

Neuromuskulære forandringer hos kritisk syge patienter

Overlæge Torben Aagaard Smith &
overlæge Martin Ejler Fabricius

Glostrup Hospital, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling

Resume

Introduktion: Hos kritisk syge patienter, der er indlagt på en intensivafdeling, kan der i forløbet opstå uventet muskelsvaghed i ekstremiteter og respirationsmuskulatur stigende til paralyse og afhængighed af respirator. Hvis dette ikke kan forklares af den tilgrundliggende sygdom, kan årsagen være en såkaldt *critical illness polyneuropathy* (CIP), en *critical illness myopathy* (CIM) eller en kombination af disse. Det er vanskeligt at stille den eksakte diagnose med konventionelle metoder på en intensivafdeling. Formålet med undersøgelsen var at beskrive diagnostikken med inddragelse af neurofysiologiske metoder og beskrive prognosen.

Materiale og metoder: Femoghalvtreds konsekutivt indlagte, kritisk syge patienter, som i forløbet fik parese af ekstremiteter og/eller respiration uden kendt årsag blev undersøgt med bestemmelse af motoriske og sensoriske nerveledningsforhold i ekstremiteter, elektromyografi, direkte muskelstimulation og bestemmelse af neuromuskulær transmission. Opgørelsen er retrospektiv.

Resultater: Hos 18 patienter var der tegn på CIM, 16 havde CIP, ni havde holdepunkter for en blanding af CIM og CIP, fire havde uerkendt Guillain-Barrés syndrom, to havde normale forhold, og seks var uafklarede. CIM blev overvejende fundet ved undersøgelse tidligt i forløbet på en intensivafdeling.

Konklusion: Det er muligt under vanskelige forhold på en intensivafdeling at stille en mere eksakt diagnose ved hjælp af neurofysiologiske undersøgelser hos patienter med uforklarlige pareser.

Neuromuskulære komplikationer i forløbet af kritisk sygdom hos patienter med ofte langvarige forløb på en intensivafdeling er blevet beskrevet med tiltagende hyppighed igennem de senere år [1]. Kritisk sygdom er defineret bredt som en livstruende sygdom og i denne forbindelse mere specifikt som systemisk inflammatorisk responsyndrom, som, når det ledsages af infektion, betegnes sepsis [2]. Hos nogle kritisk syge patienter udvikles der lammelser af ekstremiteterne og af respirationsmuskulaturen, og disse lammelser kan ikke forklares af den primært tilgrundliggende sygdom. Det kan dreje sig om en påvirkning af de perifere nerver, en såkaldt *critical illness polyneuropathy* (CIP) [3], en påvirkning af tværstribet muskulatur, kaldet *critical illness myopathy* (CIM) [4], eller en blanding af disse to sygdomme. Endelig kan det dreje sig om Guillain-Barrés syndrom eller en neuromuskulær transmissionsdefekt (myasthenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom). Ud fra en objektiv klinisk undersøgelse kan man ikke stille en

eksakt diagnose; dette kræver en neurofysiologisk undersøgelse, som har vanskelige betingelser på en intensivafdeling. Den relative hyppighed af disse sygdomme kendes heller ikke, og prognosen er ofte usikker. Formålet med undersøgelsen var at beskrive den neuromuskulære diagnostik med inddragelse af nyere neurofysiologiske undersøgelsesmetoder og at beskrive prognosen ved disse tilstande.

