

# Sindrom mišićne slabosti u intenzivnoj medicini

---

Družak, Hana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:614776>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Hana Družak**

**Sindrom mišićne slabosti u intenzivnoj  
medicini**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

CIM (engl. Critical illness myopathy) – miopatija kritične bolesti

CIP (engl. Critical illness polyneuropathy) – polineuropatija kritične bolesti

CINM (engl. Critical illness neuromyopathy) – neuromiopatija kritične bolesti

ICU (engl. Intensive care unit) – jedinica intenzivnog liječenja

PICS (engl. Postintensive care syndrome) – sindrom postintenzivne skrbi

PICS-F (engl. Postintensive care syndrome - family) – postintenzivni obiteljski sindrom

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

ICUAW (engl. Intensive care unit acquired weakness) – sindrom mišićne slabosti u intenzivnoj medicini

ALS – amiotrofična lateralna skleroza

ROS (engl. Reactive Oxygen Species) – reaktivni kisikovi spojevi

mRNA (engl. Messenger RNA) – glasnička RNA

IL-1 – interleukin 1

IFN $\gamma$  – interferon  $\gamma$

eIF2B (engl. eukaryotic initiation factor 2B) – faktor inicijacije eukariota 2B

mTOR – mammalian Target Of Rapamycin

UPS – ubikvitin-proteasom sustav

ATP – adenzin trifosfat

MuRF1 – Muscle Ring Finger 1

TNF $\alpha$  (engl. tumor necrosis factor  $\alpha$ ) – faktor nekroze tumora  $\alpha$

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

FiO<sub>2</sub> (engl. Fraction of inspired oxygen) – udio kisika u udahnutoj smjesi plinova

PaO<sub>2</sub> (engl. Partial Pressure Of Oxygen in arterial blood) – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

ARDS (engl. Acute respiratory distress syndrome) – akutni respiratorni distresni sindrom

MRC-SS (engl. Medical Research Council sum score) – Medicinsko istraživačko vijeće ukupno bodovanje

MRC (engl. Medical Research Council) – Medicinsko istraživačko vijeće

PFIT (engl. Physical Function in Intensive Care Test) – test fizičkih funkcija u intenzivnoj medicini

CPAx – The Chelsea critical care physical assessment

EMNG – elektromioneurografija

ENG – elektroneurografija

EMG – elektromiografija

DMS – direktna mišićna stimulacija

CMAP (engl. Compound motor unit action potential) – sumacijski motorički akcijski potencijal

SNAP (engl. Sensory nerve action potential) – osjetni akcijski potencijal

MUP (engl. Motor Unit Potential) – potencijal motoričke jedinice

M:A – omjer miozina naspram aktina

UZV – ultrazvuk

CT (engl. Computed tomography) – Kompjuterizirana tomografija

MR (engl. Magnetic resonance) – Magnetna rezonanca

NMES – neuromuskularna električna stimulacija

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. SINDROM MIŠIĆNE SLABOSTI U INTENZIVNOJ MEDICINI .....	3
3. INCIDENCIJA.....	5
4. PATOFIZIOLOGIJA.....	6
4.1. PATOFIZIOLOGIJA CIP-a.....	6
4.2. PATOFIZIOLOGIJA CIM-a .....	8
4.2.1. MEHANIZMI MIŠIĆNE ATROFIJE .....	8
4.2.2. MEHANIZMI POREMEĆENE MIŠIĆNE KONTRAKTILNOSTI .....	11
5. RIZIČNI ČIMBENICI .....	12
5.1. NEPROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI.....	12
5.2. PROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI .....	14
6. DIJAGNOSTIKA .....	16
6.1. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA .....	17
6.1.1. MRC-SUM SCORE.....	18
6.1.2. RUČNA DINAMOMETRIJA .....	19
6.1.3. OSTALI VOLJNI FUNKCIONALNI TESTOVI .....	19
6.2. ELEKTROFIZIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA .....	21
6.2.1. ELEKTROMIONEUROGRAFIJA .....	22
6.2.2. ELEKTRONEUROGRAFIJA PERONEALNOG I ELEKTRONEUROGRAFIJA SURALNOG ŽIVCA .....	22
6.2.3. DIREKTNA STIMULACIJA MIŠIĆA.....	23
6.3. PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA .....	23
6.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA.....	24
6.5. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA ICUAW, CIM I CIP .....	26
7. POSLJEDICE ICUAW-A.....	29
7.1. KRATKOROČNE POSLJEDICE .....	29

7.2. DUGOROČNE POSLJEDICE .....	29
8. PREVENCIJA I LIJEČENJE .....	30
9. ZAKLJUČAK.....	34
10. ZAHVALE .....	36
11. POPIS LITERATURE.....	37
12. ŽIVOTOPIS .....	48

## SAŽETAK

### Sindrom mišićne slabosti u intenzivnoj medicini

Hana Dručak

Sindrom mišićne slabosti u intenzivnoj medicini je neuromuskularni poremećaj skeletnih i respiratornih mišića koji se javlja kod kritično bolesnih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), a javlja se zbog same kritične bolesti ili njezinog liječenja, a u izostanku primarnog neuromuskularnog poremećaja. ICUAW je zapravo klinička dijagnoza koja obuhvaća tri zasebna sindroma, to su miopatija kritične bolesti (CIM), polineuropatija kritične bolesti (CIP) i njihovo preklapanje neuromiopatija kritične bolesti (CINM). Klinički se sindrom manifestira kao generalizirana i simetrična slabost mišića udova i slabost respiratornih mišića koja dovodi do poteškoća odvajanja od mehaničke ventilacije, dok su mišići lica i očiju pošteđeni. Dijagnostika ICUAW-a uključuje kliničku dijagnostiku putem voljnih funkcionalnih testova od kojih je MRC sum score zlatni standard. Budući da je razlikovanje CIM-a i CIP-a nemoguće na temelju kliničkih testova, za njihovu dijagnostiku koriste se elektrofiziološki testovi i histološka analiza mišića i živaca. Incidencija sindroma nije točno određena, te se njezin raspon kreće od 9% do 86%. Iako su predloženi mnogi mogući mehanizmi nastanka sindroma, njegova patofiziologija zasad nije u potpunosti razjašnjena. Nedovoljno su istraženi i rizični čimbenici oko kojih i dalje postoje nesuglasice i oprečni rezultati u različitim istraživanjima. Zbog nepotpuno objašnjene patofiziologije i neusklađenih rezultata istraživanja rizičnih čimbenika, metode prevencije i liječenja većinom su neuspješne. Ovaj sindrom uzrokuje povećanje smrtnosti, produljuje vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji i vrijeme boravka u JIL-u i bolnici, povećava trošak liječenja i uzrokuje poremećaje gutanja. Nakon otpusta iz bolnice mnogim pacijentima zaostaje smanjena fizička funkcionalnost što uvelike smanjuje kvalitetu života i produljuje vrijeme rehabilitacije. S obzirom na ove teške posljedice, važno je provesti daljnja opsežna istraživanja kako bi se razjasnila patofiziologija sindroma i time razvile adekvatne metode prevencije i liječenja.

**Ključne riječi:** slabost, JIL, miopatija, polineuropatija



## SUMMARY

### Intensive care unit acquired weakness

Hana Dručák

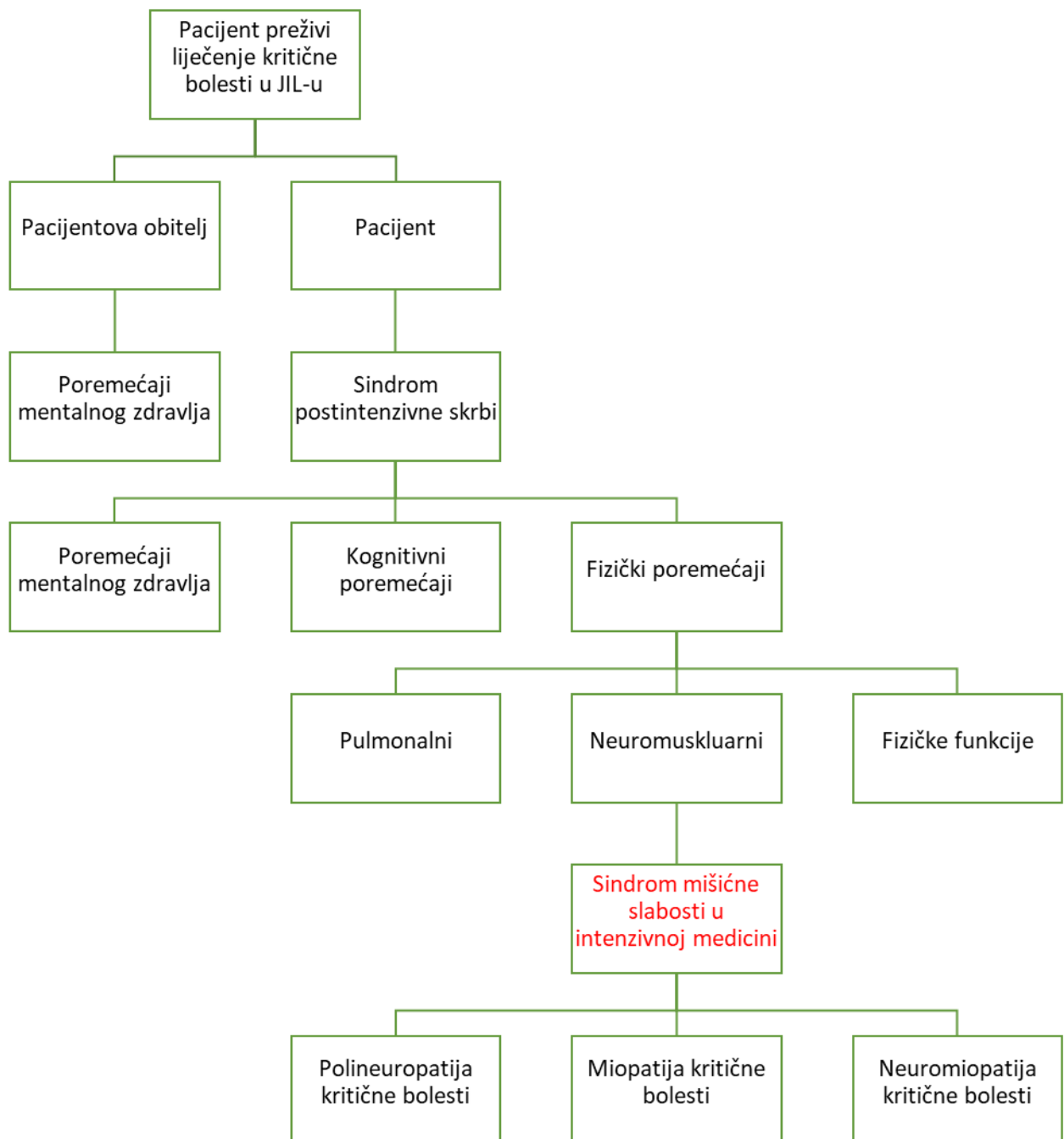
Intensive care unit acquired weakness (ICUAW) is a neuromuscular disorder of skeletal and respiratory muscles that occurs in critically ill patients in intensive care units (ICU) and occurs due to the critical illness itself or its treatment, and in the absence of a primary neuromuscular disorder. ICUAW is a clinical diagnosis that includes three separate syndromes which are critical illness myopathy (CIM), critical illness polyneuropathy (CIP) and their overlap syndrome critical illness neuromyopathy (CINM). The clinical presentation of this syndrome includes generalized and symmetrical muscle weakness that affects limbs and respiratory muscles which leads to difficulty in weaning from mechanical ventilation, while facial and ocular muscles are spared. The diagnosis of ICUAW includes clinical diagnosis through volitional functional testing, of which the MRC sum score is the gold standard. Since distinguishing between CIM and CIP is impossible based on clinical tests, electrophysiological testing and histological analysis of muscles and nerves are needed for their diagnosis. The incidence of the syndrome is not precisely determined, and it ranges from 9% to 86%. Although many possible mechanisms of the syndrome have been proposed, its pathophysiology has not been fully clarified yet. Risk factors have not been researched enough and there are still disagreements and conflicting results across different studies. Due to the incompletely explained pathophysiology and inconsistent results across studies of risk factors, methods of prevention and treatment are mostly unsuccessful. This syndrome causes an increase in mortality, prolongs the time spent on mechanical ventilation and the length of stay in the ICU and hospital, increases the cost of treatment and causes swallowing disorders. After discharge from the hospital, many patients are left with reduced physical functionality, which greatly reduces the quality of life and prolongs the rehabilitation. Considering these severe consequences, it is important to carry out further extensive research in order to clarify the pathophysiology of the syndrome and thus develop adequate methods of prevention and treatment.

