dvoustupňová hypotéza („*a two hit hypothesis*“), podle které steroidy působí na terénu funkční denervace zúsobené NDMBA vedoucí ke zvýšené expresi steroidních receptorů; imobilizace může být přidatným faktorem (30).

CIM byla popsána po podání **metylprednizolonu (34), hydrokortizonu (20), prednizonu, betametazonu a dexametazonu** a dále po podání NBNP **pankuronia, vekuronia a atrakuria (27)**. Není známa minimální dávka, která vede k rozvoji CIM, ani relativní podíl kortikosteroidů a NBNP.

Alternativní hypotéza podporovaná elektrofyziologickým nálezem inexcitability svalové membrány při přímé svalové stimulaci (24) předpokládá abnormální klidovou depolarizaci sarkolemy v důsledku porušené regulace iontových kanálů, opět nejspíše vlivem kortikosteroidů či kombinace s NBNP.

Další hypotéza považuje CIM za katabolický proces v důsledku sepse a uvolnění prozánětlivých cytokinů, což vede k degradaci svalových proteinů a odpovídá normálnímu nálezu EMG, normální hladině CK a histologicky atrofií vláken typu 2 (také kachektická myopatie). Existuje řada sdělení popisujících výskyt CIM u nemocných se sepsi či multiorgánovým selháním a bez expozice kortikosteroidům či NDMBA (9).

Klinický obraz

Onemocnění se manifestuje generalizovanou svalovou slabostí, která se projevuje obvykle ve stádiu vysazení NBNP a odpojování od ventilátoru. Slabost na rozdíl od většiny

myopatií postihuje proximální i distální svaly či dominuje distální slabost. Vzácně jsou postiženy okohybné a mimické svaly (1). Tonus je snížený, postupně se rozvíjí svalové atrofie, reflexy mohou být normální, snížené až atypicky nevybavné. Citlivost je typicky neporušená, pokud není současně postižení charakteru polyneuropatie kritického stavu.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Patologická anatomie

Ve svalové biopsii jsou popisovány tři základní typy patologických změn (17).

Atrofie vláken typu 2 (9) – také tzv. „disuse atrophy“ či myopatie kritického stavu („critical illness myopathy“) v užším slova smyslu.

Nekróza svalových vláken, kolísající od mírné disperzní nekrózy až po těžkou panfascikulární nekrózu, postihující vlákna obou typů bez přítomnosti zánětlivého infiltrátu (13), či difúzní nekróza charakteru rabdomyolýzy se zvýšením CK a myoglobinurii (34) – také **akutní nekrotická myopatie**.

Za změnu, která je pro postižení svalové tkáně v rámci kritického stavu nejspecifičtější, je považována selektivní ztráta silných (myozinových) filament. Deficit myozinu je přítomen ve svalových vláknech obou typů ložiskově či difúzně a je prokazatelný reakcí s myozinovou ATP-ázou, imunohistochemicky pomocí protilátek proti myozinu či pomocí elektronmikroskopického vyšetření (1, 17, 30) – tzv. **myopatie silných myozinových filament** („thick filament myopathy“ či „myosin loss myopathy“). Tento typ patologie je přítomen zejména u myopatie spojené s léčbou kortikosteroidy a NBNP. Není však zcela specifický u CIM a byl popsán u některých dalších myopatií, např. u dermatomyozitidy, kongenitálních myopatií či po transplantaci jater či plic.

Jednotlivé patologické nálezy se však mohou kombinovat. Helliwel a spol. (14) prokázali snížení plochy svalových vláken na příčném průřezu o 3–4 % denně; v atrofických vláknech docházelo ke ztrátě myozinu a ke zvýšené expresi některých proteolytických enzymů (katepsinu, ubiquitinu). Tyto změny byly přítomny u nemocných, kteří nedostávali NBNP ani kortikosteroidy.

V posledních letech se objevují sdělení prokazující biotické nálezy svědčící pro podíl zánětlivých imunopatologických dějů na vzniku CIP. Jde o zvýšenou expresi HLA I, MAC, přítomnost makrofágů a T lymfocytů a produkci prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů (2, 8)

Kreatinkináza bývá pravidelně zvýšena u přibližně 50–85 % případů. U nemocných se status asthmaticus léčených kortikosteroidy v případě rozvoje CIM dosáhla hladina CK vrcholu 2.–5. den od počátku expozice kortikosteroidům a normalizovala se do 16 dnů. Při výrazném zvýšení CK může být přítomna myoglobinurie.