Materiale og metoder

Undersøgelsen omfatter alle indlagte patienter, der var diagnosticeret med CIP og CIM eller en lignende tilstand på Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Glostrup Hospital, i en fem-årig periode fra 2001 til 2006. Opgørelsen er foretaget retrospektivt. Patienterne blev fundet ved at søge i afdelingens elektromyografi (emg)-undersøgelser gennem fem år, i alt 10.118 undersøgelser, med søgeordene *critical*, kritisk, *illness*, respirator, sepsis, multiorgan, CIP og CIM. Herved fandtes i alt 71 undersøgelser med 69 patienter. Ti patienter blev udelukket, da de var ambulante, og fire blev udelukket, da de var henvist pga. klinisk oplagt Guillain-Barrés syndrom. Tilbage blev 55 patienter, som undersøgelsen bygger på. Alle disse patienter var henvist mhp. nærmere diagnosticering af uforklarlig parese af ekstremiteter og/eller respiration af mindst ti dages varighed. Niogtredive patienter blev undersøgt på intensivafdelingen, 16 blev undersøgt på neurofysiologisk afdeling. Muskelstyrke blev bestemt med en Medical Research Council-skala [5] gående fra 0 til 5, hvor 5 er normal kraft og 0 er paralyse. Det kliniske forløb blev vurderet på en modificeret *functional disability*-skala [6].

Der blev anvendt en Keypoint-elektromyograf. Motorisk og sensorisk nerveledning blev undersøgt i n. ulnaris og n. medianus, motorisk nerveledning i n. tibialis og n. peronæus og sensorisk nerveledning i n. radialis og n. suralis. Disse nerveledningsundersøgelser blev primært foretaget med overfladeelektroder [7]. Hvis de sensoriske svar var usikre, blev der suppleret med nåleundersøgelse (*near-nerve recording*) [8], hvis det var muligt. Undersøgelse af neuromuskulær transmission blev udført med repetitiv og tetanisk stimulation af n. ulnaris [7]. Emg med koncentrisk nålelektrode blev foretaget i m. biceps brachii på overekstremiteterne og i m. tibialis anterior på underekstremiteterne, og hvis det var muligt, blev der foretaget kvantitativ bestemmelse af de motoriske enheder [9]. Muskelfiberexcitabilitet blev bestemt ved direkte muskelstimulation af m. biceps brachii og m. tibialis anterior. Musklen blev stimuleret lige proksimalt for den distale senetilhæftning med en overfladestimulator. Registrering blev foretaget med en koncentrisk nålelektrode 3-4 cm proksimalt for stimula-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Antal patienter fordelt på diagnoser.

| Diagnose | n | % |
|---|----|-----|
| Critical illness myopathy | 18 | 33 |
| Critical illness neuropathy | 16 | 29 |
| Critical illness myopathy + critical illness neuropathy | 9 | 16 |
| Guillain-Barrés syndrom | 4 | 7 |
| Uafklaret | 6 | 11 |
| Normal | 2 | 4 |
| Total | 55 | 100 |

tionsstedet. Med samme nåleposition foretoges herefter stimulation af den relevante perifere nerve. Ratio mellem amplitude af svaret ved nervestimulation og muskelstimulation blev udregnet. Hvis denne ratio er større end 0,5, tyder det på nedsat muskelmembranexcitabilitet og dermed tegn på myopati [10]. Vi valgte at betragte ratio i området 0,5-1 som diagnostisk usikker og brugte først ratio større end 1,0 som tegn på myopati.

Diagnosen CIM og CIP blev stillet ved en samlet vurdering af alle de neurofysiologiske resultater for den givne patient. Kriterier for diagnosen CIM var reduceret motorisk amplitude og normal sensorisk ledning kombineret med ratio ved direkte muskelstimulation > 1 og/eller tegn på myopati ved emg. Kriterier for diagnosen CIP var reduceret motorisk og sensorisk amplitude kombineret med ratio ved muskelstimulation < 0,5 og/eller tegn på neuropati ved emg. Kombination af CIM og CIP var mulig.

For de patienter, der blev diagnosticeret med enten CIM eller CIP, blev forskelle i alder og liggetid undersøgt med en tohalet Students t-test, mens forskelle i køn, mortalitet, risikofaktorer og diagnostisk effektivitet af metoder blev undersøgt med en tohalet Fishers eksakt test. Der blev fastlagt et signifikansniveau på 0,01 (modificeret Bonferronikorrektion).