**Keywords:** weakness, ICU, myopathy, polineuropathy

## 1. UVOD

Napredak medicine doveo je do smanjenja smrtnosti kritično bolesnih pacijenata primljenih u jedinice intenzivnog liječenja (JIL). Međutim, povećanje broja preživjelih pacijenata ukazao je na novi problem, a to su posljedice same kritične bolesti i njezinog liječenja. Skupina složenih posljedica koje utječu na pacijenta i na pacijentovu obitelj, nazvana je sindrom postintenzivne skrbi (PICS), to jest kod pacijentove obitelji postintenzivni obiteljski sindrom (PICS-F). (1)

PICS-F uključuje poremećaje mentalnog zdravlja kod pacijentove obitelji od kojih su najčešći anksiozni poremećaji, depresija, PTSP i komplicirano žalovanje. PICS uključuje mnoštvo različitih poremećaja iz domene mentalnog zdravlja, kognitivnih sposobnosti i fizičkih funkcija. Poremećaji mentalnog zdravlja kod PICS najčešće se manifestiraju kao anksiozni poremećaji, PTSP i depresija. Kognitivni poremećaji javljaju se kao poteškoće memorije, pažnje, vizualno-prostornih sposobnosti, ali i mnoge druge kognitivne sposobnosti mogu biti zahvaćene. Fizička komponenta PICS-a najčešće se manifestira kao poremećaji plućne funkcije, ventilatorom inducirana disfunkcija ošita, atrofija zbog nekorištenja te sindrom mišićne slabosti u intenzivnoj medicini. (2)



Slika 1. Podjela posljedica kritične bolesti i njezinog liječenja. Prema Needham DM et al. (2012.) (2)

## 2. SINDROM MIŠIĆNE SLABOSTI U INTENZIVNOJ MEDICINI

Sindrom mišićne slabosti u intenzivnoj medicini (ICUAW) definiran je u stručnoj literaturi kao neuromuskularni poremećaj koji se javlja nakon liječenja kritične bolesti u JIL-u, a ne postoji druga etiologija osim same kritične bolesti i njezinog liječenja. (3)

Prije negoli je sindrom dobio svoje ime, mnogi su ga opisivali u poveznici s različitim kritičnim bolestima. (4) Tako je 1892. godine Sir William Osler opisao „brzi gubitak mesa i snage“ kod pacijenata s prolongiranom sepsom. (5) 1960-tih godina Mertens je opisao polineuropatiju pacijenata koji su bili u komi. (6) MacFarlane i Rosenthal 1977. godine opisuju akutnu miopatiju nakon statusa astmatikusa kod 24-to godišnjakinje. (7) De Jonghe et al. (2002.) izvješćuje o parezi koja je nastala kod nekolicine pacijenata koji su bili na mehaničkoj ventilaciji 7 ili više dana. (8) Te studije upućivale su na čest problem mišićne slabosti kod pacijenata s kritičnim bolestima, a koje u svojoj podlozi nisu imale neuromuskularnu etiologiju, a nedostatak zajedničkog naziva za takav neuromuskularni poremećaj je otežavao njegovo istraživanje. (3,4) Mišićna slabost u JIL-u može biti primarna ili sekundarna, međutim manje od 0.5% prijema u JIL uključuju mišićnu slabost zbog primarno neuromuskularne bolesti, poput ALS-a, mijastenije gravis, Guillain-Barré sindroma te drugih životno ugrožavajućih neuromuskularnih stanja (9), mnogo je češći slučaj sekundarno razvijene mišićne slabosti nastale nakon prijema u JIL radi primarne bolesti koja u svojoj podlozi nema neuromuskularnu etiologiju koja se onda naziva sindromom mišićne slabosti u intenzivnoj medicini. (3)

Klinička slika ICUAW može varirati ovisno o dobi, komorbiditetima, duljini trajanja liječenja u JIL-u te duljini primjene mehaničke ventilacije. Prezentira se kao generalizirana, simetrična slabost mišića udova, više proksimalnih nego distalnih te slabost respiratornih mišića koja dovodi do poteškoća od odvajanja od mehaničke ventilacije što je često i prvi simptom koji kod liječnika budi sumnju na ICUAW. Mišići lica i očiju uglavnom su pošteđeni. Tipično je mišićni tonus smanjen, s često suprimiranim ili odsutnim dubokim tetivnim refleksima. (10,11) Jedan od ranih kliničkih znakova je bolna grimasa, ali bez reakcije odmicanja udova pri bolnom podražaju. (12)

ICUAW je klinička dijagnoza slabosti nakon liječenja kritične bolesti koja obuhvaća tri sindroma ovisno o komponenti neuromuskularnog sustava koja je zahvaćena, ukoliko

su zahvaćeni mišići riječ je o miopatiji kritične bolesti (CIM), zahvaćenost živaca je polineuropatija kritične bolesti (CIP), a u slučaju preklapanja tih dvaju sindroma, to jest kad su zahvaćeni i mišići i živci, govorimo o neuromiopatiji kritične bolesti (CINM). (13) CIP i CIM i danas se često svrstavaju pod zajednički termin ICUAW zbog mišljenja da njihovo razlučivanje nije od kliničkog značenja, međutim ne slažu se svi s tim mišljenjem, te neki istraživači ističu razliku u ova dva sindroma na temelju njihove patofiziologije, ishoda, prognoze te mogućnostima prevencije. (14) CIP je akutna aksonalna sensorimotorna polineuropatija koja se, za razliku od CIM-a može prezentirati i distalnim gubitkom osjeta boli temperature i osjeta vibracije, međutim razlika između CIP-a i CIM-a na temelju kliničke slike često nije moguća u akutnim stanjima kritične bolesti, budući da je za to potreban verbalni odgovor pacijenata što većinom nije moguće jer su pacijenti u JIL-u često sedirani i intubirani. CIM, definiran kao akutna primarna miopatija koja nije nastala zbog denervacije, u kliničkoj slici pokazuje veću atrofiju mišića, no pacijenti s kritičnom bolesti su često izrazito edematozni, pa ta atrofija mišića ne mora biti vidljiva, što dodatno otežava razlikovanje CIP-a i CIM-a. Upravo zbog tog otežanog kliničkog razlikovanja CIP-a i CIM-a, ali i zbog učestalog njihova preklapanja i dalje je u kliničkoj praksi učestalo objedinjenje tih različitih sindroma u naziv ICUAW. Razlikovanje CIM-a i CIP-a moguće je tek složenijim dijagnostičkim metodama poput elektrofiziološkog testiranja te biopsijom mišića i živaca. (13,14,15)

### 3. INCIDENCIJA

Točnu incidenciju ICUAW-a nije moguće odrediti jer postoje izrazito velike varijacije u incidenciji između različitih istraživanja.

Richard TD Appleton, John Kinsella i Tara Quasim (2014.) objavili su u časopisu *Journal of the Intensive Care Society* sustavni pregledni članak koji je uključivao 33 istraživanja. Rezultati su ukazali na veliku heterogenost incidencija. Incidencije u različitim istraživanjima varirale su od 9% u istraživanju kojeg su proveli Campellone JV et al. (1998.) do 86% u istraživanju Tepper M et al. (2000.) Medijan incidencije iznosio je 47%. (16,17,18)

Sustavni pregled literature koji je objavljen u *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,a kojeg su proveli Fan E et al. (2014.) obuhvaćao je 31 istraživanje i rezultati su pokazali medijan incidencije 43% (interkvartilni raspon 25-75%). (19)

Jedan od glavnih razloga varijacije u incidencijama proizlazi od kritične bolesti zbog koje je pacijent primljen u JIL. Incidencije ICUAW-a su tako više u kirurškim JIL-ovima, negoli u nekirurškim JIL-ovima. Procijenjene incidencije u kirurškim JIL-ovima su između 56% do 74%, dok se u nekirurškim JIL-ovima one kreću između 25% do 31%. (15). Nadalje izrazito visoke incidencije nalazile su se kod pacijenata primljenih zbog sepse koje iznose i do 67% i septičkog šoka do 86%. (18,19)

Rezultati su također varirali zbog različitih testova koji su se koristili u dijagnostici ICUAW-a i zbog procjene mišićne slabosti u različitim fazama bolesti od rane faze bolesti dok osoba još boravi u JIL-u pa sve do otpusta iz bolnice. Na rezultate je moglo utjecati i nepoznavanje funkcionalnog statusa i postojanje neuromuskularnih poremećaja prije pojave kritične bolesti posebno kod starijih pacijenata. Iako su pacijenti u svim tim istraživanjima bili izrazito heterogeni, većina ih je bila na mehaničkoj ventilaciji sedam ili više dana. (16)

Zbog nepostojanje standardizirane dijagnostike i time korištenje različitih dijagnostičkih metoda za ICUAW kao i zbog izrazito varijacije i u samoj incidenciji ICUAW-a, točne incidencije CIM-a, CIP-a i CINM-a nisu poznate. Izolirani CIP je vjerojatno rijedak, a većina ICUAW-a je onda zapravo CIM ili CINM. (20)

## 4. PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija ICUAW-a je složena i nedovoljno istražena tema. Na pitanje kako i zašto nastaje ICUAW i dalje ne postoji jednoznačan i siguran odgovor, već samo nagađanja. (21) Poteškoće u istraživanju patofiziologije ICUAW-a uglavnom uključuju etičke probleme poput dobivanja dozvole za sudjelovanje u istraživanju od osoba liječenih u JIL-u koje su često promijenjenog stanja svijesti. Za bolje razumijevanje patofiziologije ICUAW-a potrebne su i kontinuirane biopsije mišića i živaca što su bolne i invazivne metode, što je još jedno ograničenje u istraživanjima. (11, 22) Neki od mehanizama koji bi mogli igrati ulogu u nastanku ICUAW-a su smanjena ekscitabilnost mišića i živaca, smrt perifernih aksona, promijenjena ionska regulacija i homeostaza, gubitak miozina, atrofija i smrt mišićnih vlakana, bioenergetski nedostatak, poremećaj neuromuskularne transmisije, poremećen omjer katabolizma naspram anabolizma, sistemska upala. (13) Nadalje patofiziologiju ICUAW-a komplicira i činjenica da se kod ovog sindroma zapravo radi o dva različita sindroma, i njihova preklapanja, koja imaju svoje različite patofiziologije. Patofiziologija CIM-a uključuje poremećaje primarno u mišićima, bez neurogene etiologije, dok patofiziologija CIP-a uključuje gubitak pojedinih živčanih vlakana. (22)

### 4.1. PATOFIZIOLOGIJA CIP-a

CIP nastaje zbog gubitka perifernih osjetnih i mišićnih živaca, ali bez bitne demijelinizacijske komponente. (23) Međutim točan mehanizam zbog kojeg dolazi do CIP-a nije poznat. (24) Jedan od mogućih mehanizama nastanka CIP-a uključuje promjene u mikrocirkulaciji. U upalim stanjima, poput sepse nakon koje se često javlja CIP, dolazi do otpuštanja proinflammatoryh citokina poput TNF- $\alpha$  i IL-1 i adhezijskih molekula koji dovode do vazodilatacije i veće propusnosti kapilara u različitim organima. (25) Bolton et al. (1993.) u svojem istraživanju o neurološkim komplikacijama sepse sugeriraju da je moguće da CIP nastaje istim mehanizmom kao i poremećaji sistemskih organa u sepsi to jest da do lezija perifernih živaca dolazi zbog

povećane propusnosti u vasa nervorum. (26) Istraživanje kojeg su proveli Fenzi F et al. (2003.) pokazalo je da se kod pacijenata koji boluju od sepse i CIP-a nalazi izrazito povećana ekspresija E-selektina u endotelu epineuralnih i endoneuralnih žila, što upućuje na aktivaciju endotelnih stanica u mikrocirkulaciji perifernih živaca. (25) Vazodilatacija i povećana propusnost u mikrocirkulaciji živca dovodi do ekstravazacije leukocita koji mogu dovesti do tkivne ozljede preko lokalnih citokina i do stvaranja edema. Povećana propusnost također dovodi do izlaska neurotoksičnih faktora u krv. (11) Edem koji tako nastaje može dovesti do hipoksije koja dovodi do poremećene proizvodnje energije i do povećanog stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) u mitohondriju. (27) Edem također može dovesti i do hipoperfuzije koja dalje može poticati ozljedu živca i degeneraciju aksona. (11)

Druga teorija o patofiziologiji CIP-a uključuje učinak hiperglikemije, koja je česta kod pacijenata s kritičnom bolešću, u nastanku sindroma. (13) Da hiperglikemija ima toksičan učinak na aksone već je otprije poznato, kao recimo u dijabetičkoj polineuropatiji. (28) Međutim hiperglikemija kod pacijenata s kritičnom bolesti je toksičnija nego od dijabetičara bez kritične bolesti. Premda uzrok toj razlici nije poznat, postoje dvije teorije koje bi mogle to objasniti. Prva je da postoji regulacija naviše glukoznih transportera na različitim tkivima pa tako i na neuronima. Ta regulacija naviše je odgovor na hipoksiju, citokine, angiotenzin II, endotelin-1, VEGF i TGF- $\beta$ . Taj stresni odgovor bi mogao dovesti do brže i jače toksične reakcije živaca na glukozu nadjačavajući normalnu homeostazu glukozu. Druga teorija koja bi mogla objasniti razliku u brzini djelovanja hiperglikemije na pacijenta s kritičnom bolešću, govori kako hiperglikemija dovodi do porasta stvaranja ROS-a. Porast ROS-a dovodi do oksidativnog stresa i na kraju stanične smrti. (29)

Poremećaj u depolarizaciji membrane živca također je jedan od mogućih mehanizama nastanka CIP-a, ali uz jako malo dokaza. Poremećaj u depolarizaciji membrane živca direktno utječe na provodnost živčanog signala, a može nastati pri sustavnoj hiperkalemiji kod pacijenata s bubrežnim zatajenjem, a kod pacijenata bez bubrežnog zatajenja do istog ishoda može dovesti akutna lokalna ishemija na razini vasa nervorum. (30)