Elektrofyzilogické vyšetření ukazuje typické známky myogenního postižení: snížení amplitudy CMAP, normální či lehce abnormální distální motorické latence a rych-

losti vedení motorickým nervem a normální senzitivní neurogram. V jehlové EMG jsou v případě zachování volní hybnosti přítomny potenciály motorických jednotek o krátkém trvání a nízké amplitudě a dále rychlý až předčasný nábor motorických jednotek a případně spontánní aktivita typu fibrilačních potenciálů a pozitivních ostrých vln různé četnosti. Tento elektrofyziologický obraz je však velmi blízký nálezů u axonální polyneuropatie. Typické elektrofyziologické nálezy u obou jednotek jsou shrnuty v tabulce 2. Diferenciace je v podmínkách jednotky intenzivní péče dále ztížena množstvím artefaktů, což může ztěžovat vyšetření technicky náročnějším senzitivním neurogramem; často přítomné otoky končetin pak mohou falešně snižovat amplitudu SNAP. Vyšetření parametrů potenciálů motorické jednotky, náboru motorických jednotek a interferenčního vzorce pak znemožňuje plegie příslušných svalů (i z důvodu současné centrální parézy v rámci tzv. septické encefalopatie či jiného organického postižení mozku), neuromuskulární blokáda v důsledku podávání NBNP či porucha vědomí a nespokojení nemocného v důsledku primárního onemocnění mozku či sedativní medikace.

Diferenciální diagnostika oproti CIP může být dále ztížena faktem, že kriticky nemocný pacient může mít preexistující polyneuropatii či dojde k rozvoji současného postižení svalů i nervů (polyneuromyopatie kritického stavu – CIPM).

Průběh a prognóza: není přesně známa. Pokud nemocní přežijí kritický stav, může být prognóza CIM dobrá; Latronico a spol. (19) zjistili úplnou úpravu do 1/2 roku u 6 ze 7 nemocných s předchozí kvadruparézou či kvadruplegií.

Léčba: kauzální léčba není známa. Obvykle se doporučuje preventivně omezit vliv potenciálně významných etiologických činitelů, tj. omezit či vyvarovat se aplikace NBNP, minimalizovat dávky kortikosteroidů, intenzivně léčit septický stav (antibiotika, podpora oběhu, zamezit malnutrici). Někteří autoři doporučují v případě nutnosti myorelaxace používat kurare (26). Po odeznění kritického onemocnění časná mobilizace a rehabilitační péče.

4. Nevyřešené otázky a výhled

V etiopatogeneze nervosvalových komplikací existuje dosud řada nevyřešených otázek.

- Není jasná **epidemiologie** samostatné CIM či současné asociace s CIP.
- Neexistuje obecně přijímaný **diagnostický algoritmus** neuropatie a myopatie kritického stavu. Klinická diagnostika je v podmínkách kritického stavu nespolehlivá a málo senzitivní. Elektrofyziologická diagnostika je dostatečně senzitivní, ale neumožňuje zcela spolehlivě diferencovat postižení typu CIP a CIM. Validita přímé svalové stimulace prokazující snížení excitability sarkomery není dosud potvrzena a není znám vztah této elektrofyziologické změny k jednotlivým typům patologie svalové tkáně v rámci CIM. Byla navržena diagnostická kritéria CIM založená na různém stupni pravděpodobnosti klinické diagnózy (18). Svalová biopsie je invazivní metodou, která není vhodná pro běžné klinické

použití. Je navíc zřejmě příliš senzitivní, neboť zachytí určitý stupeň histologických změn prakticky u všech kriticky nemocných; část těchto změn nemusí být klinicky relevantní.