Alle fulgte procedurer har været i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen.

Resultater

Der indgik 55 konsekutive patienter i undersøgelsen. Hos 18 patienter blev tilstanden karakteriseret som CIM, hos 16 patienter som CIP, ni patienter havde en blanding af CIM og CIP, fire patienter havde uerkendt Guillain-Barrés syndrom, seks patienter var uafklarede, og hos to patienter var der ingen tegn på neuromuskulær påvirkning (Tabel 1).

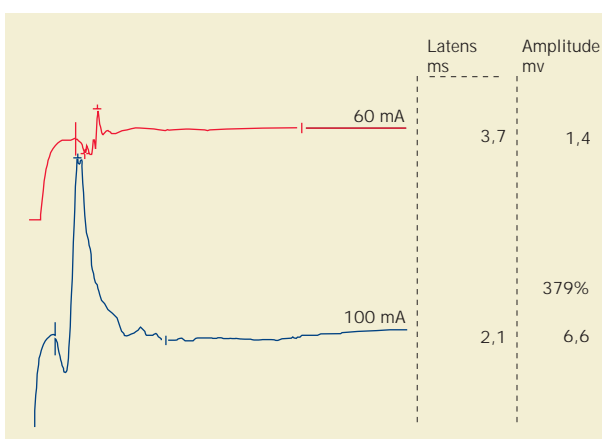
Ved nerveledningsundersøgelsen er det afgørende at få en pålidelig bestemmelse af den sensoriske nerveledning. Inaktivitetsødem af ekstremiteterne gør det ofte vanskeligt at opnå veldefinerede signaler med overfladeelektroder. Nåleteknik blev anvendt hos 40% af patienterne, primært ved undersøgelse af n. ulnaris. N. suralis lod sig af praktiske årsager oftest ikke undersøge med nåleteknik, og den overfladetekniske sensoriske undersøgelse gav oftest utilfredsstillende resultat.

Direkte muskelstimulation, der er en forholdsvis ny teknik, blev anvendt hos 32 patienter. Et eksempel er vist i **Figur 1**. Metoden blev ikke brugt hos alle patienter, dels fordi den ikke blev brugt rutinemæssigt i starten, dels fordi det hos nogle patienter ikke blev skønnet nødvendigt. I alt 23 patienter havde tegn på myopati (19 havde en ratio > 1, og hos fire manglede der et svar). Hos ni patienter var ratio mellem 0,5 og 1 og dermed inkonklusiv (Tabel 2). I 17 tilfælde (53%) var direkte muskelstimulation afgørende for, at en endelig diagnose kunne stilles. Til sammenligning var konventionelt emg (nåleregistrering i musklen) kun konklusiv i 19 ud af 51 undersøgelser (37%) ($p < 0,005$, Fishers eksakte test), og uspecifik i 32 (63%), primært fordi patienterne ikke kunne aktivere musklen voluntært. Selv om det ved plantarstrygning lykkedes at provokere dorsalfleksion i anklen og dermed registrere aktivitet fra m. tibialis anterior, var det oftest ikke muligt at klassificere denne nærmere.

Tabel 3 viser karakteristika for de enkelte diagnostiske grupperinger. Det fremgår, at patienter diagnosticeret med CIM blev set hurtigere i forløbet end CIP-patienterne ($p < 0,01$, t-test) og dermed næsten altid blev undersøgt på en intensivafdeling ($p < 0,001$, Fishers eksakte test). CIM-patienterne havde også en højere alder end CIP-patienterne ($p < 0,01$, t-test), mens der ikke var signifikant forskel på frekvens af sepsis, tilslutning til respirator, opvågningen eller mortalitet. Patienterne i alle tre grupper var meget paretiske på undersøgelsestidspunktet.