## 4.2. PATOFIZIOLOGIJA CIM-a

Za razliku od drugih miopatija od kojih pacijenti u JIL-u mogu bolovati, CIM je karakteriziran s preferencijalnim gubitkom miozina. Međutim točan mehanizam tog gubitka nije u potpunosti razjašnjen, te točna patofiziologija CIM-a još uvijek nije poznata, ali postoje mnoge teorije. (31) Za nastanak CIM-a odgovorno je više različitih mehanizama koji se međusobno nadopunjuju. Smatra se da je slabost mišića u kritičnoj bolesti uzrokovana mišićnom atrofijom, mišićnom disfunkcijom to jest poremećajem kontraktilnosti i neuropatijom. A sama patofiziologija CIM-a bazira se na mehanizmima mišićne atrofije i poremećene mišićne kontraktilnosti. (32)

### 4.2.1. MEHANIZMI MIŠIĆNE ATROFIJE

Mišićna atrofija se javlja ukoliko postoji poremećaj odnosa između razgradnje proteina i sinteze proteina. Ona može biti rezultat ili povećane razgradnje proteina ili smanjene sinteze proteina. (33) Smanjena sinteza i povećana razgradnja proteina utječu više na miozin nego na aktin što dovodi do smanjenog omjera miozina naspram aktina što je karakteristično za CIM. (34)

Smanjena sinteza proteina u CIM-u javlja se zbog različitih mehanizama koje uzrokuju kritična bolest ili njezino liječenje, prvenstveno radi održavanja energetske rezerve u mišiću za vrijeme kritične bolesti. Razlozi smanjenja sinteze proteina uključuju nekorištenje mišića i imobilizaciju, porast citokina i smanjenje anaboličkih hormona. (35)

Smanjena sinteza proteina kod pacijenata s kritičnom bolešću u JIL-u može biti objašnjena imobilizacijom i nekorištenjem mišića kod produljenog ležanja. Poznato je da je mehaničko opterećenje skeletnih mišića izrazito bitno za njihov rast i održavanje, a proces kojim se to postiže naziva se mehanotransdukcija. Mehanotransdukcija pretvara mehaničke signale u biokemijske koji dovode do povećane sinteze proteina. (36) Kod pacijenata koji boluju od kritične bolesti tijekom boravka u JIL-u dolazi do produljene imobilizacije i nekorištenja mišića što dovodi do gubitka unutarnjeg i vanjskog naprežanja i time do utišavanja mehaničkih signala. Smatra se da ovakvo

mehaničko utišavanje smanjuje ekspresiju miozin i aktin mRNA te uzrokuje preferencijalni gubitak miozina što je glavna karakteristika CIM-a. (37)

Jedan od razloga smanjene sinteze jesu smanjene razine anaboličkih hormona kao što je hormon rasta što je česta pojava tijekom kritične bolesti. Hipotalamus-hipofiza os ima izrazito bitnu ulogu u regulaciji homeostaze metabolizma u stanjima stresa između ostalog i putem hormona rasta. U akutnoj fazi kritične bolesti dolazi do porasta u razini hormona rasta u cirkulaciji i povećane frekvencije pulsog izlučivanja. Ovakav odgovor na stres je potreban za preživljenje kritične bolesti. (38) Međutim u prolongiranoj fazi kritične bolesti dolazi do supresije pulsog izlučivanja što dovodi do relativnog hiposomatotropizma. Relativni hiposomatotropizam pridonosi smanjenju sinteze proteina i time nastanku CIM-a. (39)

Upalna stanja, poput sepse, koja su česta kod pacijenata u JIL-u također dovode do smanjenja sinteze proteina u mišićima putem citokina. (21) Mogući mehanizam kojim IL-1 djeluje na smanjenje sinteze proteina je smanjenje efikasnosti translacije smanjenjem faktora inicijacije eukariota 2B, podjedinice inicijatora translacije bitnog za sintezu proteina. (40) Za IFN $\gamma$  se smatra da smanjuje sintezu proteina stimulirajući aktivnost sintaze dušikova oksida koja mijenja aktivnost proteinske kinaze B i AMP-aktivirane protein kinaze što dovodi do smanjene translacije putem smanjene mTOR signalizacije. Međutim IFN $\gamma$  samostalno ne dovodi do ovog smanjenja, nego tek u kombinaciji s endotoksinom. (41)

Mišićna atrofija u CIM-u ipak je većim dijelom uzrokovana povećanom razgradnjom proteina i to putem ubikvitin-proteasom sustava (UPS), sustava autofagije i kalpain i kaspaze. (42)

Najvažniji regulator razgradnje proteina u skeletnim mišićima je UPS čija je aktivnost povećana u akutnoj fazi mišićne atrofije kod pacijenata u JIL-u. (43) UPS je ATP-ovisan proteolitički sustav koji uzrokuje razgradnju ciljanih proteina. Ciljani proteini označuju se ubikvitinom, tako označeni proteini razgrađuju se u proteasomu. (44) Za označavanje proteina ubikvitinom bitna su tri enzima. E1 ubikvitin aktivaza i E2 ubikvitin konjugaza pripremaju ubikvitin za konjugaciju, zatim E3 ubikvitin ligaza katalizira ligaciju ubikvitina za ciljani protein. E3 ubikvitin ligaze su specifične za određena tkiva, pa su tako atrogen-1 i MuRF1 specifični za mišiće, od čega MuRF1

cilja debeli filament miozina. (45) Ekspresija UP proteina regulirana je transkripcijskim faktorom NF- $\kappa$ B, i time negativno regulirana inhibitorom NF- $\kappa$ B. (46)

Kao mehanizam nastanka CIM-a navodi se povećana aktivnost UPS-a koja može biti uzrokovana različitim stanjima vezanim uz kritičnu bolest. Jedan od tih uzroka je produljena imobilizacija. Produljena imobilizacija osim smanjene sinteze također uzrokuje i povećanu razgradnju proteina. Izostanak mehaničkih signala dovodi do prekomjerne ekspresije atrogina-1 i MuRF-1 i time do povećane razgradnje proteina ubikvitin-proteasom sustavom. (37) Nadalje istraživanje kojeg su proveli Llovera M. et al. (1998.) pokazalo je da određeni citokini utječu na ekspresiju gena sustava ubikvitina. TNF- $\alpha$ , IL-1 i IFN- $\gamma$  uzrokovali su povećanu ekspresiju ubikvitin gena što dovodi do povećane aktivnosti UPS-a. (47) TNF- $\alpha$  je citokin koji je najviše istraživano vezano za svoju ulogu u mišićnoj atrofiji te je za njega poznato da uzrokuje povećanu aktivnost UPS-a putem aktivacije NF- $\kappa$ B. (48) Također kataboličko stanje s smanjenim anaboličkim i povećanim kataboličkim hormonima također reguliraju naviše UPS. (13)

Autofagija je proces razgradnje oštećenih makromolekula i staničnih organela unutar lizosoma kako bi se njihove komponente mogle ponovno iskoristiti. Postoje tri tipa autofagije: mikroautofagija, makroautofagija i šaperonima posredovana autofagija. Pojmom autofagije najčešće se misli na makroautofagiju koja je i najistraženija vrsta autofagije. Iako je autofagija većinom nespecifični proces razgradnje, ona također može selektivno eliminirati specifične organele poput mitohondrija u procesu koji se naziva mitofagija. (21) Prijašnja istraživanja pridavala su značajnu ulogu povećane autofagije koja tako uzrokuje mišićnu atrofiju i sudjeluje u nastanku CIM-a (21), međutim novija istraživanja ukazuju da su zapravo nedovoljno aktivirana autofagija i mitofagija bitnija za nastanak CIM-a jer dovode do nakupljanja oštećenih mitohondrija i drugih staničnih komponenti unutar mišićnih vlakana što uzrokuje njihovu disfunkciju i time više pridonose nastanku CIM-a putem mehanizma poremećene mišićne kontraktilnosti. (49)

Kaspaza i kalpain su proteolitički enzimi koji imaju važnu ulogu u apoptozi. Kaspaza 3 i kalpain 3 su identificirani kao mišićno specifične proteaze koje mogu razgraditi miofilamente na aktin i miozin. Ovakav poremećaj u strukturi miofilamenta utječe na rad mišića, ali točna uloga kaspaza i kalpaina u nastanku CIM-a i dalje nije u potpunosti razjašnjena. (50)

#### 4.2.2. MEHANIZMI POREMEĆENE MIŠIĆNE KONTRAKTILNOSTI

Iako se mišićna atrofija smatra vrlo bitnim mehanizmom nastanka CIM-a, istraživanje kojeg su proveli Dos Santos C. et al. (2015.) pokazalo je da mišićna masa ne korelira sa snagom mišića što ukazuje da postoje mehanizmi nastanka CIM-a koji se ne baziraju isključivo na mišićnoj atrofiji. (51)

Do poremećene mišićne kontraktilnosti dolazi kod smanjenog sadržaja mitohondrija i njihove smanjene funkcije. Smanjeni sadržaj i smanjena funkcija mitohondrija dovodi do bioenergetskog kvara koji je prepoznat kao bitan mehanizam nastanka CIM-a. Bioenergetski kvar rezultat je nedovoljne opskrbe mitohondrija kisikom, međutim ta nedovoljna opskrba kisikom nije uzrokovana smanjenjem dopreme kisika, već smanjenim iskorištavanjem kisika. Poremećaj mitohondrija dovodi do smanjenja ATP-a i citopatske hipoksije. (21) Do poremećaja mitohondrija i time bioenergetskog kvara dovode citokini tokom upalnih stanja, hiperglikemija, oksidativni stres preko reaktivnih vrsta kisika i povišene razine dušikova monoksida. (13) Nadalje sam poremećaj mitohondrija dovodi do povećanog stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta što onda vodi do začaranog kruga bioenergetskog kvara. (11)

Drugi uzrok poremećene kontraktilnosti mišića je nemogućnost ekscitacije mišićne membrane. Ekscitabilnost mišićne membrane kontrolirana je natrijevim kanalima pa će do nemogućnosti ekscitacije mišićne membrane doći ukoliko dođe do kanalopatije natrijskih kanala. (21) Do kanalopatije natrijskih kanala može dovesti TNF- $\alpha$  u upalnim stanjima. (52)

Poremećena intracelularna homeostaza kalcija i neosjetljivost mišićnih vlakana na kalcijeve ione dovode do fenomena „excitation contraction coupling“ što također može dovesti do poremećene kontraktilnosti mišića, međutim ovaj mehanizam je gotovo posve neistražen. (53)

## 5. RIZIČNI ČIMBENICI

Rizični čimbenici za nastanak ICUAW-a dijele se na promjenjive i nepromjenjive. (11)

### 5.1. NEPROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI

Nepromjenjivi rizični čimbenici dijele se na one vezane uz bolest kao što je ozbiljnost bolesti i one vezane uz pacijenta to jest demografski čimbenici.

Bitan rizični čimbenik za nastanak ICUAW-a je težina kritične bolesti koja je uzrokovala ICUAW. Težinu bolesti možemo procijeniti putem APACHE II sustava. (54) APACHE II jedan je od najkorištenijih sustava bodovanja u intenzivnoj medicini koji predviđa mortalitet i procjenjuje težinu bolesti. Danas se koriste aplikacije za izračun u koje se upisuju parametri poput dob pacijenta, povijest teškog zatajenja organa ili imunokompromitiranosti, rektalna temperatura, srednji arterijski tlak, pH, puls, frekvencija disanja, vrijednosti natrija, kalija, kreatinina, hematokrita, broj bijelih krvnih stanica, vrijednost Glasgow koma skale, FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> te postoji li akutno bubrežno zatajenje. Broj bodova u APACHE II sustavu, posebno broj bodova veći ili jednaki 15 pokazao se kao bitan rizični čimbenik u nastanku ICUAW-a. (55)

Kritična bolest koja je uzrokovala ICUAW također može biti rizični čimbenik za njezin nastanak. Sepsa i multiorgansko zatajenje povezuju se s povećanim rizikom od razvitka ICUAW-a što pokazuje i visoka incidencija ICUAW-a među pacijentima s tim stanjima. (56)

ICUAW se češće javlja i kod pacijenata koji su zahtijevali dugotrajnu mehaničku ventilaciju i pacijenata koji su dugotrajno bili imobilizirani, ali vrijedi i obratno. Pacijenti koji razviju ICUAW teško se odvajaju od mehaničke ventilacije što onda produljuje njezino trajanje. (19)

Povišene vrijednosti laktata također se navode kao rizični čimbenik u nastanku ICUAW-a. Povišena vrijednost laktata marker je tkivne hipoksije koja ima bitnu ulogu u patofiziologiji ICUAW-a kako je prethodno opisano. (57)