- Není jasné, zda charakteristické patologické změny svalové tkáně v rámci CIM reprezentují samostatné jednotky, případně i s odlišnou etiopatogenezi, či jde o plynulé kontinuum změn včetně postižení periferního nervstva. Řada autorů začíná mluvit o **polyneuromyopatii kritického stavu** – CIPM.
- Zatímco u polyneuropatie kritického stavu je přesvědčivě doložen etiologický význam SIRS, u myopatie kritického stavu není i přes řadu experimentálních údajů a klinických sdělení přesvědčivě prokázána úloha kortikoste-

roidů a zejména NBNP v její etiopatogenezi a sílí názory na význam SIRS a MOF. Nejpravděpodobnější je multifaktoriální etiologie, kdy jednotlivé faktory se navzájem podmiňují a na sebe navazují, např. denervace v důsledku poruch mikrocirkulace, funkční denervace v důsledku působení NBNP či inaktivita tvoří terén pro působení dalších faktorů, např. kortikosteroidů.

- Významnější podíl SIRS na etiopatogenezi CIM a její častá asociace s CIP by mohly napovídat, že jde o „neuromuskulární selhání“ analogické selhání dalších orgánů či systémů v rámci kritického onemocnění spíše než o pozdní „komplikaci“ kritického stavu.

*Práce byla vytvořena s podporou grantu
IGA MZČR NF-5980-3*

Literatura

- Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, Ridings LW, McVey AL. Prolonged paralysis due to non-depolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 1994; 17: 647–654.
- Bazzi P, Moggio M, Prella A, Sciacco M, Messina S, Barbieri S, Tonin P, Tomelleri G, Battistel A, Adobbati L, Ceccarelli N, Veschi G, Scarlato G. Critically ill patients: immunological evidence of inflammation in muscle biopsy. *Clin Neuropathol* 1999; 18: 23–30.
- Bednarik J, Vondracek P, Kadanka Z. Electrophysiological differentiation between critical illness neuropathy and myopathy: prospective case series study. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): A: 377.
- Bolton CF, Brown JD, Sibbald WJ. The electrophysiological investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology* 1983; 33: 186.
- Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 724–726.
- Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125–1128.
- Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998; 24: 801–7.
- De Letter MA, van Doorn PA, Savelkoul HF, Laman JD, Schmitz PI, Op de Coul AA, Visser LH, Kros JM, Teepen JL, van der Meche FG. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol* 2000; 106: 206–13.
- Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleukx G, Van den Bergh P. Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 186–92.
- Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature Med* 1997; 3: 678–681.
- Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner J-D, et al. Septic shock pathogenesis. *Lancet* 1991; 338: 732–6.
- Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz MJ, et al. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction agents. *Crit Care Med* 1991; 19: 1125–1131.
- Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ, et al. Necrotizing myopathy of critically-ill patients. *J Pathol* 1991; 164: 307–14.
- Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, McClelland P, Palmer TE, Bone JM. Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 507–17.
- Henderson B, Koepke GH, Feller I. Peripheral polyneuropathy among patients with burns. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 149–51.
- Hund EF, Fogel W, Krieger D, Degeorgia M, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1282–3.
- Hund EF. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544–2547.
- Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1785–1788.
- Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579–1582.
- MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2: 615–620.
- Mertens HG. Die disseminierte neuropathie nach koma. *Nervenarzt* 1961; 32: 71–9.
- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227–242.
- Petersen B, Schneider C, Strassburg HM, Schrod L. Critical illness neuropathy in pediatric intensive care patients. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 749–53.
- Rich MM., Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20: 665–73.
- Roelofs RI, Cerra F, Bielka N, et al. Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome. *Neurology* 1983; 33: 240.
- Sapirstein A, Hurford WE. Neuromuscular blocking agents in the management of respiratory failure. Indications and treatment guidelines. *Crit Care Clin* 1994; 10: 831–43.
- Segredo V, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Caldwell JE, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327: 524–8.
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–800.
- Vondráček P, Bednařík J. Polyneuromyopatie kriticky nemocných – pilotní studie. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2000; 69/96: 226–233.
- Waclawik AJ, Sufit RL, Beinlich BR, Schutta HS. Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium. *Neuromusc Disord* 1992; 2: 19–26.
- Wijdicks EF, Fulgham J. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1494–1495.
- Wijdicks EF, Litchy WJ, Harrison BA, Gracey DR. The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 955–9.
- Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99: 176–84.
- Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 285–92.