Diskussion

Det sker jævnligt, at en patient, der er indlagt på en intensivafdeling efter behandling, operation mv. for en kritisk sygdom ofte kompliceret med sepsis, er kommet i en stabil fase og er vågnet op, men ikke kan tages ud af respirator og ikke kan bevæge ekstremiteterne. Hvis den tilgrundliggende sygdom ikke



Figur 1. Direkte muskelstimulation af m. biceps brachii (øverste spor) og nervestimulation af n. musculocutaneus (nederste spor) med registrering fra m. biceps brachii, samme sted i begge tilfælde. Patient med critical illness myopathy.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

er forklaring på tilstanden, vil det være af betydning at finde en anden årsag og dermed måske give et prognostisk skøn over det fortsatte forløb, hvilket kan danne basis for planlægning af et rationelt behandlings- og optræningsforløb. I denne situation kan en neurofysiologisk undersøgelse være indiceret, hvorved man med undersøgelse af perifere nerver (nerveledningsbestemmelse), muskler (elektromyografi, direkte muskelstimulation) og neuromuskulær transmission (repetitiv nervestimulation) nærmere kan bestemme en mulig defekt, som kan være forklaring på patientens tilstand. Anvendelse af nåleteknik (*near-nerve recording*) ved nerveledningsundersøgelse og af direkte muskelstimulation er af væsentlig betydning for diagnostikken. Differentialdiagnostisk er det vigtigt at finde patienter med Guillain-Barrés syndrom og myasteni, idet disse sygdomme har et anderledes forløb og kræver en anden behandling. De anvendte neurofysiologiske undersøgelser er velegnede hertil.

Tabel 2. Antal patienter undersøgt med henholdsvis elektromyografi og direkte muskelstimulation og de dermed fundne forandringer. Direkte muskelstimulation var oftere konklusiv.

| Diagnose | Elektromyografi, n (%) | Direkte muskelstimulation, n (%) |
|-----------|------------------------|----------------------------------|
| Myopati | 11 (21) | 23 (72) |
| Neuropati | 3 (6) | – |
| Uspecifik | 32 (63) ^a | 9 (28) ^a |
| Ingen | 5 (10) | – |
| Total | 51 | 32 |

a) $p < 0,005$ (tohalet Fishers eksakte test).

Tabel 3. Karakteristika for patienter med: *critical illness myopathy* (CIM), *critical illness neuropathy* (CIP) og CIM + CIP.

| Karakteristika | CIM | CIP | CIM + CIP |
|--|-------------|--------------|------------|
| n | 18 | 16 | 9 |
| Alder, år, median (spændvidde) | 68 (48-81)* | 53 (15-79)* | 68 (38-80) |
| K/M, n | 14/4 ns | 5/11 ns | 4/5 |
| Varighed fra debut til undersøgelse, dage, median (spændvidde) | 25 (10-51)* | 71 (20-180)* | 33 (14-86) |
| Undersøgt på intensivafdelingen, n (%) | 17 (94)** | 6 (38)** | 6 (67) |
| Sepsis, n (%) | 14 (78) ns | 9 (56) ns | 5 (56) |
| Respirator, n (%) | 15 (83) ns | 10 (63) ns | 9 (100) |
| Vågen, n (%) | 15 (83) ns | 9 (56) ns | 7 (78) |
| Parese, < grad 4, n (%) | 17 (94) ns | 12 (75) ns | 9 (100) |
| <i>Prognose</i> | | | |
| Selvhjulp, n (%) | 3 (17) ns | 4 (25) ns | 2 (22) |
| Moderat, n | 3 | 3 | 2 |
| Uoplyst, men lever, n | 4 | 4 | 2 |
| Død, n (%) | 8 (44) ns | 5 (31) ns | 3 (33) |

*) $p < 0,001$ (tohalet Fishers eksakte test).

***) $p < 0,01$ (tohalet t-test).

ns = nonsignifikant ($p \geq 0,01$).

I denne undersøgelse fandt vi i Københavns Amt over en femårig periode 55 patienter med CIM, CIP eller en lignende tilstand. Incidensen er formentlig højere, idet patienterne i undersøgelsen er konsekutive patienter, der var henvist til nærmere diagnostik fra intensivafdelinger og andre afdelinger i amtet, og opgørelsen er retrospektiv. I andre undersøgelser har man påvist, at CIP forekommer hos 50-70% af patienter med sepsis [11, 12], og sepsis er relativt hyppig hos patienter, der er indlagt på en intensivafdeling. Den relative forekomst af myopatiske og neuropatiske forandringer i vores undersøgelse fandtes at være 33% med CIM og 29% med CIP samt 16% med både CIM og CIP. I en tidligere prospektiv undersøgelse, hvor man medinddrog muskelbiopsi, fandt man en lignende fordeling: 40% CIM, 37% CIP og 23% kombineret [13]. Muskelbiopsi blev foretaget hos tre patienter i vores undersøgelse og viste i alle tilfælde myopatiske forandringer i overensstemmelse med de neurofysiologiske fund. I nogle undersøgelser har man påvist, at myopati er hyppigst [14], i andre at neuropati er det [15]. Direkte muskelstimulation blev ikke udført hos alle patienter med diagnosen CIP, idet det ikke blev skønnet at være diagnostisk nødvendigt hos nogle patienter, jf. at opgørelsen er retrospektiv. Det er muligt, at det dermed i en del tilfælde er blevet overset, at patienter med CIP tillige havde CIM.

Ved gennemgang af det kliniske forløb hos vores patienter, var det påfaldende, at patienter med CIM havde haft et generelt mere alvorligt forløb, dvs. de havde været mere syge på undersøgelsestidspunktet end patienter med CIP, der som nævnt i mange tilfælde blev undersøgt på et relativt senere tidspunkt og ikke på intensivafdeling. Prognostisk var der dog ingen forskel på, hvordan det gik patientgrupperne. Patienter, der kun havde CIP var forholdsvis yngre end patienter med CIM eller CIM + CIP. Det kunne derfor tænkes, at nogle CIP-patienter tidligt i forløbet har haft CIM, men enten var døde, før de kunne blive undersøgt eller ikke mere viste tegn på myopati på det sene undersøgelsestidspunkt. En mulig forklaring på dette kunne være, at CIM remitterer hurtigere hos yngre patienter og hurtigere end CIP, men det vil kræve en longitudinal undersøgelse at teste denne hypotese.

Som en ætiologisk faktor i udviklingen af CIM nævnes ofte behandling med binyrebarkhormon og neuromuskulært blokerende stoffer [16], men i en prospektiv undersøgelse af CIP og CIM blev der ikke fundet nogen relation [17]. Vi fandt i denne undersøgelse ingen relation, idet kun to patienter med CIM var i steroidbehandling, og alle patienter havde normal neuromuskulær transmission bedømt med repetitiv nervestimulation.

Det er sandsynligt, at sepsis spiller en afgørende rolle i udviklingen af CIP, men formentlig også for CIM [1]. Hos 58% af alle patienterne i vores opgørelse var sepsis en del af sygdomsbilledet. En anden ætiologisk faktor kunne være et højt blodsukker med deraf følgende påvirkning af mikrocirkulationen til de perifere nerver, hvilket kunne forklare den re-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

duktion i hyppigheden af CIP, der fandtes ved at behandle kritisk syge patienter med insulin [18].

Vanskeligheder med at få patienter, der er tilsluttet respirator, over på spontan respiration kan ses hos op til 30% af de patienter, der er indlagt på en intensivafdeling [19], og ofte har det en neuromuskulær årsag [20]. Vi fandt, at 80% af alle patienter i undersøgelsen var tilsluttet respirator eller havde været det i længere tid i sygdomsforløbet.

Kritisk syge patienter, der har sepsis, er meget ofte tidligt i forløbet bevidsthedsvækkede pga. en forbigående encefalopati [1], men vil som regel senere i forløbet vågne op og kan da have fået CIP eller CIM. Dette gjaldt også for patienterne i vores undersøgelse, idet 71% var vågne på undersøgelsestidspunktet.

Konklusion

Uforklarlig parese af respiration og ekstremiteter i forløbet af kritisk sygdom er ikke sjældent forekommende, men diagnosticeres ofte ikke nærmere pga. vanskelige undersøgelsesforhold på intensivafdelingen. En nærmere udredning af årsag til tilstanden har betydning for den fortsatte behandling. En eksakt diagnose kræver en neurofysiologisk undersøgelse, og de anvendte metoder skal tilpasses de vanskelige forhold på intensivafdelingen. Ikkeinvasiv overfladeteknik til undersøgelse af perifere nerver må ofte suppleres med invasiv nåleteknik, og direkte muskelstimulation er mere informativ end konventionel elektromyografi, som patienten oftest ikke kan kooperere til. Muskelbiopsi kan anvendes i tvivlstilfælde, men er som regel ikke indiceret.

Korrespondance: *Torben Aagaard Smith*, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: torsmi01@glo.regionh.dk

Antaget: 20. november 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140-63.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA et al. Critical illness polyneuropathy. *Brain* 1987;110:819-41.
- Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000;23:1785-8.
- Aid to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum No. 45. London: HMSO, 1976.
- Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-3.
- Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders*. Philadelphia: Elsevier, 2005.
- Rosenfalck P, Rosenfalck A. *Electromyography, sensory and motor conduction: findings in normal subjects*. København: Rigshospitalet, Laboratoriet for klinisk neurofysiologi, 1975.
- Trojaborg W. Quantitative electromyography in polymyositis: a reappraisal. *Muscle Nerve* 1990;9:64-71.
- Rich MM, Bird SJ, Raps EC et al. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997;20:665-73.
- Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC et al. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996;22:856-61.
- Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-84.
- De Letter MA, van Dorn PA, Savelkoul HF, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in muscle tissue. *J Neuroimmunol* 2000;106:206-13.
- Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy – a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1586-93.
- Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC et al. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *J Am Med Assoc* 195;274:1221-5.
- Gutmann L, Blumenthal D, Schochet SS. Acute type II myofiber atrophy in critical illness. *Neurology* 1996;46:819-21.
- Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-82.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Lemaire F. Difficult weaning. *Intensive Care Med* 1993;19:69-73.
- Maher J, Rutledge F, Remtulla H et al. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995;21:737-43.

UVU

Gabestokken indføres ved videnskabelig uredelighed

Ugeskrift for Læger har tidligere kommenteret et tilfælde af videnskabelig uredelighed [1], som omhandlede plagiering. Sagen blev vurderet i Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVU), Udvalget for Sundhedsvidenskab, som konkluderede, at forfatteren havde handlet videnskabeligt uredeligt ved forsætligt at have plagieret et udenlandsk arbejde.

Efter diskussion og juridisk rådgivning har redaktionen besluttet i fremtiden at sætte navn på forfattere, der gør sig skyldige i videnskabelig uredelighed. I lighed med BMJ [2] vil vi omtale sådanne tilfælde og lade den uredeliges navn indgå i overskriften.

Det er i Ugeskrift for Lægers interesse at forebygge videnskabelig uredelighed, hvilket overskygger den uredelige forskers naturlige ønske om anonymitet.

På redaktionens vegne
Ole Haagen Nielsen
Torben V. Schroeder

Litteratur

- Nielsen OH, Schroeder TV. Afskrift er uredeligt – men hvad er konsekvensen? *Ugeskr Læger* 2006;168:3891.
- Chalmers I. Role of systematic reviews in detecting plagiarism: case of Asim Kurjak. *BMJ* 2006;333:594-6.