Nepromjenjiv čimbenik vezan za pacijenta koji povećava mogućnost nastanka ICUAW-a je dob pacijenta. Stariji pacijenti imaju veći rizik od nastanka ICUAW-a, a moguće objašnjenje je sarkopenija. Sarkopenija je proces progresivnog i generaliziranog gubitka mišićne mase, snage i funkcije koji nastaje starenjem. Tijekom života dolazi do postupnog akumuliranja upale niskog stupnja što dovodi do smanjene sinteze proteina, povećane anaboličke rezistencije i povećane rezistencije na inzulin. Sve to zatim dovodi do smanjenja mišićne mase, funkcije i snage, a takvo stanje onda povećava rizik za nastanak ICUAW. (58)

Ženski spol se također navodi kao jedan od rizičnih čimbenika. Ne postoji jasno objašnjenje kako zapravo spol utječe na nastanak ICUAW-a, ali postoje određene teorije. (8) Jedna od teorija je utjecaj hormona na mišićnu snagu. Istraživanja kojeg su proveli Phillips SK et al. (1993.) pokazalo je da mišićna snaga u žena nakon menopauze drastično pada, a da do pada mišićne snage u menopauzi ne dolazi kod žena koje su na hormonskoj nadomjesnoj terapiji što ukazuje na to da je pad mišićne snage nakon menopauze uvjetovan hormonima. (59) Druga teorija govori u prilog različitoj farmakokinetici kod muškaraca i žena što može utjecati prilikom korištenja lijekova koji utječu na nastanak ICUAW-a. Xue FS et al. (1998.) prikazali su tu razliku kod farmakokinetike vakuronija. (60) Novijim istraživanjem provedenim od Engelhardt LJ et al. (2022.) postavlja se hipoteza kako bi spolno specifični aspekti metabolizma skeletnih mišića mogli igrati ulogu u nastanku ICUAW-a. Istraživanje je pokazalo kako kod ženskog spola postoji reducirani indeks inzulinske osjetljivosti i manje mišićnih vlakana tipa IIa što bi moglo pridonijeti povećanom riziku od nastanka ICUAW-a. (61)

Razni komorbiditeti i stanja prije same kritične bolesti također su povezani s pojavnošću ICUAW-a. Istraživanjem tih stanja otkrilo se kako je pretilost također povezana s nastankom ICUAW-a, ali kao zaštitni čimbenik. Pokazalo se kako pretili pacijenti imaju manju bolničku smrtnost od kritičnih bolesti i manji gubitak mišićne mase i pojavu slabosti nakon kritične bolesti. (11) Goossens C et al. (2016.) proveli su istraživanje o povezanosti između ICUAW i pretilosti. Istraživanje je provedeno na miševima i ljudima, a rezultati su pokazali kako je kod pretilih optimizirano iskorištavanje uskladištenih lipida i smanjeno slabljenje i atrofija mišića. Kod miševa u sepsi tjelesna težina je podjednako bila snižena u pretilih i u mršavih, međutim kod pretilih miševa do smanjenja tjelesne težine više je došlo zbog većeg gubitka masnog tkiva, a manje zbog malog gubitka mišićne mase, nadalje u pretilih je pronađena bolja

očuvanost mišićnih vlakana i mišićne snage i manji gubitak ektopičnih lipida. Kritična bolest kod mršavih miševa karakterizirana je oštećenom ketogenezom i smanjenim jetrenim i mišićnim metabolizmom masnih kiselina, a kod pretilih miševa nije došlo do takvog oštećenja. Istraživanje na ljudima također je pokazalo da kod pretilih, kritično bolesnih pacijenata postoji bolja očuvanost veličine mišićnih vlakana i mišićne snage. Premda točan mehanizam kako pretilost djeluje na nastanak ICUAW-a nije poznat, jedna od teorija koju ovo istraživanje sugerira je da je povećana mobilizacija i metabolizacija endogenih lipida u mišićnom tkivu zaslužna za očuvanje mišićnih vlakana tako što prevenira upotrebu ektopično uskladištenih lipida i proteina za energiju. U prilog ovoj teoriji govori činjenica da parenteralna prehrana s egzogenim lipidima nije dovela do istih rezultata kao sama pretilost. (62)

## 5.2. PROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI

Istraživanje promjenjivih rizičnih čimbenika od posebne nam je važnosti jer njihovom modifikacijom možemo djelovati preventivno na nastanak ICUAW-a.

Duljina imobilizacije i mehaničke ventilacije navodi se kao jedan od rizičnih čimbenika za razvoj ICUAW-a. (12) Mirovanje u krevetu 10 dana i kod zdravih starijih pojedinaca dovodi do značajnog gubitka mišićne snage i smanjenja fizičke aktivnosti. (63) Kod bolesnika koji boluju od kritične bolesti, ovaj gubitak mišićne snage još je izraženiji od onog kod zdravih pojedinaca zbog već ranije opisanog učinka kritičnih bolesti na razvoj ICUAW-a. Budući da je produljena imobilizacija rani promjenjivi rizični čimbenik, potrebna su daljnja istraživanja o njegovoj ulozi u nastanku ICUAW-a i može li se djelovanjem na njega smanjiti incidencija ICUAW-a. (4)

Mnogi se lijekovi također navode kao rizični čimbenici za razvoj ICUAW-a, međutim za mnoga od njih su različita istraživanja proturječna i time njihova uloga u razvoju ICUAW-a nije u potpunosti jasna. (11)

Jedni od tih lijekova su vazoaktivni lijekovi, poput  $\beta$ -agonista. Istraživanja su pokazala kako su duljina trajanja i kumulativna doza vazoaktivnih lijekova povezani su s razvojem ICUAW-a. Vazoaktivni lijekovi povezuju se s nastankom CIP-a, međutim točni mehanizam kojim djeluju na klinički značajnu mišićnu slabost još nije poznat. Istraživanja na životinja pokazala su kako visoka doza  $\beta$ -adrenergičkih lijekova dovodi

do nekroze i apoptoze stanica skeletnih mišića, što ukazuje na mogući mehanizam razvoja ICUAW-a kod ljudi. (64)

Povezanost kortikosteroida s razvojem ICUAW-a nije u potpunosti razjašnjena. Starija istraživanja su navodila upotrebu kortikosteroida kao rizični čimbenik za razvoj ICUAW-a, dok novija istraživanja navode kako upotreba kortikosteroida nije povezana s višom incidencijom ICUAW-a, te da ukoliko se održava euglikemija, kortikosteroidi mogu imati i zaštitni učinak. Iako je miopatija poznata nuspojava kronične upotrebe kortikosteroida, važno je sagledati i njihov potencijalni učinak na smanjenje štetnih upalnih puteva koji se povezuju s nastankom ICUAW-a. Kortikosteroidi također skraćuju vrijeme trajanja imobilizacije i mehaničke ventilacije, koji su bitni čimbenici za razvoj ICUAW-a. Ti učinci kortikosteroida čini se da nadmašuju njihove moguće nuspojave. (65)

Neuromuskularni blokatori također ostaju kontroverzna tema što se tiče njihove uloge u razvoju ICUAW-a. Klinička zabrinutost oko upotrebe neuromuskularnih blokatora i njihovog učinka na razvoj ICUAW-a potječe od smjernica za kliničku praksu iz 2002. godine kad su prezentirani dokazi o njihovoj povezanosti koji su većinom bili rezultati opservacijskih studija i time moguće da su precijenili njihovu stvarnu povezanost. Rezultati novijih istraživanja ne govore u prilog neuromuskularnih blokatora kao neovisnih čimbenika rizika, već učinak na razvoj ICUAW-a povezuju s udruženim djelovanje produljene imobilizacije i duboke sedacije, te istovremene upotrebe s kortikosteroidima. (11,66)

Ovakvi oprečni rezultati istraživanja kortikosteroida i neuromuskularnih blokatora kao rizičnih čimbenika ukazuju na njihovu kompleksnu ulogu u razvoju ICUAW-a koja ovisi između ostalog i o doziranju, duljini primjenjivanja, istodobnoj upotrebi s drugim lijekovima, te istodobnoj glikemijskoj kontroli. (67)

Određeni antibiotici poput vankomicina i aminoglikozida ističu se kao neovisni čimbenici rizika za razvoj ICUAW-a, dok sedativi moguće da su indirektno povezani preko imobilizacije jer je teško promatrati učinak sedativna odvojeno od mirovanja u krevetu i imobilizacije. (11)

Hiperglikemija je kao neovisni rizični čimbenik potvrđena rano u istraživanju kojeg su proveli Witt NJ et al. 1991. godine kod kritično bolesnih pacijenata s multiorganskim



zatajenjem. (68) Od tada mnoga istraživanja ukazuju na hiperglikemiju kao rizični čimbenik, a mehanizam kojim djeluje opisan je pod patofiziologijom ICUAW-a. (13)

## 6. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika ICUAW-a, CIM-a, CIP-a i CINM-a uključuje različite metode kliničkih testova, elektrofiziološke testove, histološke nalaze te slikovne metode. Dijagnostika koja će se koristiti prvenstveno ovisi o stanju svijesti pacijenta, komorbiditetima pacijenta, iskustvu liječnika za provođenje određenih testova te mogućnostima bolnice u kojoj se pacijent nalazi. (27)

Da bi se dijagnoza ICUAW-a uopće uzela u obzir potrebno je prvo zadovoljiti dva osnovna kriterija, a to su anamneza kritične bolesti koja zahtjeva liječenje u JIL-u te isključenje drugih neuromuskularnih poremećaja koji se mogu prezentirati slabošću mišića. (11,69) Ukoliko su ta dva kriterija zadovoljena, dijagnoza ICUAW-a postavlja se na temelju kliničke slike slabosti mišića udova i respiratornih mišića koja se objektivizira kliničkom dijagnostičkim testovima to jest voljnim funkcionalnim testovima. Međutim ovakva klinička dijagnostika ne može razlikovati radi li se o CIM-u, CIP-u ili CINM-u. Za točnu dijagnozu tih sindroma potrebni su elektrofiziološki testovi i biopsija mišića i živaca. (70) Za dijagnostiku se također mogu koristiti i različite slikovne metode. (71)

S obzirom na vrlo raznolike metode dijagnostike ovog sindroma, Klawitter et al. (2022.) napravili su globalnu anketu o pravom stanju dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih strategija za ICUAW. Rezultati ankete upućuju na heterogenost i manjak standardizacije i smjernica ne samo u dijagnostici, nego i u liječenju i prevenciji ICUAW-a. Ovakav neujednačen pristup i manjak usuglašenosti na globalnoj razini odražava se dugoročnim posljedicama za pacijente. Konačnu anketu je podržalo društvo European Society of Intensive Care Medicine, a provedena je preko stranice SurveyMonkey®. Podaci su prikupljeni iz 154 upitnika od 146 različitih JIL-ova iz 39 različitih država, međutim nisu svi odgovorili na sva pitanja. Na pitanje provodi li se

standardni protokol za skrining za ICUAW u JIL-u u kojem radite, 20% (28/140) odgovorilo je s da. Na pitanje koji dijagnostički testovi se rutinski koriste za dijagnozu ICUAW-a bilo je moguće odabrati više odgovora i rezultati su bili sljedeći: klinički testovi provode se u 87.9% (124/141) JIL-ova, selektivna bodovanja (poput MRC-SS) u 32.6% (46/141), elektrofiziološki testovi u 32.6% (46/141), neuromuskularni ultrazvuk u 7.1% (10/141), laboratorijska dijagnostika u 5.7% (8/141), biopsija mišića ili živaca u 4.3% (6/141) JIL-ova. Da se nikakav skrining ne provodi odgovoreno je u 12.8% (18/141) JIL-ova, ne znam je bio odgovor za 2.8% (4/141) JIL-ova, te je 1.4% (2/141) odgovorilo s ostalo. Velike razlike su postojale u odgovorimo koje su najčešće okolnosti kada se radi skrining na ICUAW, tko bi ga trebao provoditi i tko ga u stvarnosti od zdravstvenih djelatnika provodi. (72)

## 6.1. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA

Klinička dijagnostika uključuje voljne funkcionalne testove. Ovo su najčešće korišteni testovi za dijagnozu ICUAW-a zbog svoje jednostavnosti, male cijene, ne zahtijevaju visoku razinu stručnosti od zdravstvenih djelatnika koji ih provode, također testovi su neinvazivni i bezbolni. Zajednički nedostaci ovih testova uključuju potrebu pacijentove suradnje, što u JIL-u najčešće nije moguće jer su pacijenti na tom odjelu često sedirani i intubirani, te nije moguće diferencirati između CIM-a i CIP-a. Potreba za pacijentovom suradnjom odgađa dijagnostiku ICUAW-a, čime se odgađa njegova rana rehabilitacija koja je izrazito bitna za daljnji ishod bolesti. Nemogućnost razlikovanja između CIM-a i CIP-a dovodi do upotrebe istih metoda liječenja i rehabilitacije za oba sindroma, premda su oni različiti sindromi za koje neka istraživanja smatraju da imaju različite mogućnosti liječenja i različite ishode. Voljni funkcionalni testovi uključuju Medical Research Council (MRC) sum score (MRC-SS) sa šest kategorija i MRC-SS s četiri kategorije, ručnu dinamometriju, te razne procjene fizičkih funkcija u intenzivnoj medicini. (3, 69)

### 6.1.1. MRC-SUM SCORE

Najčešće korišteni dijagnostički test, koji je ujedno i zlatni standard za dijagnozu ICUAW-a je MRC-SS kojeg su osmislili Kleyweg RP, van der Meché FG i Schmitz PI (1991.), a pokazao se kao pouzdan dijagnostički test za ICUAW ukoliko se prate stroge smjernice. MRC-SS može se podijeliti ovisno o bodovnoj skali na MRC-SS sa šest kategorija i MRC-SS s četiri kategorije. (11,73,74)

MRC-SS sa šest kategorija daje uvid u globalnu procjenu mišićne snage, a koristi bodovnu skalu od 0 do 5 kojom se ocjenjuje mišićna snaga. U toj skali 0 se daje ukoliko u promatranom mišiću nije došlo do kontrakcije, 1 ako je došlo do kontrakcije mišića, ali nije došlo do pokreta, 2 ukoliko je moguć aktivan pokret ako eliminiramo učinak gravitacije, 3 ako je moguć pokret protiv gravitacije, ali ne i protiv rezistencije, 4 ako je moguć pokret protiv rezistencije, te 5 kod normalne snage mišića. Ovom bodovnom skalom se ocjenjuje 12 mišićnih grupa: abdukcija ramena, fleksija lakta, ekstenzija šake, fleksija kuka, ekstenzija koljena i dorzifleksija stopala sa svake strane. Na klinički značajnu globalnu slabost mišića ukazuje broj bodova manji od 48 od ukupno 60 bodova, a na tešku slabost mišića manji od 36. (8,11,75) Osim već navedenih prednosti koje dijele svi klinički testovi, prednost je također i njegova pouzdanost zbog čega je danas zlatni standard za dijagnostiku ICUAW-a. Razlike između bodova od 0 do 3 su dobro definirane, pa je njihovo razlučivanje jednostavno i time je razlika u bodovanju između različitih ispitivača mala. Za razliku od bodova od 0 do 3, diferenciranje između boda 4 i 5 je teško, zbog čega je ono subjektivno, pa su između različitih ispitivača mogući različiti odgovori. No to razlikovanje između 4 i 5 zapravo i nije od kliničke važnosti jer su ishodi u dvije najviše kvartile MRC bodovne skale usporedive, te je test za dijagnozu ICUAW-a i dalje pouzdan. Nedostaci testa su, osim već navedenih, njegova ograničenost u slučaju imobilizacije mišićne skupine koju ocjenjujemo i postojanje efekta stropa nakon otpusta iz bolnice. (4,11,70,76,77)

Sljedeći klinički test koji se koristi u dijagnozi ICUAW-a je MRC-SS s četiri kategorije. Ovaj test, poput MRC-SS sa šest kategorija, također procjenjuje globalnu mišićnu snagu, te se također ispituju isti mišići kao i u MRC-SS sa šest kategorija. Ono što razlike ova dva test je bodovna skala za procjenu mišićne snage. Za razliku od MRC-

SS sa šest kategorija, MRC-SS sa četiri kategorije ima bodovnu skalu od 0 do 3, gdje 0 označava paralizu, s 1 se boduje gubitak mišićne snage koji je veći od 50%, s 2 gubitak mišićne snage koji je manji od 50%, a ocjena 3 označuje normalnu snagu mišića. Prednost ovog test, naspram MRC-SS sa šest kategorija, je u tome što je manja razlika u bodovanju između različitih ispitivača jer je potrebna manja diskriminacija četiri kategorija u odnosu na šest. Međutim za potvrdu pouzdanosti ovog testa su potrebna daljnja istraživanja. (11,78)

### 6.1.2. RUČNA DINAMOMETRIJA

MRC testovi, iako zlatni standard, ne mogu najbolje razlučiti između suptilnijih promjena u mišićnoj snazi jer se baziraju na ordinalnoj skali. Kako bi se pratile te suptilnije promjene u snazi koristi se ručni dinamometar koji daje kontinuirana kvantitativna mjerenja. Procjena mišićne slabosti ručnim dinamometrom vremenski kraće traje od MRC testova, pa se može koristiti kao zamjena za iste. Ručnim dinamometrom se mjere jačina stiska šake i jačina mišića kvadricepsa. (4,11,77) Istraživanje kojeg su proveli Ali et al. (2008.) pokazalo je da je osjetljivost ovog testa 80.6%, specifičnost 82.4%, te negativna prediktivna vrijednost 91.3% u odnosu na zlatni standard MRC-SS sa šest kategorija. Također je utvrđena nezavisna asocijacija između slabog stiska šake i povećanog mortaliteta u pacijenata s kritičnom bolesti. To upućuje na mogućnost upotrebe testa ručnim dinamometrom kao zamjene za MRC test. (77) Kao nedostatak ovog testa navodi se slaba reprezentativnost za globalnu mišićnu snagu i efekt stropa nakon otpusta iz bolnice. (11)

### 6.1.3. OSTALI VOLJNI FUNKCIONALNI TESTOVI

Rjeđe korišteni voljni funkcionalni testovi uključuju test fizičkih funkcija u intenzivnoj medicini (PFIT), 6 minutni test hoda, funkcionalni status za intenzivnu medicinu te „Chelsea Critical Care Physical Assesment“ (CPAx) alat. (11) PFIT evaluira i boduje na skali od 0 do 3 jačinu fleksije u ramenu i koljenu, potrebu za asistencijom za

sjedanje i stajanje, i kadencu koraka. Ovaj test je siguran, jeftin, valjan, dosljedan i ima dobru prediktivnu vrijednost za ishod. Međutim potrebna su dodatna istraživanja da bi se potvrdila valjanost, te analizirala skala. (79)

Funkcionalni status za intenzivnu medicinu boduje pet funkcionalnih zadataka na skali od 0 koja označuje potpunu nemogućnost obavljanja zadatka do 7 koji se daje ukoliko osoba u potpunosti samostalno izvršava zadatak. Ti funkcionalni zadaci uključuju valjanje, prijenos s kralježnice na sjedenje, sjedenje na rubu kreveta, prijenos iz sjedenja u stajanje i hodanje. Ovaj test se pokazao kao valjan i dosljedan test fizičkih funkcija u JIL-u. Kao i kod PFIT potrebna su dodatna istraživanja za potvrdu valjanost i analizu skale. (80)

CPAx je test kojim se ocjenjuje deset skupina zadataka iz domena respiratorne funkcije, funkcijske pokretljivosti i jačina stiska na skali od 0 koji označuje potpunu nemogućnost do 5 kojom se boduje mogućnost obavljanja zadatka bez asistencije. Za ovaj test su također potrebna dodatna istraživanja da bi se potvrdila njegova valjanost i analiza skale. (81)

Za procjenu slabosti ošita od voljnih funkcionalnih testova koristimo maksimalni inspiratorni i ekspiratorni tlak, i vrijednosti transdijafragmalnog tlaka. Maksimalni inspiratorni tlak procjenjuje snagu inspiratornih mišića, njegova prednost je što daje podatke od globalnom stanju snage inspiratornih mišića, a nedostatak je što niske vrijednosti mogu biti uzrokovane i lošom tehnikom. Maksimalni ekspiratorni tlak procjenjuje stanje mišićne snage ekspiratornih mišića. Njegove prednosti su da visoke vrijednosti isključuju respiratornu slabost i prediktivan je za duljinu trajanja mehaničke ventilacije i mortalitet. Vrijednost transdijafragmalnog tlaka korelira s mišićnom snagom ošita, te vrijednost Pdi max manja od 60 cm<sup>2</sup> H<sub>2</sub>O označava slabost ošita. Nedostaci ovog testa su njegova invazivnost, poteškoće u mjerenju i mogućnost da loša tehnika utječe na slabiji rezultat. (11, 82)

## 6.2. ELEKTROFIZIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Budući da su glavni nedostaci kliničke dijagnostike potreba za suradljivim pacijentom i nemogućnost diferenciranja između CIM-a, CIP-a i CINM-a, javlja se potreba za testovima koji nemaju takva ograničenja. Upravo iz tih razloga danas se za dijagnostiku podvrsta ICUAW-a koriste elektrofiziološki testovi. Njihove prednosti uključuju moguću ranu dijagnostiku jer se mogu koristiti na pacijentima koji nisu budni i koji su nesuradljivi što je često slučaj u JIL-u i mogućnost razlikovanja između neuropatije, miopatije i neuromiopatije. (4) Međutim razlikovanje CIM-a i CIP-a, što je jedna od prednosti elektrofizioloških testova je od upitne važnosti. Prema nekim istraživačima razlikovanje je od važnosti zbog mogućnosti rane fizičke terapije koja bi mogla biti od značajne važnosti kod CIM-a, ali ne i kod CIP-a. Također je bitno razlikovanje zbog budućih istraživanja novih metoda liječenja. (14) Istraživanje kojeg su proveli B Guarneri, G Bertolini, N Latronico (2008.) govori u prilog da je prognoza CIM-a bolja od prognoze CIP-a. (83) Međutim D Lacomis, JT Petrella, MJ Giuliani (1998.) u svojem većem istraživanju nisu pronašli značajnu razliku u prognozi između CIM-a i CIP-a. (84) Zbog ovih suprotstavljenih rezultata istraživanja i visoke učestalosti preklapanja ovih dvaju sindroma, neki istraživači smatraju da razlikovanje CIM-a od CIP-a nije od kliničke važnosti. Razlikovanje CIM-a od CIP-a je također otežano u slučaju kad pacijent nije u mogućnosti voljno aktivirati mišić. (3)

Nedostaci elektrofizioloških testova su njihova visoka cijena, invazivnost, limitiranost tkivnim edemima i električnom interferencijom te potreba za stručnim osobljem u izvođenju testa i u interpretaciji nalaza. (3,11,85)

Također abnormalni rezultat elektrofizioloških testova javlja se kod većine pacijenata s kritičnom bolesti, pa je u ranim stadijima teško razlikovanje između okultne i klinički relevantne mišićne slabosti.

S obzirom na upitnu važnost prednosti ovih metoda dijagnostike, te zbog svojih mnogobrojnih nedostataka elektrofiziološki dijagnostički testovi nisu zlatni standard za dijagnozu ICUAW-a, niti su u rutinskoj upotrebi u skriningu za ICUAW. (86)

Od elektrofizioloških testova koriste se elektromioneurografija (EMNG) udova, elektroneurografija peronealnog i suralnog živca i direktna mišićna stimulacija (DMS). (11)

### 6.2.1. ELEKTROMIONEUROGRAFIJA

Elektroneuromiografija je elektrofiziološki dijagnostički test koji se sastoji od dvije komponente elektroneurografije (ENG) i elektromiografije (EMG).

EMG je elektrofiziološka metoda u kojoj se uvodi igla u određeni mišić i pri tome se registriraju i bilježe akcijski potencijali mišićnih vlakana za vrijeme mišićne kontrakcije i akcija motoričke jedinice.

ENG je elektrofiziološka metoda kojom se ispituje živčana provodljivost tako da se periferni živci, osjetni ili motorički, električki stimuliraju te se potom registrira izazvani akcijski potencijal. Kod ENG-a se koriste površinske elektrode koje se stavljaju na površinu kože. ENG nam daje podatke za ispitivani živac, osjetni ili motorički, o njegovoj brzini provodljivosti, amplitudi motoričkih akcijskih potencijala (CMAP) i osjetnih akcijskih potencijala (SNAP), te podatke o latenciji živaca. (87)

Za dijagnozu CIM-a i CIP-a najbitniji su rezultati amplitude CMAP-a, duljina trajanja CMAP-a, amplituda SNAP-a, brzina provođenja živca, potencijal motoričke jedinice (MUP) pri voljnoj kontrakciji mišića i odgovor na repetitivnu stimulaciju živca. Ovisno o rezultatima EMNG-a postavlja se CIM-a ili CIP-a. Ova metoda dijagnostike traje između 60 i 90 minuta, invazivna je, može uzrokovati nelagodu, za cjelovitu dijagnostiku bitna je voljna kontrakcija mišića i antikoagulacijska terapija je relativna kontradindikacija. (11,88)

### 6.2.2. ELEKTRONEUROGRAFIJA PERONEALNOG I ELEKTRONEUROGRAFIJA SURALNOG ŽIVCA

Kao alternativa kompletnoj elektromioneurografiji javila se elektroneurografija peronealnog, to jest elektroneurografija suralnog živca. Ova elektrofiziološka dijagnostička metoda za razliku od EMNG-a, traje znantno kraće, samo 5 do 10

minuta, neinvazivna i time uzrokuje manje nelagode za pacijenta i ne zahtjeva voljnu kontrakciju mišića. (89) Latronico N et al. (2014.) u svojem istraživanju „CRIMYNE-2“ dobili su da je osjetljivost ENG peronealnog živca 100% sa visokom specifičnosti u odnosu na EMNG, te iznose u zaključku da zbog svojih prednosti EMG peronealnog živca može poslužiti kao metoda skrininga za CIM i CIP. Peronealni živac najduži je živac u ljudskom tijelu, pa je zbog toga i izrazito ranjiv na ishemiju što može biti razlogom ovako visoke osjetljivosti. Nedostatak ove metode je što u slučaju abnormalnog rezultata potrebna je daljnja dijagnostika koja uključuje EMNG i nemogućnost razlikovanja između CIM-a i CIP-a. (90)

### 6.2.3. DIREKTNA STIMULACIJA MIŠIĆA

DSM mjeri ekscitabilnost mišića pri upotrebi vanjske stimulacije mišića. Koristi se kao dodatak EMNG-u za cjelovitu dijagnostiku i razlikovanje CIM-a od CIP-a kod pacijenata koji nisu u mogućnosti izvršiti voljnu kontrakciju mišića. Međutim nedostatak ove metode je nedostupnost stručnjaka za ovu metodu i često preklapanje CIM-a i CIP-a. (11)

### 6.3. PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Od patohistoloških metoda dijagnostike mogu se koristiti biopsija mišića i biopsija živca. Patohistološke su metode invazivne, zahtijevaju visoku stručnost za provođenje i interpretaciju nalaza i nose sa sobom rizik od krvarenja, infekcije rane i boli. Zbog tih nedostataka postoji manjak istraživanja o njihovoj vrijednosti u dijagnostici CIM-a i CIP-a. Njihova prednost je u boljem mehanističkom shvaćanju bolesti i razlikovanju CIM-a i CIP-a.

Biopsija mišića se dijeli na otvorenu biopsiju mišića i biopsiju tankom iglom to jest mikrobiopsiju mišića. Otvorena biopsija mišića invazivna je i bolna metoda, postoji rizik za krvarenje posebno kod pacijenata koji su na antikoagulatnoj terapiji koja se često upotrebljava kod pacijenata s kritičnom bolešću. S obzirom na rizike ove invazivne metode, ona nije pogodna za praćenja bolesti. Mikrobiopsija mišića je minimalno



invazivna metoda zbog čega je manji rizik za krvarenje i manje je bolna od otvorene biopsije zbog čega je ona bolja metoda, posebno za praćenje bolesti, od otvorene biopsije. Biopsijom mišića gleda se patohistološka slika mišića i biokemijska analiza omjera miozina naspram aktina (M:A).

Biopsija živca napuštena je kao dijagnostička metoda CIM-a i CIP-a jer je preinvazivna za rutinsku dijagnostiku. (11,14)

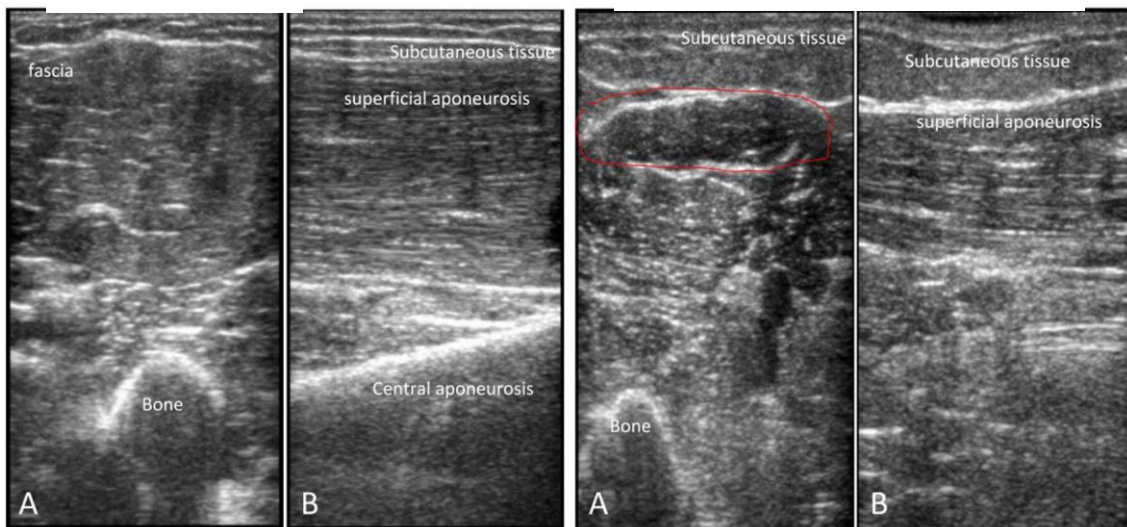
#### 6.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA

Slikovne metode za dijagnostiku ICUAW-a premda imaju svoje prednosti, nisu dovoljne istražene zbog čega nisu u rutinskoj upotrebi. Njihove prednosti su to što su neinvazivne, prikazuju infiltraciju mišića adipoznim tkivom, pouzdane su i precizne metode te su ponovljive. Nedostaci ovih metoda su potreba za stručnim osobljem, razlike u interpretaciji nalaza između različitih operatera te nisu pogodne za razlikovanje između pacijenata s ili bez klinički značajne slabosti mišića. Od slikovnih metoda najčešće se koriste ultrazvuk (UZV), kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR). (4,11)

UZV je najčešća korištena slikovna metoda u dijagnostici ICUAW-a. Ona je jednostavna za korištenje, brza, ponovljiva metoda i time pogodna za praćenje bolesti, daje kvalitativne i kvantitativne detalje o mišićnom poremećaju, može se koristiti uz krevet pacijenta zbog čega nije potreban odlazak pacijenta iz JIL-a. UZV se koristi da se procjeni debljina mišića posebno mišića nadlaktice i kvadricepsa femorisa, njihova ehogenost, stanje vaskularizacije i moguća nekroza mišića i infiltracija adipoznim tkivom. Za korištenje UZV metode nije potrebna suradljivost pacijenata pa je moguća i u ranoj fazi bolesti prije kliničkih testova. Nedostaci ove metode su različita interpretacija kod različitih operatera, ograničena je pri edemu i pretilosti i nije pouzdani pokazatelj kliničke slabosti. Zbog svojih prednosti i jednostavnosti UZV se čini kao potencijalno pogodna metoda za rutinsku dijagnostiku i praćenje ICUAW-a. Međutim ova metoda još nije u rutinskoj upotrebi zbog manjka istraživanja koji bi potvrdili njezino značenje u dijagnostici i procjeni kliničkog ishoda ICUAW-a. (91)

1- Zdravi pojedinac

2- Dugotrajni pacijent intenzivne



Slika 2. Usporedba transverznog (figure A) i longitudinalnog (figure B) ultrazvučnog prikaza mišića biceps brachialis zdravog pojedinca (1) i pacijenta koji je dugotrajno boravio u JIL-u (2). Dopušteno distribuirati od strane Creative Commons (91)

Na slici 2. se vidi kako je u zdravog pojedinca tkivo mišića na ultrazvuku hiperehogeno i prošarano svijetlim fibro-masnim tkivom i odjekom kosti koji je svijetli i oštro definiran. Kod pacijenata koji dugotrajno borave u JIL-u mišićno tkivo na ultrazvuku izgleda nehomogeno i smanjene mase. (91)

CT je slikovna dijagnostička metoda koja u dijagnozi ICUAW-a prvenstveno služi da bi se prikazala infiltracija mišića adipoznim tkivom. Ona je visoko pouzdana i precizna metoda, koja za razliku od UZV-a nije ograničena pretilošću i edemima i može evaluirati i duboke mišiće. Međutim ova metoda je dugotrajna, skupa, potrebni su transport pacijenta iz JIL-a, stručna oprema i specijalizirani liječnici za njezino provođenje i interpretaciju nalaza. Te nije pogodna za praćenje bolesti zbog zračenja kojim se izlažu pacijenti.

MR isto kao i CT se koristi za prikaz infiltracije mišića adipoznim tkivom, visoko je pouzdana i precizna metoda i nije ograničena pretilošću i tkivnim edemima. Također dijeli iste nedostatke kao i CT, jedino što se prilikom MR-a pacijent ne izlaže zračenju, ali zbog dugotrajnosti i cijene pretrage također nije pogodna za ponavljano korištenje i praćenje bolesti. (11)

## 6.5. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA ICUAW, CIM I CIP

Dijagnostički kriteriji za ICUAW se baziraju isključivo na kliničkoj slici i kliničkim testovima, to jest voljnim funkcionalnim testovima. Dijagnostički kriteriji za ICUAW su: 1) generalizirana mišićna slabost nakon kritične bolesti, 2) mišićna slabost je globalna i zahvaća i proksimalne i distalne mišiće, simetrična je i načelno ne zahvaća mišiće očiju i lica, 3) MRC-SS manji od 48, to jest srednja vrijednost manja od 4 u ispitivanim skupinama određena najmanje dva puta u razmaku od najmanje 24 sata, 4) ovisnost o mehaničkoj ventilaciji, 5) ne postoji uzrok mišićne slabosti osim same kritične bolesti i njezinog liječenja. Dijagnozu ICUAW-a možemo postaviti ukoliko su minimalno zadovoljeni kriteriji 1,2,3 i 5 ili 4 i 5. (3)

Ukoliko je postavljena dijagnoza ICUAW-a, razlikovanje između CIM-a i CIP-a moguće je daljnjim pretragama koje uključuju elektrofiziološke testove i biopsiju mišića.

Dijagnostički kriteriji za CIM su: 1) pacijent boluje od kritične bolesti, 2) slabost udova ili poteškoće odvajanja od mehaničke ventilacije ako smo pritom isključili neneuromuskularne bolesti poput bolesti srca i pluća, 3) CMAP amplituda barem za 80% manja od donjeg granice normale u najmanje dva živca, 4) SNAP amplituda normalna, 5) EMG kratkog trajanja, niske amplitude MUP-a s ranim ili normalnim novačenjem, s ili bez fibrilacijskog potencijala kod budnih i suradljivih pacijenata; ili produljeno trajanje CMAP ili smanjena eksitabilnost membrane mišića kod direktne stimulacije mišića kod nesuradljivih pacijenata, 6) odsutan dekrementni odgovor na repetitivnu stimulaciju živca 7) patološki nalaz biopsije mišića koji upućuje na primarnu miopatiju poput gubitka miozina i smanjenog omjera miozina i aktina i mišićne nekroze. Za definitivnu dijagnozu CIM-a moraju biti zadovoljeni svi kriteriji. Vjerojatna dijagnoza CIM-a se postavlja ukoliko su zadovoljeni kriteriji 1 i od 3 do 6. Ako su samo ispunjeni kriteriji 1 i 2 postavlja se dijagnoza ICUAW-a.

Dijagnostički kriteriji za CIP su: 1) pacijent boluje od kritične bolesti, 2) slabost udova ili poteškoće odvajanja od mehaničke ventilacije ako smo pritom isključili neneuromuskularne bolesti poput bolesti srca i pluća, 3) elektrofiziološki dokaz aksonske motoričke i osjetne polineuropatije, 4) odsutan dekrementni odgovor na repetitivnu stimulaciju živca. Definitivna dijagnoza CIP-a se postavlja ukoliko su

zadovoljeni svi kriteriji. Ukoliko su zadovoljeni kriteriji 1, 3 i 4 postavlja se dijagnoza vjerojatnog CIP-a. Ako su ispunjeni kriteriji 1 i 2, postavlja se dijagnoza ICUAW-a.

Kliničkom dijagnostikom nije moguće razlikovanje CIM-a, CIP-a i CINM-a budući da je jedina razlika u kliničkoj slici mogući ispad osjeta boli, temperature i vibracije kod CIP-a i CINM-a, a koji se ne nalazi u CIM-u.

Elektrofiziološki značajke CIP-a su: CMAP amplituda barem za 80% manja od donjeg granice normale u najmanje dva motorna živca, SNAP amplituda barem za 80% manja od donjeg granice normale u najmanje dva osjetna živca, normalna ili gotovo normalna provodljivost živca, fibrilacijski potencijal u EMG u mirovanju, EMG dugo trajanja, visoke amplitude MUP-a kod budnih i suradljivih pacijenata, normalna mišićna eksitabilnost kod direktne mišićne stimulacije, odsutan dekrimentni odgovor na repetitivnu stimulaciju.

Patohistološki CIP na biopsiji mišića pokazuje denervacijsku atrofiju mišićnih vlakna tipa 1 i 2, na biopsiji živca vidi se primarna distalna aksonalna degeneracija osjetnih živčanih vlakana, bez demijelinizacije. Za razliku od CIM-a koji na biopsiji mišića pokazuje različite abnormalnosti u sklopu primarne miopatije, najznačajnije gubitak miozina. Patohistološki se ne nalazi promjena živca kod CIM-a. (3,11,13,14,20,22,76,88,92,57,93)

Tablica 1. Značajke polineuropatije kritične bolesti i miopatije kritične bolesti u dijagnostici. Prema Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G (2020.) (11)

	Polineuropatija kritične bolesti	Miopatija kritične bolesti
Amplituda CMAP-a	Smanjena	Smanjena
Trajanje CMAP-a	Normalna	Produljeno
Amplituda SNAP-a	Smanjena	Normalna
Brzina provođenja živca	Normalna ili gotovo normalna	Normalna ili gotovo normalna
EMG u mirovanju	Fibrilacijski potencijali/pozitivni oštri valovi	Fibrilacijski potencijali/pozitivni oštri valovi
MUP kod voljne aktivacije mišića	Dugo trajanje, visoka amplitude, polifazično	Kratko trajanje, niska amplitude
Repetitivna stimulacija živca	Nepostojanje dekrementalnog odgovora	Nepostojanje dekrimentalnog odgovora
Direktna stimulacija živca	Normalna ekscitabilnost mišića	Reducirana ekscitabilnost mišića
Biopsija živca	Primarna distalna degeneracija osjetnih živčanih vlakana, bez demijelinizacije	Normalno
Biopsija mišića	Denervacijska atrofija mišićnih vlakana tip 1 i tip 2	Različite abnormalnosti poput atrofije mišićnih vlakana, angulirana vlakna, nekroza, fokalni ili difuzni gubitak debelih filamenata

## 7. POSLJEDICE ICUAW-A

Zabilježene su mnogobrojne posljedice povezane s ICUAW-om, a mogu se podijeliti na kratkoročne i dugoročne. (11)

### 7.1. KRATKOROČNE POSLJEDICE

Od kratkoročnih posljedica ICUAW-a najviše se ističu produljeno vrijeme mehaničke ventilacije i poteškoće odvajanja od mehaničke ventilacije, produljeni boravak u JIL-u i bolnici, povećana bolnička smrtnost, povećani bolnički troškovi i poremećaji gutanja. (11)

Povećana smrtnost u oboljelih od ICUAW-a u početku je bila pripisivana kritičnoj bolesti i općem lošem stanju pacijenata u JIL-u. Međutim istraživanja ukazuju na to da je ICUAW neovisan čimbenik povećanja smrtnosti. (77)

Neuromuskularna slabost smatra se glavnim uzrokom poremećaja gutanja stečenih u JIL-u. Produljena mehanička ventilacija može uzrokovati disfagiju koja može dovesti do aspiracije i aspiracijske pneumonije. Aspiracijska pneumonija dovodi do akutne ozljede pluća koja dalje može uzrokovati nemogućnost odvajanja od mehaničke ventilacije, produljiti boravak u bolnici i povećati smrtnost. (94)

### 7.2. DUGOROČNE POSLJEDICE

Dugoročne posljedice ICUAW-a uključuju povećanu smrtnost nakon otpusta iz JIL-a, manje otpusta doma, a više otpusta u rehabilitacijske centre i druge bolnice, smanjeno fizičko funkcioniranje i produljeno trajanje rehabilitacije. (11)

Istraživanje koje su proveli Fan E et al. (2014.) pokazalo je kako je većina pacijenata kojima je pri otpustu iz bolnice dijagnosticirana ICUAW nakon akutne ozljede pluća putem MRC-SS povratila mišićnu snagu također procijenjenu s MRC-SS nakon 12 mjeseci. Međutim čak i nakon 24 mjeseca kod mnogih je zaostao značajni poremećaj

fizičkog funkcioniranja kvalitete života povezane sa zdravljem, prosječno dostižući 72% osnovne vrijednosti. (95) Pacijenti s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) čak su i do 5 godina od otpusta iz JIL-a i dalje pokazivali različite stupnjeve mišićne slabosti i smanjenu sposobnost hodanja i vježbanja. (96) Klinički relevantna mišićna slabost pri otpustu iz JIL-a pokazala se kao neovisni čimbenik smanjenja stiska šake, snage respiratorne muskulature i smanjene fizičke funkcionalnosti čak i nakon 5 godina od otpusta. Za razliku od kliničke mišićne slabosti abnormalan CMAP bio je povezan samo s većom stopom petogodišnje smrtnosti, ali ne i smanjenjem fizičke funkcionalnosti. (97)

Podjela na ICUAW-a na CIM i CIP putem elektrofizioloških testova, pokazalo je da je prognoza oporavka od mišićne slabosti i poboljšanje fizičke funkcionalnosti bolje kod pacijenata koji su imali CIM, dok kod pacijenata s CIP-om i CIMN-om češće zaostaju posljedice. (98)

## 8. PREVENCIJA I LIJEČENJE

Prevenција i liječenje ICUAW-a igraju bitnu ulogu u smanjenju dana provedenih u JIL-u i na mehaničkoj ventilaciji, smanjenju smrtnosti kako u JIL-u tako i nakon otpusta, poboljšanju kvalitete života i fizičke funkcionalnosti. Iako su se određene metode prevencije pokazale obećavajuće, i metode prevencije i metode liječenja i dalje su oskudne i nisu dovoljno istražene.

Prevenција ICUAW-a usmjerena je prema reduciranju i izbjegavanju promjenjivih čimbenika rizika koliko god je to moguće. Za razliku od toga liječenje je usmjereno na patofiziologiju ICUAW-a, međutim kako patofiziologija i dalje nije u potpunosti razjašnjena i nije dovoljno istražena, liječenje ICUAW-a nije se pokazalo uspješno, čime se u fokus stavlja prevencija. (42,67)

Trenutno najbolja metoda prevencije je izbjegavanje hiperglikemije. Premda je hiperglikemija neovisni rizični čimbenik za razvoj ICUAW-a i povezuje se s povećanom smrtnosti i oboljenjima kod mnoštva različitih pacijenata, optimalan raspon glukoze u krvi još nije u potpunosti određen. (11) Najveći randomizirani kontrolirani pokus ukazao je na srednje vrijednosti glukoze u krvi kao najsigurniju opciju. Istraživanje je

uspoređivalo ishode među pacijentima oboljelima od kritične bolesti liječenima intenzivnom inzulinskom terapijom naspram onih liječenih konvencionalnom inzulinskom terapijom. Prilikom liječenja intenzivnom inzulinskom terapijom koncentracija glukoze u krvi održavana je u rasponu od 4.5 do 6.0 mmol/L, dok je kod konvencionalne terapije inzulinom koncentracija glukoze u krvi održavana ispod 10.0 mmol/L, a inzulin bi bio obustavljen ukoliko bi koncentracija glukoze u krvi pala ispod 8.0 mmol/L. Ozbiljna posljedica terapije inzulinom smatrana je teška hipoglikemija kad bi koncentracija glukoze u krvi pala ispod 2.2 mmol/L. Rezultati istraživanja pokazuju povećanu smrtnost i češće teške hipoglikemije kod pacijenata liječenih intenzivnom inzulinskom terapijom u odnosu na one liječene konvencionalnom inzulinskom terapijom. (99) Međutim druga velika istraživanja imala su oprečne rezultate, te su išla u prilog sigurnosti intenzivne terapije inzulinom u liječenju kritičnih bolesnika. (100) Istraživanja su također ukazala kako održavanje normoglikemije intenzivnom inzulinskom terapijom, u odnosu na čak i laganu hiperglikemiju održavanu konvencionalnom inzulinskom terapijom, značajno je smanjilo rizik za razvoj elektrofizioloških znakova CINM-a i smanjilo potrebu za produljenom mehaničkom ventilacijom. Ovi rezultati pripisuju se održavanju normoglikemije, a ne dozi inzulina. S obzirom na oprečne rezultate istraživanja o sigurnosti intenzivne inzulinske terapije, a dokazanom učinku na smanjenje incidencije ICUAW-a potrebna su daljnja istraživanja kako bi se odredio optimalni raspon koncentracije glukoze u krvi u kritično oboljelih pacijenata i njezino stalno praćenje kako bi se izbjegle teške hipoglikemije. (21)

Rana mobilizacija također se koristi kao metoda prevencije razvoja ICUAW-a, međutim rezultati različitih istraživanja o njezinom učinku na smanjenje incidencije ICUAW-a su oprečni, pa je ova metoda kao metoda prevencije ICUAW-a i dalje upitna. Rana mobilizacija u većini je istraživanja dovela do smanjenja dana provedenih na ventilatoru, kraće trajanje delirija nakon kritične bolesti i bolju fizičku funkcionalnost nakon otpusta iz bolnice, ali nije utjecala na incidenciju ICUAW-a. Međutim istraživanja su pokazala kako je ova metoda u potpunosti sigurna i izvediva, pa se s obzirom na to, a usprkos različitim rezultatima istraživanja i dalje koristi u JIL-ovima. (21,93)

Malnutricija i kalorijski deficit često se nalaze kod kritično oboljelih pacijenata, a značajni su čimbenici nastanka mišićne atrofije koja se smatra bitnim uzrokom ICUAW-a. Ova činjenica navela je na uvođenje parenteralne prehrane s dovoljno



proteina tokom prvog tjedna liječenja kao metode prevencije ICUAW-a. Međutim novija istraživanja pokazuju kako rana parenteralna prehrana ne smanjuje incidenciju ICUAW-a nego je i štetna za pacijente, te moguće da može i povećati incidenciju. Čini se kako su aminokiseline, a ne lipidi ili glukoza glavni krivci za štetne učinke. Umjesto da se aminokiseline koriste za sintezu proteina u mišićima kako je bilo pretpostavljeno, čini se kako su aminokiseline većinom bile razgrađene i prebačene na ureagenezu što objašnjava zašto nije došlo do smanjenja incidencije ICUAW-a. Mogući štetni učinak i povećanje incidencije može se objasniti time što aminokiseline uzrokuju supresiju autofagije u mišiću što može pridonijeti nastanku ICUAW-a. S obzirom na ove rezultate istraživanja izbjegavanje parenteralne prehrane u prvom tjednu liječenja koristi se kao metoda prevencije ICUAW-a. (11)

U pacijenata kod kojih rana mobilizacija nije moguća zbog nesuradnje kao alternativa preporučena je neuromuskularna električna stimulacija (NMES). Iako su neka istraživanja ukazala kako je NMES obećavajuća nova metoda prevencije ICUAW-a, novije metaanalize nisu otkrile značajno poboljšanje mišićne snage nakon NMES-a. Daljnja su istraživanja potrebna da bi se ustanovilo djeluje li NMES kao preventivna mjera. (11)

S obzirom na složenu i nedovoljno poznatu patofiziologiju efektivno liječenje ICUAW-a i dalje ne postoji. Lijekovi koji su se pokušali koristiti ili nisu imali učinka ili su bili potencijalno štetni za pacijente. Budući da je rezistencija na hormon rasta jedna od karakteristika kritične bolesti, pokušaj upotrebe hormona rasta u kritično oboljelih pokazao je povećanu smrtnost, zbog čega nije u upotrebi. (21) Nadalje lijekovi poput oksandrolona, propranolola te terapija imunoglobulinima i glutaminom se ne preporučaju u rutinskoj upotrebi te su potrebna daljnja istraživanja u ovom području, posebno oko novih lijekova poput inhibitora miostatina. (101)

U istraživanju provedenom na životinjama o učinku pretilosti kao zaštitnog čimbenika u razvoju ICUAW-a pretpostavljeno je da ketonska tijela igraju bitnu ulogu u zaštiti od propadanja i slabosti mišića kod miševa u sepsi. Ketonska tijela mogu promijeniti metabolizam mišićnog supstrata od upotrebe glikogena na upotrebu 3-hidroksibutirata pa djeluju kao energetske supstrate. Ketonska tijela također djeluju protuupalno i stimuliraju autofagiju te mogu inducirati sintezu proteina u mišićima i regeneraciju mišića kad djeluju kao signalne molekule. S obzirom na navedene funkcije ketonskih

tijela, ona se navode kao obećavajuća nova terapija u liječenju ICUAW-a, međutim potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ustanovila njihova učinkovitost. (102)

## 9. ZAKLJUČAK

Sindrom mišićne slabosti česta je komplikacija kritične bolesti koja uzrokuje povećanu smrtnost, produljeno vrijeme mehaničke ventilacije i boravka u jedinicama intenzivnog liječenja, uzrokuje poteškoće u fizičkom funkcioniranju nakon otpusta iz bolnice te smanjuje kvalitetu života pacijenata. Usprkos ovim teškim posljedicama mnogo je toga o ovom sindromu i dalje neistraženo i mnoga pitanja i dalje ostaju neodgovorena, a naše shvaćanje bolesti je ograničeno. Razlozi ove neistraženosti su mnogostruki. Jedan od razloga je nejednaka dijagnostika koja dovodi do nemogućnosti uspoređivanja istraživanja koja su koristila različitu dijagnostiku. Iako je MRC sum score većinom prihvaćen kao zlatni standard, on zahtjeva suradljivog pacijenta i ne može razlikovati CIP i CIM zbog čega se dijagnostika koristi u kasnijim fazama liječenja. Zbog ovih nedostataka MRC sum scorea, neka istraživanja koriste elektrofiziološke testove da bi dijagnosticirali ICUAW, međutim ovi testovi koriste se u ranijim fazama liječenja od MRC sum scorea i ne mogu razlikovati klinički relevantnu mišićnu slabost od samo abnormalnog elektrofiziološkog nalaza što je učestalije od ICUAW-a. Nadalje uspoređivanje istraživanja otežava i podjela na CIM i CIP koja je moguća isključivo u istraživanjima koja koriste elektrofiziološke testove kao metodu dijagnostike. Uvođenje opsežnih i standardiziranih smjernica dijagnostike ICUAW-a koje bi se provodile u svim JIL-ovima, pa tako i u svim istraživanjima doprinijelo bi usporedivosti rezultata istraživanja i time olakšalo istraživanje sindroma. Istraživanja su također otežana zbog etičkih razloga. Poteškoće u istraživanjima predstavljaju i premali uzorci često zbog etičkih razloga jer su pacijenti u JIL-u često promijenjenog stanja svijesti i kao takvi ne mogu dati svoj pristanak na istraživanje i visoki postotak ispadanja iz istraživanja zbog smrti pacijenata od kritične bolesti. Nova istraživanja su potrebna budući da su starija istraživanja često bila opservacijska i često se radila podjela na kritičnu bolest koja je uzrokovala ICUAW-a, umjesto da se objedine. Zbog ovih nesuglasica u istraživanjima dolazi i do nesuglasica u svima aspektima bolesti, od nemogućnosti određivanja prave incidencije bolesti već je ona određena širokim rasponom, do potpuno oprečnih rezultata istraživanja o rizičnim čimbenicima. Najteža posljedica neistraženosti bolesti je nemogućnost prevencije i nepostojanje adekvatne

metode liječenja. Jedine zasad parcijalne metode prevencije su održavanje euglikemije, premda i oko sigurne vrijednosti glukoze u krvi postoje nesuglasice, te izostanak parenteralne prehrane prvog tjedna liječenja kritične bolesti. Za ostale promjenjive čimbenike rizika, čijom modifikacijom ili izostankom bi se moglo djelovati preventivno na razvoj ICUAW, postoje nesuglasice. Tako se i dalje istražuje učinak kortikosteroida na razvoj ICUAW-a, za koje neka istraživanja smatraju da su rizični čimbenik, dok druga istraživanja njih svrstava pod zaštitne čimbenike ukoliko se izbjegava hiperglikemija. Također utjecaj neuromuskularnih blokatora je upitan. Dok neka istraživanja ukazuju da su oni neovisni čimbenik rizika za nastanak ICUAW-a, druga istraživanja smatraju da je njihova uloga sekundarna i da utječu udruženi s drugim faktorima kao što su sedacija i kortikosteroidi. Rana mobilizacija i NMES kao metode prevencije i dalje se istražuju te je njihov preventivni učinak upitan. Fokus novih istraživanja trebao bi biti na patofiziologiji bolesti jer i dalje postoje mnoga neodgovorena pitanja i područja patofiziologije koja nisu razmotrena ili im nije posvećeno dovoljno pozornosti poput uloge neuromuskularne spojnice. Za sad efektivni lijekovi za ICUAW ne postoje, što se pripisuje nedovoljno poznatim mehanizmima patofiziologije ICUAW-a. Kao obećavajuća terapija čini se kako bi mogla biti ketonska tijela koja su zasad još uvijek u fazi istraživanja.

## 10.ZAHVALE

Zahvalila bih mentoru prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću, dr. med na izdvojenom vremenu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Također bih zahvalila svojoj obitelji i prijateljima.

## 11. POPIS LITERATURE

1. Voirit G, Oualha M, Pierre A, et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):58. Published 2022 Jul 2.
2. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-509.
3. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009;37(10 Suppl):S299-S308.
4. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. 2016;150(5):1129-1140.
5. Osler, W. (1910). *The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine* (Vol. 1). D. Appleton.
6. MERTENS HG. *Nervenarzt*. 1961;32:71-79.
7. Macfarlane, I. A., & Rosenthal, F. D. (1977). SEVERE MYOPATHY AFTER STATUS ASTHMATICUS. *The Lancet*, 310(8038), 615.
8. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-2867.
9. Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(2):85-96.
10. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1270-1281.

11. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):637-653.
12. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest.* 2007;131(5):1541-1549.
13. Cheung K, Rathbone A, Melanson M, Trier J, Ritsma BR, Allen MD. Pathophysiology and management of critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Appl Physiol (1985).* 2021;130(5):1479-1489.
14. Marrero HDJG, Stålberg EV, Cooray G, et al. Neurogenic vs. Myogenic Origin of Acquired Muscle Paralysis in Intensive Care Unit (ICU) Patients: Evaluation of Different Diagnostic Methods. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(11):966. Published 2020 Nov 18.
15. Farhan H, Moreno-Duarte I, Latronico N, Zafonte R, Eikermann M. Acquired Muscle Weakness in the Surgical Intensive Care Unit: Nosology, Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. *Anesthesiology.* 2016;124(1):207-234.
16. 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):126-136. doi:10.1177/1751143714563016
17. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology.* 1998;50(1):46-53.
18. Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med.* 2000;56(6):211-214.
19. Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(12):1437-1446.

20. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *Neurohospitalist*. 2017;7(1):41-48.
21. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015;95(3):1025-1109.
22. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):931-941.
23. Bagnato S, Boccagni C, Marino G, Prestandrea C, D'Agostino T, Rubino F. Critical illness myopathy after COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;99:276-278.
24. Hund E. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(5):649-653.
25. 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.
26. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol*. 1993;33(1):94-100.
27. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1876-1891.
28. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(10):573-583. Published 2011 Sep 13.
29. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1187-1195.



30. Z'Graggen WJ, Lin CS, Howard RS, Beale RJ, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain*. 2006;129(Pt 9):2461-2470.
31. Kalamgi RC, Larsson L. Mechanical Signaling in the Pathophysiology of Critical Illness Myopathy. *Front Physiol*. 2016;7:23. Published 2016 Feb 4.
32. Batt J, Herridge MS, Dos Santos CC. From skeletal muscle weakness to functional outcomes following critical illness: a translational biology perspective. *Thorax*. 2019;74(11):1091-1098.
33. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [published correction appears in JAMA. 2014 Feb 12;311(6):625. Padhke, Rahul [corrected to Phadke, Rahul]]. *JAMA*. 2013;310(15):1591-1600.
34. Derde S, Hermans G, Derese I, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(1):79-89.
35. Vary TC. Regulation of skeletal muscle protein turnover during sepsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998;1(2):217-224.
36. Burkholder TJ. Mechanotransduction in skeletal muscle. *Front Biosci*. 2007;12:174-191. Published 2007 Jan 1.
37. Ochala J, Gustafson AM, Diez ML, et al. Preferential skeletal muscle myosin loss in response to mechanical silencing in a novel rat intensive care unit model: underlying mechanisms. *J Physiol*. 2011;589(Pt 8):2007-2026.
38. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(1):20-31.
39. Van den Berghe G. On the Neuroendocrinopathy of Critical Illness. Perspectives for Feeding and Novel Treatments. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1337-1348.

40. Cooney RN, Maish GO 3rd, Gilpin T, Shumate ML, Lang CH, Vary TC. Mechanism of IL-1 induced inhibition of protein synthesis in skeletal muscle. *Shock*. 1999;11(4):235-241.
41. Frost RA, Nystrom GJ, Lang CH. Endotoxin and interferon-gamma inhibit translation in skeletal muscle cells by stimulating nitric oxide synthase activity. *Shock*. 2009;32(4):416-426.
42. Wang W, Xu C, Ma X, Zhang X, Xie P. Intensive Care Unit-Acquired Weakness: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:559789. Published 2020 Nov 23.
43. Reid MB, Judge AR, Bodine SC. CrossTalk opposing view: The dominant mechanism causing disuse muscle atrophy is proteolysis. *J Physiol*. 2014;592(24):5345-5347.
44. Passmore LA, Barford D. Getting into position: the catalytic mechanisms of protein ubiquitylation. *Biochem J*. 2004;379(Pt 3):513-525.
45. Lecker SH. Ubiquitin-protein ligases in muscle wasting: multiple parallel pathways?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(3):271-275.
46. Li YP, Reid MB. NF-kappaB mediates the protein loss induced by TNF-alpha in differentiated skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(4):R1165-R1170.
47. Llovera M, Carbó N, López-Soriano J, et al. Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. *Cancer Lett*. 1998;133(1):83-87.
48. Remels AH, Gosker HR, Bakker J, Guttridge DC, Schols AM, Langen RC. Regulation of skeletal muscle oxidative phenotype by classical NF-κB signalling. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(8):1313-1325.
49. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E633-E645.

50. Bloch S, Polkey MI, Griffiths M, Kemp P. Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness. *Eur Respir J*. 2012;39(4):1000-1011.
51. Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, et al. Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(7):821-830.
52. Guillouet M, Gueret G, Rannou F, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  downregulates sodium current in skeletal muscle by protein kinase C activation: involvement in critical illness polyneuromyopathy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301(5):C1057-C1063.
53. Batt J, Mathur S, Katzberg HD. Mechanism of ICU-acquired weakness: muscle contractility in critical illness. *Intensive Care Med*. 2017;43(4):584-586.
54. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):104-114.
55. Gupta S, Mishra M. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score of  $\geq 15$ : A risk factor for sepsis-induced critical illness polyneuropathy. *Neurol India*. 2016;64(4):640-645.
56. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*. 1987;110 ( Pt 4):819-841.
57. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005;32(2):140-163.
58. Kanova M, Kohout P. Molecular Mechanisms Underlying Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8396. Published 2022 Jul 29.

59. Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, Bruce SA, Woledge RC. Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clin Sci (Lond)*. 1993;84(1):95-98.
60. Xue FS, An G, Liao X, Zou Q, Luo LK. The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth Analg*. 1998;86(6):1322-1327.
61. Engelhardt LJ, Grunow JJ, Wollersheim T, et al. Sex-Specific Aspects of Skeletal Muscle Metabolism in the Clinical Context of Intensive Care Unit-Acquired Weakness [published correction appears in *J Clin Med*. 2022 Sep 20;11(19):]. *J Clin Med*. 2022;11(3):846. Published 2022 Feb 5.
62. Goossens C, Marques MB, Derde S, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):89-101.
63. Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(10):1076-1081.
64. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, et al. Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients. *Chest*. 2018;154(4):781-787.
65. Meduri GU, Schwingshackl A, Hermans G. Prolonged Glucocorticoid Treatment in ARDS: Impact on Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Front Pediatr*. 2016;4:69. Published 2016 Aug 2.
66. deBacker J, Hart N, Fan E. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest*. 2017;151(3):697-706.
67. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19(1):274. Published 2015 Aug 5.
68. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*. 1991;99(1):176-184.

69. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008;12(6):238.
70. Kramer CL. Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Neurol Clin*. 2017;35(4):723-736.
71. Joskova V, Patkova A, Havel E, et al. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):696-704
72. Klawitter F, Oppitz MC, Goettel N, et al. A Global Survey on Diagnostic, Therapeutic and Preventive Strategies in Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):1068. Published 2022 Aug 8. doi:10.3390/medicina58081068
73. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14(11):1103-1109.
74. Vanpee G, Hermans G, Segers J, Gosselink R. Assessment of limb muscle strength in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care Med*. 2014;42(3):701-711.
75. Schefold JC, Wollersheim T, Grunow JJ, Luedi MM, Z'Graggen WJ, Weber-Carstens S. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(6):1399-1412.
76. Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, et al. Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2012;45(1):18-25.
77. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261-268.

78. Parry SM, Berney S, Granger CL, et al. A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of weakness in intensive care: an observational study. *Crit Care*. 2015;19(1):52. Published 2015 Feb 26.
79. Denehy L, de Morton NA, Skinner EH, et al. A physical function test for use in the intensive care unit: validity, responsiveness, and predictive utility of the physical function ICU test (scored). *Phys Ther*. 2013;93(12):1636-1645.
80. Huang M, Chan KS, Zanni JM, et al. Functional Status Score for the ICU: An International Clinimetric Analysis of Validity, Responsiveness, and Minimal Important Difference. *Crit Care Med*. 2016;44(12):e1155-e1164.
81. Eggmann S, Verra ML, Stefanicki V, et al. Predictive validity of the Chelsea Critical Care Physical Assessment tool (CPAx) in critically ill, mechanically ventilated adults: a prospective clinimetric study. *Disabil Rehabil*. 2023;45(1):111-116.
82. Supinski GS, Westgate P, Callahan LA. Correlation of maximal inspiratory pressure to transdiaphragmatic twitch pressure in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2016;20:77. Published 2016 Mar 23.
83. 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):838-841.
84. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve*. 1998;21(5):610-617.
85. Rodriguez B, Larsson L, Z'Graggen WJ. Critical Illness Myopathy: Diagnostic Approach and Resulting Therapeutic Implications. *Curr Treat Options Neurol*. 2022;24(4):173-182.
86. 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(6):507-517.

87. Čerimagić, D. (2019). 'The Role of EMNG in Neurological Practice', *Medicus*, 28(1 Neurologija), str. 95-95. Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/216821> (Datum pristupa: 12.05.2023.)
88. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1626-1635.
89. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care*. 2007;11(1):R11.
90. Latronico N, Nattino G, Guarneri B, et al. Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000Res*. 2014;3:127. Published 2014 Jun 11.
91. Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):57. Published 2019 May 17.
92. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996;347(9015):1579-1582.
93. Piva S, Bertoni M, Gitti N, Rasulo FA, Latronico N. Neurological complications of sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2023;29(2):75-84.
94. Mirzakhani H, Williams JN, Mello J, et al. Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology*. 2013;119(2):389-397.
95. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2014;42(4):849-859.
96. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-1304.

97. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, et al. Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1184-1193.
98. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, et al. Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2014;50(3):431-436.
99. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-1297.
100. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3163-3170.
101. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM; Enhancing Rehabilitation After Critical Illness Programme Study Investigators. Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2016;44(6):1198-1205.
102. Goossens C, Weckx R, Derde S, et al. Adipose tissue protects against sepsis-induced muscle weakness in mice: from lipolysis to ketones. *Crit Care.* 2019;23(1):236. Published 2019 Jul 1.



## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. lipnja 1998. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Dr. Ivan Merz u Zagrebu sam završila 2013. godine s odličnim uspjehom, potom sam upisala V. gimnaziju u Zagrebu koju sam završila 2017. također s odličnim uspjehom. 2017. godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a uz fakultet sam paralelno radila studentski posao konobarenja tokom svih godina studiranja. Također volontiram u udruzi Prijatelji životinja, te pohađam školu stranih jezika. Služim se engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu.