

Charité Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte
Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies

Habilitationsschrift

Pathophysiologie, Entwicklung und Therapie einer auf der Intensivstation früh erworbenen neuromuskulären Organdysfunktion

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Steffen Weber-Carstens

Eingereicht: August/2011

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Schüttler, Universitätsklinikum Erlangen

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Bürkle, Universitätsklinikum Freiburg

INHALTSVERZEICHNIS

Inhalt

INHALTSVERZEICHNIS	2
1 EINLEITUNG	4
1.1 CRITICAL ILLNESS MYOPATHIE: IM INTENSIVMEDIZINISCHEN KONTEXT ERWORBENE ORGANFUNKTIONSSTÖRUNG	4
1.2 ZENTRALNERVÖSE ORGANDYSFUNKTION BEI INTENSIVPATIENTEN	5
1.3 PERIPHERE NEUROMUSKULÄRE ORGANDYSFUNKTION BEI INTENSIVPATIENTEN	6
1.3.1 <i>Diagnostische Kriterien und pathogenetische Zuordnung</i>	7
1.3.2 <i>Langzeitfolgen des neuromuskulären Organversagens</i>	8
2 FRAGESTELLUNGEN DER EIGENEN ARBEITEN	9
3 EIGENE ARBEITEN	11
3.1 „CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY AND MYOPATHY IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME*“	11
3.2 “NONEXCITABLE MUSCLE MEMBRANE PREDICTS INTENSIVE CARE UNIT-ACQUIRED PARESIS IN MECHANICALLY VENTILATED, SEDATED PATIENTS*”	12
3.3 „CRITICAL ILLNESS MYOPATHY IS FREQUENT: ACCOMPANYING NEUROPATHY PROTRACTS ICU DISCHARGE“	14
3.4 „EARLY TYPE-II FIBER ATROPHY IN ICU-PATIENTS WITH NONEXCITABLE MUSCLE MEMBRANE AFTER DIRECT MUSCLE STIMULATION“	15
3.5 „RISK FACTORS IN CRITICAL ILLNESS MYOPATHY DURING THE EARLY COURSE OF CRITICAL ILLNESS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY“	17
4 DISKUSSION	18
4.1 SKELETTMUSKELATROPHIE UND CIM: WO LIEGT DER UNTERSCHIED?	18
4.2 FRÜHERKENNUNG DER CIM: STELLENWERT ELEKTROPHYSIOLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN	19
4.2.1 <i>Zusammenhang zwischen elektrophysiologischem und histologischem Befund</i>	21
4.3 CIM ODER CIP: BEDEUTUNG FÜR DEN AKUT INTENSIVMEDIZINISCHEN VERLAUF	22
4.4 PATHOLOGISCHE MUSKELMEMBRANERREGBARKEIT: PRÄDISPONIERENDE FAKTOREN	23
5 AUSBLICK	26
5.1 CIM - FOLGE EINER GESTÖRTE METABOLISCHEN HOMÖOSTASE	26
5.2 CIM - FOLGE EINER ANABOLEN RESISTENZ	29

5.3	FRÜHE MUSKELAKTIVIERUNG: EMS.....	30
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	30
7	REFERENZEN.....	32
8	DANKSAGUNG.....	45
9	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	47

1 Einleitung

1.1 Critical Illness Myopathie: Im intensivmedizinischen Kontext erworbene Organfunktionsstörung

In der modernen Intensivmedizin kommt der Behandlung und Prävention von erworbenen Organkomplikationen, die Folge einer intensivmedizinischen Behandlung im Rahmen der Behandlung einer schwerwiegenden Grunderkrankung sind, sehr oft ein ebenso großer Stellenwert zu, wie der Behandlung der Grunderkrankung selbst. Die foudroyant verlaufende ambulant erworbene Pneumokokkenpneumonie mit begleitender schwerer Sepsis und den in Folge auftretenden Organfunktionsstörungen wie z.B. einer kardiovaskulären Funktionseinschränkung, einem akuten Nierenversagen aber auch der Entwicklung eines schweren Delirs und einer neuromuskulären Organdysfunktion verdeutlicht diesen Zusammenhang beispielhaft. Die schwere Sepsis stellt dabei eine der häufigsten und bedeutendsten Ursachen für das Auftreten dieser im intensivmedizinischen Kontext erworbenen Organfunktionsstörungen dar.

Die Inzidenz der schweren Sepsis wird in einer Analyse aus Nordamerika aus den Jahren 1979-2000 mit einem jährlichen Zuwachs von 8,7% für das Jahr 2000 mit 240,4 Fällen auf 100.000 Krankenhausaufnahmen angegeben (1). Von den Patienten, die mit der Diagnose Sepsis in ein Krankenhaus aufgenommen wurden, wurden > 50% auf einer Intensivstation mit hoher Versorgungsstufe und zusätzlich etwa 6,5% auf einer Überwachungsstation mit intermediärer Versorgungsstufe behandelt (2). Die Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf der Intensivstation in Deutschland beträgt in Abhängigkeit vom Versorgungslevel des Krankenhauses in kleinen Krankenhäusern der Regelversorgung 6,6%, in universitären Krankenhäusern mit Maximalversorgung bis zu 20% (3). Die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis und/oder septischem Schock ist nach wie vor unverändert mit annähernd 50 % sehr hoch (4). Der Grund dafür ist möglicherweise auch darin zu suchen, dass durch Fortschritte in der Intensivmedizin die intensivmedizinische Behandlung immer mehr auf Risiko- und multimorbide Patienten ausgedehnt wird, wie z.B. Patienten mit maligner oder hämatoonkologischer Grunderkrankung, immunsupprimierte Patienten nach zytostatischer Behandlung sowie Patienten nach Organtransplantation.

Die Patienten versterben in der Regel nicht an der schweren Sepsis oder dem septischen Schock direkt, sondern vielmehr an den mit der schweren Sepsis verbundenen Organkomplikationen, die sich bis hin zu einem multiplen Organversagen entwickeln können. Aus einer aktuellen weltweiten Untersuchung hinsichtlich Therapiestrategien und Therapieaussichten bei 12.881 Patienten mit schwerer Sepsis (4) geht hervor, dass bei 89,8% dieser Patienten eine mit Hilfe verschiedener etablierter, klinischer Scoringsysteme erhobene Störung von gleichzeitig mehreren Organsystemen vorlag. Während mit 81,2% eine pulmonale, mit 74,6%, als Ausdruck des septischen Schocks, eine kardiovaskuläre und mit 42,2% eine renale Organdysfunktion dokumentiert wurde, lag mit 31,7% bei jedem dritten Patienten eine Störung des Nervensystems vor.

Aus diesen Erhebungen wird ersichtlich, dass die im intensivmedizinischen Kontext erworbene Organfunktionsstörung des Nervensystems ein häufiges Ereignis im Verlauf einer kritischen Erkrankung ist. Dabei müssen wir davon ausgehen, dass die Prävalenz der neurologisch begründeten Organkomplikationen in solchen Erhebungen unterschätzt wird. Die für das Monitoring des Schweregrades von Organdysfunktionen bei kritisch kranken Patienten angewendeten Scoringsysteme (5-7) erfassen die neurologisch begründeten Organkomplikationen nur sehr ungenau. In all diesen weltweit angewendeten Scoringsystemen wird als alleinige Beurteilung des Zentralnervensystems die Glasgow Coma Skala (8) verwendet, die ursprünglich für die Beurteilung des Bewusstseinszustandes bei Patienten in der Akutsituation des Schädel-Hirntraumas entwickelt wurde und für die Erfassung der Organdysfunktion des Zentralnervensystems bei Intensivpatienten nie validiert wurde.

1.2 Zentralnervöse Organdysfunktion bei Intensivpatienten

Mit Hilfe geeigneter Monitor- und Scoringverfahren (9,10) konnte für die im intensivmedizinischen Kontext erworbenen, zerebral begründeten neurologischen Organfunktionsstörungen, die klinisch als schweres hypo- oder hyperaktives Delir, später als kognitive Funktionsstörung sichtbar werden (11) mittlerweile eindrücklich gezeigt werden, dass sie mit einer Prävalenz von 40% bis 80% (9) ein sehr häufiges und relevantes Problem im Verlauf einer kritischen Erkrankung darstellen. Das Auftreten eines Delirs wurde als unabhängiger Prädiktor für hinsichtlich der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes und der maschinellen Beatmung, der Entwicklung langanhaltender kognitiver Funktionsstörungen sowie einer bis zu 3-fach erhöhten Letalität (9-12) erkannt.

1.3 Periphere neuromuskuläre Organdysfunktion bei Intensivpatienten

Mit einer ähnlichen Prävalenz von 25% in einem gemischten intensivmedizinischen Kollektiv (13), bis hin zu 70% bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (14-16) wird die im intensivmedizinischen Kontext erworbene neuromuskuläre Organfunktionsstörung gefunden, wenn geeignete diagnostische Verfahren angewandt wurden.

Die erworbene peripher gelegene neurologisch begründete Organfunktionsstörung wird als neuromuskuläres Organversagen der „motorischen Einheit“ mit der dazugehörigen Muskelschwäche bis hin zur vollständigen Parese sichtbar. In einzelnen Fallberichten und kursorischen Beschreibungen ist das Phänomen paralytischer Patienten, die einen komplizierten Verlauf schwerer Erkrankungen hatten, immer wieder beschrieben worden. Schon 1892 erwähnt Osler Muskelschwund als Komplikation prolongierter Sepsis (17,18). Viele dieser Fälle wurden als Muskelatrophie in Folge von Minderbewegung und Hypoalimentation verstanden.

Das Krankheitsbild wurde erst durch CF. Bolton zwischen 1979-1984 systematisch untersucht und an Hand von Biopsien und elektrophysiologischen Untersuchungen als eine im intensivmedizinischen Kontext erworbene Neuropathie (Critical Illness Polyneuropathy = CIP) definiert (16,19,20). Erst später konnten Rich et al. (27) und Trojaborg et al. (28) elektrophysiologisch und andere Autoren (33,34,116) histologisch zeigen, dass bei vielen kritisch kranken Patienten eine Critical Illness Myopathie (CIM) ursächlich im Vordergrund der im Kontext der intensivmedizinischen Behandlung erworbenen Muskelschwäche steht.

Für das klinische Bild der CIM und/oder CIP wurde der Begriff „ICU-acquired weakness“ (ICUAW) (21) geprägt. Das klinische Erscheinungsbild der „ICU-acquired weakness“ ist geprägt von einer zeitgleich auftretenden generalisierten Lähmung proximaler und distaler Muskulatur der Arme und Beine bis hin zur Tetraplegie und nachfolgender Muskelatrophie. Normalerweise finden sich abgeschwächte oder völlig fehlende Muskeleigenreflexe. Die Sensibilität ist in der Regel normal erhalten (22). Von der Muskelschwäche ist auch die Atem- und Atemhilfsmuskulatur betroffen. Beide zusammen, Parese der Extremitätenmuskulatur und der Atemmuskulatur, führen zu einer erschwerten Entwöhnung von der maschinellen Beatmung mit damit verbundener längerer Beatmungsdauer und einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation (23-25). In aller Regel ist im Rahmen der Entwöhnung vom Respirator nach Überwinden der schweren Sepsis und Rücknahme der Sedierung eine Spontanatmung mit maschineller Druckunterstützung (z.B. „augmented spontaneous breathing“) möglich. Die Kraft der Atemmuskulatur reicht aus, über einen sensibel eingestellten Flusstrigger die Applikation eines vorgewählten Atemhilfsdruckes auszulösen.

Die Spontanatmung ohne eine solche maschinelle Atemunterstützung ist aber bei Patienten mit „ICU-acquired weakness“ über einen langen Zeitraum nicht möglich. Dies bedeutet, dass ein künstlicher Atemwegszugang (Trachealkanüle, Endotrachealtubus) belassen werden muss und die Patienten den damit verbundenen Komplikationen länger ausgesetzt sind. Zuweilen macht erst die „ICU-acquired weakness“ die operative Anlage einer Tracheotomie notwendig (zitiert aus 18).

1.3.1 Diagnostische Kriterien und pathogenetische Zuordnung

Die Diagnose der „ICU-acquired weakness“ stützt sich auf drei diagnostische Kriterien:

- klinischer Nachweis der Muskelschwäche
- Nachweis einer Neuropathie (CIP) und/oder Myopathie (CIM) mit Hilfe der Elektromyographie und Elektroneurographie
- histopathologischer Nachweis

1.3.1.1 Klinische Diagnose

Das klinische Bild der „ICU-acquired weakness“ kann sowohl Ausdruck einer CIP als auch einer CIM sein und wird gewöhnlich in der klinischen Routine mit dem weltweit etablierten Medical Research Council Kraftgradscore (26) bei kooperationsfähigen Patienten erhoben. Trotz der bekannten Nachteile einer deutlichen interindividuellen Untersucherabhängigkeit stellt die MRC-Skala aufgrund der einfachen und schnellen Erhebbarkeit den Standard der Kraftgraderhebung im intensivmedizinischen Kontext dar.

1.3.1.2 Elektrophysiologie

Elektrophysiologisch finden sich bei der CIP und/oder CIM in der Elektroneurographie und -myographie erhaltene sensible und motorische Nervenleitgeschwindigkeiten, positive scharfe Wellen und Spontanaktivität sowie typischerweise reduzierte Summenaktionspotentiale nach nervaler Stimulation in den motorischen Ableitungen. Allgemein entsprechen diese Zeichen einer axonalen Neuropathie und/oder einer Myopathie.

Die elektrophysiologische Differenzierung der Myopathie von einer Neuropathie gelingt mit dem quantitativen EMG, bei dem Dauer, Amplitude und Dichte des Interferenzmusters der Potentiale einer motorischen Einheit (motor unit action potential = MUAP) gemessen werden. Für die Durchführung dieser Untersuchung ist aber eine willkürliche Muskelkontraktion erforderlich (16).

Für die Differenzierung der Myopathie von einer axonalen Neuropathie wurde bei analgosedierten kritisch kranken Patienten, die zu einer Willkürkontraktion nicht in der Lage

sind, die Messung der Muskelsummenaktionspotentiale nach direkter Muskelstimulation - unter Umgehung des Nerven - eingeführt und mittlerweile als relevanter elektrophysiologischer Parameter für die elektrophysiologische Diagnose einer Myopathie anerkannt (27-32). Trojaborg et al. publizierten erstmals Normwerte für diese Untersuchung (28).

Eine CIP kann eindeutig anhand der reduzierten sensiblen Summenaktionspotentiale diagnostiziert werden.

1.3.1.3 Histopathologie

In Abgrenzung zur Inaktivitätsatrophie, die eher durch eine Faseratrophie der langsamen Typ-I Muskelfasern gekennzeichnet ist, finden wir bei der Critical Illness Myopathie morphologisch eine präferentielle Atrophie der schnellen Typ-II Fasern, insbesondere der Typ-IIa Fasern sowie einem vorwiegenden, ungleichmäßigen Verlust dicker Myosinfilamente. Die Critical Illness Neuropathie ist histologisch durch degenerative Veränderungen der Axone bei morphologisch unveränderten Myelinscheiden gekennzeichnet (16,33,34,116).

1.3.2 Langzeitfolgen des neuromuskulären Organversagens

In der Regel ist die Muskelschwäche nach Überwinden der Grunderkrankung reversibel. Dennoch ist in verschiedenen Publikationen berichtet worden, dass sich auch noch lange nach Entlassung von der Intensivstation Residuen des „Organversagens der motorischen Einheit“ mit eingeschränkter Muskelkraft und elektrophysiologischen Veränderungen finden. Fletcher et al. (35) berichten über elektrophysiologische Veränderungen, die infolge einer während des intensivmedizinischen Aufenthaltes erworbenen axonalen Motor-Neuropathie, auch noch 3,5 Jahre nach Entlassung von der Intensivstation eine chronische partielle Denervierung zeigen. In Lebensqualitätsuntersuchungen von Patienten mit akutem Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome = ARDS) konnten M. Herridge et al. (36) 2003 eindrucksvoll zeigen, dass sich 12 Monate nach Entlassung von der Intensivstation die pulmonale Situation der Patienten erholt hatte, die Patienten aber zu diesem Zeitpunkt noch an einer signifikanten Muskelschwäche litten, die bei 50% der Patienten dazu führte, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht in ihre gewohnten Arbeitsprozesse reintegriert werden konnten. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation 20% ihrer fettfreien Körpermaße verloren und diesen Verlust auch 12 Monate nach Entlassung von der Intensivstation nicht wieder kompensiert. Funktionell bedeutete das für diese Patienten eine Einschränkung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest auf 66% des

von Gesunden erwarteten Solls. In dem gleichen Patientenkollektiv konnten Herridge et al. (37) aktuell zeigen, dass auch *fünf* Jahre nach Entlassung von der Intensivstation die relativ jungen Patienten (median 44 Jahre) sich nach ihrer intensivmedizinischen Behandlung hinsichtlich ihrer muskulär bedingten körperlichen Leistungsfähigkeit nicht vollständig erholt haben (6-Minute-Gehtest = 436 Meter, 74% des von einem hinsichtlich des Alters korrigierten, gesunden Vergleichskollektiv erbrachten Solls). Bei diesen Patienten betrug die zusätzliche finanzielle Belastung des Gesundheitssystems in Folge der im intensivmedizinischen Kontext erworbenen Muskelschwäche im Rahmen von Rehabilitationsprogrammen, häuslicher Pflegeversorgung und ärztlichen Folgekosten jährlich etwa 5000-6000\$.

2 Fragestellungen der eigenen Arbeiten

Die pathophysiologischen Zusammenhänge, die zum neuromuskulären Versagen führen, als auch Behandlungs- und Präventionsstrategien, welche die dramatische Verschlechterung der neuromuskulären Funktion während einer intensivmedizinischen Behandlung vermindern oder verhindern sind derzeit nur unvollständig verstanden respektive nicht vorhanden. Dieser Umstand ist entscheidend in der Tatsache begründet, dass das gemeinsame klinische Symptom von CIM, CIP und Muskelatrophie, die „ICU-acquired weakness“, erst dann sichtbar wird, wenn die Patienten die Akutphase der eigentlichen zur intensivmedizinischen Behandlung führenden Erkrankung überwunden haben und aus der während der Akutphase eingeleiteten Sedierung erwachen. Erst dann wird die Muskelschwäche klinisch wahrgenommen. Die eigentliche Schädigung der neuromuskulären Einheit findet aber früher statt und hat bereits zu entsprechenden pathologischen Veränderungen geführt, die eine „ICU-acquired weakness“ charakterisieren, wenn die Patienten aus der Analgosedierung erwachen. Der zeitliche Verlauf als auch die pathophysiologischen Zusammenhänge, die ursächlich zu einer neuromuskulären Dysfunktion bis hin zum Organversagen der motorischen Einheit in der Frühphase der kritischen Erkrankung führen und dessen Ausprägung beeinflussen sind aufgrund der schwierigen klinischen Untersuchbarkeit bislang nur sehr wenig untersucht.

Die eigenen Untersuchungen zur CIM und CIP fokussieren auf die elektrophysiologische Differentialdiagnose von CIM und CIP während der Frühphase der kritischen Erkrankung.

Wir haben untersucht inwieweit eine elektrophysiologische Diagnose in der Frühphase der Erkrankung eine klinisch relevante Muskelschwäche präzisieren kann.

Wir haben dann die Entwicklung der neuromuskulären Dysfunktion von der Frühphase der kritischen Erkrankung bis zur Entlassung von der Intensivstation sowie den Einfluss auf den

Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes in Abhängigkeit von der elektrophysiologischen Differentialdiagnose untersucht.

Des Weiteren haben wir klinische Risikofaktoren und pathophysiologische Zusammenhänge untersucht, die in der Frühphase der kritischen Erkrankung an der Entstehung insbesondere der CIM beteiligt sind.

3 Eigene Arbeiten

3.1 „Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome*“

Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, Busch T, Falke KJ, Kaisers U.

Critical Care Medicine 2005 Apr; 33(4):711-5.

Während für Patienten mit akutem Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome = ARDS) eindrucksvoll gezeigt werden konnte, dass die Komorbidität des neuromuskulären Organversagens einen erheblichen Einfluss auf den Langzeitverlauf dieser Patienten hat (36), war unklar wann sich im Verlauf des ARDS die neuromuskuläre Dysfunktion entwickelt, welchen Einfluss sie für den klinischen Verlauf von Patienten mit ARDS auf der Intensivstation hat und welche Faktoren an der Entstehung der „ICU-acquired weakness“ bei ARDS Patienten beteiligt sein könnten.

In einer retrospektiven Analyse untersuchten wir fünfzig konsekutiv aufgenommene ARDS Patienten, die wir im Rahmen unseres Versorgungsauftrages als Zentrum für die Behandlung von Patienten im schweren akuten Lungenversagen aus anderen Kliniken übernommen hatten hinsichtlich der Entwicklung einer neuromuskulären Dysfunktion.

Im Rahmen der nach der Übernahme routinemäßig durchgeführten Diagnostik hatten diese Patienten alle eine elektroneuro- und myographische Untersuchung nach einem Standardprotokoll der Klinik für Neurologie erhalten. Eine elektrophysiologische Differentialdiagnose zwischen CIM und CIP konnte an Hand der angewandten Untersuchungstechniken zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt werden.

Im Ergebnis, zeigten 60% der untersuchten ARDS Patienten bereits während des frühen intensivmedizinischen Verlaufs eine pathologische Elektrophysiologie, die im weiteren Verlauf mit der Entwicklung einer Muskelschwäche assoziiert war.

ARDS Patienten mit elektrophysiologischem Nachweis einer CIM/CIP wurden länger maschinell beatmet und hatten einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation.

Darüber hinaus wiesen diese Patienten während der ersten 28 Tage der intensivmedizinischen Behandlung signifikant höhere Blutzuckerspitzenpiegel auf.

3.2 “Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients*”

Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, Spies CD, Bubser F, Wernecke KD, Deja M.

Critical Care Medicine 2009 Sep;37(9):2632-7.

In vielen Studien wurde die neuromuskuläre Dysfunktion an Hand elektroneurographischer und –myographischer Untersuchung verifiziert, wenn klinisch eine Muskelschwäche diagnostiziert wurde.

Nur sehr wenige Studien überhaupt haben elektrophysiologische Untersuchungsmethoden in der Frühphase der kritischen Erkrankung bei analgosedierten Patienten durchgeführt. Sie fanden dabei, dass elektrophysiologische Veränderungen wie z.B. eine Reduktion des Muskelsummenaktionspotentials sowie Denervierungspotentiale beides Befunde sind, die sowohl mit einer axonalen Neuropathie, als auch mit einer Myopathie vereinbar wären, schon wenige Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation nachweisbar sind (15,38-40). Diese Untersuchungen wiesen zwei wesentliche Limitationen auf:

1. In keiner der Studien wurde der Zusammenhang zwischen einem in der Frühphase der kritischen Erkrankung erhobenen elektrophysiologischen Befund und einer klinisch apparenten Muskelschwäche der Patienten nach Erwachen aus der Analgosedierung untersucht. Dieses führte dazu, dass der elektrophysiologischen Untersuchungen hinsichtlich der Prädiktion einer klinisch relevanten Muskelschwäche keine Bedeutung beigemessen wurde und die Notwendigkeit einer elektrophysiologischen Untersuchung der neuromuskulären Dysfunktion in der Frühphase der kritischen Erkrankung lange kontrovers diskutiert wurde (13,21,41).
2. Eine Differenzierung zwischen Neuropathie und Myopathie konnte mit Hilfe der angewandten elektrophysiologischen Methoden nicht getroffen werden, da für die Diagnose einer Myopathie nach konventionellen elektrophysiologischen Kriterien (Messung der Aktionspotentiale motorischer Einheiten; MUAP = motor unit action potential) eine *willkürliche* Muskelkontraktion notwendig ist.

In der folgenden Studie untersuchten wir den Vorhersagewert elektrophysiologischer Befunde, die während der Frühphase der kritischen Erkrankung erhoben wurden, bezüglich der Entwicklung einer klinisch nachweisbaren Muskelschwäche nach Erwachen aus der Langzeitsedierung. Für die Differenzierung zwischen Neuropathie und Myopathie benutzten wir die bei Patienten ohne mögliche Willkürkontraktion inzwischen die zur

elektrophysiologischen Diagnose einer Myopathie etablierte Messung der Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation (27-31).

Im Ergebnis fanden wir, dass mit wenigen Ausnahmen bei fast allen Patienten eine Myopathie an der Entwicklung der Muskelschwäche beteiligt war. Die pathologisch reduzierte Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation als Marker für die Myopathie in der Frühphase der kritischen Erkrankung hatte unter allen elektrophysiologischen Parametern die höchste prädiktive Aussagekraft (0,91) hinsichtlich der Entwicklung einer Muskelschwäche nach Erwachen aus der Langzeitsedierung.

3.3 „Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge“

Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, Spies CD, Wernecke KD, Weber-Carstens S.

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2011 Mar;82(3):287-93.

Epub 2010 Aug 27.

Obwohl in verschiedenen kleineren Observationsstudien gezeigt werden konnte, dass neben der CIP auch eine CIM und sehr häufig eine Kombination aus beiden als neuromuskuläre Pathologie vorliegt, haben Studien in denen größere Patientenkollektive hinsichtlich Prävalenz und klinischem Verlauf des neuromuskulären Versagens untersucht wurden, nicht differenziert ob der „ICU-acquired weakness“ eine Neuropathie oder Myopathie zugrunde lag. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass der klinische Verlauf von der zugrunde liegenden neuromuskulären Pathologie unabhängig ist (29,42-45).

Wir führten sequentielle elektrophysiologische Untersuchungen in der Frühphase der kritischen Erkrankung durch und klassifizierten die Patienten an Hand des elektrophysiologischen Befundes in (1) Patienten ohne neuromuskuläre Dysfunktion, (2) Patienten mit unspezifischen elektrophysiologischen Veränderungen, (3) Patienten mit elektrophysiologischen Zeichen der CIM, (4) Patienten mit elektrophysiologischen Zeichen einer isolierten CIP und (5) Patienten mit elektrophysiologischen Zeichen einer CIM in Kombination mit einer CIP.

Die Arbeit untersuchte zu welchem Zeitpunkt nach Aufnahme auf die Intensivstation die verschiedenen elektrophysiologisch pathologischen Befunde auftraten und welchen Einfluss eine der unter (2) - (5) klassifizierten neuromuskulären Pathologien auf den klinischen Verlauf der Patienten hatte.

Im Ergebnis zeigte sich, dass nach elektrophysiologischen Kriterien eine Myopathie früher auftritt als eine Neuropathie, eine isolierte Neuropathie eine Rarität, die Kombination von CIM und CIP aber häufig ist. Das Vorliegen einer CIM oder einer CIM/CIP hatte einen Einfluß auf die Dauer des Intensivaufenthaltes nach Erwachen aus der Analgosedierung unabhängig vom Schweregrad des in dieser Zeit vorliegenden intensivmedizinischen Gesamtbildes. Die neuromuskuläre Dysfunktion erholte sich bei Patienten mit isolierter CIM signifikant schneller als bei Patienten mit Vorliegen einer kombinierten CIM/CIP.

3.4 „Early type-II fiber atrophy in ICU-patients with nonexcitable muscle membrane after direct muscle stimulation“

Bierbrauer J, Koch S, Olbricht C, Hamati J, Lodka D, Schneider J, Luther-Schröder A, Kleber C, Faust K, Wiesener S, Spies CD, Spranger J, Spuler S, Fielitz J, Weber-Carstens S.

Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):647-50. Epub 2011

Der histologisch typische Befund einer CIM spiegelt eine ausgeprägte Atrophie der schnellen Typ-II Fasern und eine nur geringgradig ausgeprägte Atrophie der langsamen Typ-I Fasern wider. Dieses wurde in verschiedenen Studien gezeigt (28,29,46), welche Muskelbiopsien zu einem späten Zeitpunkt der kritischen Erkrankung untersucht hatten, als das klinische Bild der Muskelschwäche bereits vorlag. Nur zwei dieser Studien untersuchten überhaupt den Zusammenhang zwischen elektrophysiologischem Befund und histologischem Bild (28,29) und zwar erst als die Patienten aus der Analgosedierung erwachten und das klinische Bild der Muskelschwäche apparent wurde.

Nur eine Studie (33) untersuchte Muskelbiopsien, die im frühen Verlauf der kritischen Erkrankung entnommen wurden und fanden bereits zu diesem Zeitpunkt eine Typ-II Faser und in geringerem Maß eine Typ-I Faser Atrophie, jedoch ohne dass diese Befunde dem klinischen Bild der Muskelschwäche oder einem elektrophysiologischen Befund zugeordnet wurden.

Die immer wieder gestellte Frage, ob der elektrophysiologische Befund einer nicht erregbaren Muskelmembran während des frühen intensivmedizinischen Verlaufs tatsächlich eine histologisch gesicherte CIM anzeigt ist bislang nicht beantwortet worden.

In der folgenden Studie untersuchten wir, ob schon in der Frühphase der kritischen Erkrankung eine selektive Typ-II Faser Atrophie vorliegt und ob die Typ-II Faser Atrophie mit dem elektrophysiologischen Befund einer nicht erregbaren Muskelmembran nach direkter Muskelstimulation assoziiert ist.

Im Ergebnis fanden wir analog zum frühen Auftreten einer elektrophysiologisch nachgewiesenen CIM bereits wenige Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation, eine signifikante Skelettmuskelfaseratrophie: Patienten mit elektrophysiologischem Nachweis einer CIM zeigten eine signifikant größere Typ-II Faser Atrophie als Patienten ohne elektrophysiologischem Nachweis der CIM. Dies konnte jedoch nicht hinsichtlich einer Typ-I Faser Atrophie beobachtet werden. Auf Transkriptionsebene fanden wir bei den elektrophysiologisch charakterisierten CIM Patienten eine signifikante Reduktion der m-RNA

Expression für das Myosin der Typ-IIa Fasern, jedoch nicht für das Typ-I Myosin und nicht für Actin.

3.5 „Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study“

Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, Spies CD, Spuler S, Keh D.

Critical Care 2010;14(3):R119. Epub 2010 Jun 18.

Versuche klinische Risikofaktoren der auf der Intensivstation erworbenen Muskelschwäche zu identifizieren, ergaben uneinheitliche Ergebnisse (16). Dieses liegt auch darin begründet, dass der genaue Beginn der neuromuskulären Dysfunktion in der Regel nicht bekannt ist und ebenfalls nicht genau untersucht ist, ob die Risikofaktoren einer CIM andere sind als die einer CIP. Im Allgemeinen werden eine systemische Inflammation mit Mikroperfusionsstörungen, eine gestörte Calciumregulation, metabolische Störungen des Glukosehaushaltes als auch die Applikation von Kortikosteroiden und Muskelrelaxantien als umschriebene Risikofaktoren einer CIM und/oder CIP betrachtet.

Die Identifikation einer gestörten Muskelmembranerregbarkeit in der Frühphase der kritischen Erkrankung ermöglichte es uns in einer prospektiven Studie jene Risikofaktoren einzugrenzen, welche an der Entwicklung einer CIM beteiligt sind.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die systemische Inflammation gepaart mit einem SOFA Score ≥ 10 , welcher den Schweregrad der Sepsis assoziierten Organdysfunktion beschreibt, als wesentlicher Faktor in der Frühphase der kritischen Erkrankung an der Entstehung einer CIM beteiligt ist. Darüberhinaus zeigten Patienten mit gestörter Muskelmembranerregbarkeit supprimierte „Insulin like growth factor-I“ (IGF-I) und erhöhte „Insulin like growth factor binding protein-I“ (IGFBP-I) Plasmaspiegel als Hinweis auf eine mögliche Störung des Insulinsignaltransduktionswegs bereits in der Frühphase der kritischen Erkrankung.

4 Diskussion

4.1 Skelettmuskelatrophie und CIM: Wo liegt der Unterschied?

Der Nettoeweißverlust im Rahmen einer Imbalance zwischen Proteinsynthese und Muskelproteindegeneration ist ein lange bekanntes Phänomen bei kritisch kranken Patienten. Bekannt ist dieses Phänomen aus physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhängen, wie z.B. dem Alter, dem Fasten, der Inaktivitätsatrophie, dem Muskelverlust nach Denervierung, der Tumorkachexie, bei Herzinsuffizienzpatienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Die Ursachen der Skelettmuskeltatrophie sind vielfältig und im Überblick in Abbildung 1 dargestellt (47,48).

Fig. 1 Risk factors involved in muscle wasting and ICUAW. Both complications may overlap in septic patients, yet they present two distinct entities that should not be used synonymously. Whereas ICUAW is most likely accompanied by muscle wasting, muscle wasting is not necessarily associated with ICUAW

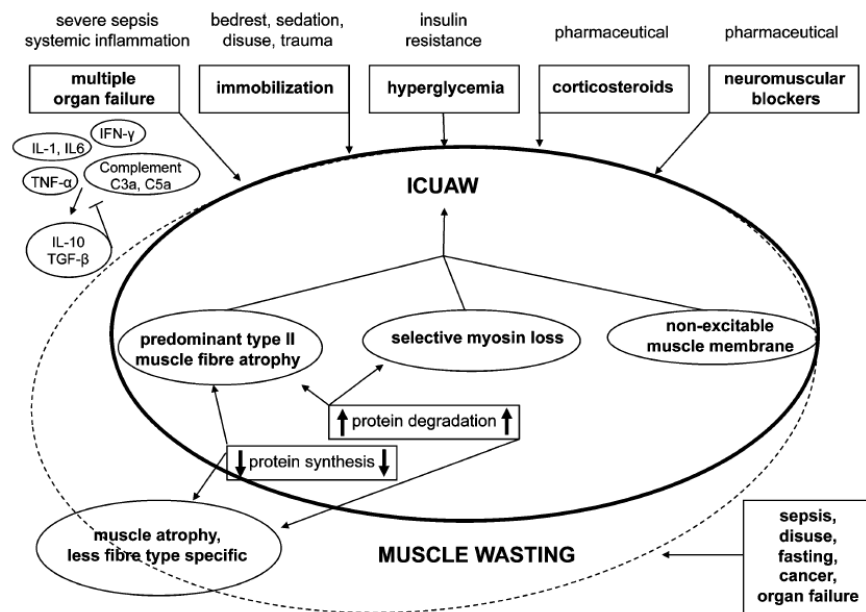


Abbildung 1. Ursachen der Skelettmuskeltatrophie und der im Kontext des intensivmedizinischen Aufenthaltes erworbenen Muskelschwäche bei kritisch kranken Patienten; aus (48).

Obwohl bei kritisch kranken Patienten als Ausdruck einer CIM eine Muskelatrophie vorliegt ähnlich der Atrophie, wie sie bei oben genannten klinischen Situationen zu finden ist, kann die im Kontext von kritischer Erkrankung und systemischer Inflammation erworbene neuromuskuläre Dysfunktion von der allgemeinen Skelettmuskelatrophie abgegrenzt werden. Während die Skelettmuskelatrophie durch einen Verlust der Muskelmasse definiert ist, ohne

dass notwendigerweise ein Verlust der Muskelkraft pro Muskelfaserquerschnittsfläche vorliegen muss, stellt für die CIM neben dem Verlust an Muskelmasse gerade die Entwicklung einer Muskelschwäche (Kraftverlust pro Muskelfaserquerschnittsfläche) das Kardinalsymptom der Erkrankung dar (47). Aus tierexperimentellen und klinischen Daten geht hervor, dass die generierte Kontraktionskraft pro untersuchter Muskelmasse (Kraft/Querschnittsfläche) im Muskel von Tieren nach Induktion einer Sepsis oder systemischen Inflammation funktionell signifikant reduziert ist (49-51). Dieses war bei Tieren nach mechanischer Beatmung über 48 Stunden, bei denen es im Rahmen der Inaktivität, ohne dass eine systemische Inflammation vorlag, zu einer signifikanten Muskelatrophie gekommen war, nicht der Fall (52,53).

Histologisch finden sich sowohl bei der Inaktivitätsatrophie als auch bei der CIM eine Kombination aus Atrophie der langsamen Typ-I Myosin Fasern und der Atrophie der schnellen Typ-II Myosin Fasern. Helliwell et al. (33) beschreiben in einer der größten Serien serieller Muskelbiopsien (32 kritisch kranke Patienten) bereits in einer relativ frühen Phase der Erkrankung eine tägliche Verringerung der Faserquerschnitts im Mittel um 4% für Typ-II Fasern und 3% für Typ-I Fasern. Dennoch wird in der Mehrzahl der Studien im weiteren Verlauf der kritischen Erkrankung eine überwiegende Typ-II Faser Atrophie beschrieben (28,29,33,46,54). Elektronenmikroskopisch ist im Verlauf der Erkrankung ein selektiver Verlust der dicken Myosinfilamente, nicht aber der dünnen Actinfilamente, als charakteristisch beschrieben worden (34).

4.2 Früherkennung der CIM: Stellenwert elektrophysiologischer Untersuchungen

Im klinischen Alltag ist beides, sowohl die Einschätzung der Muskelkraft anhand eines Kraftgradscores als auch die Diagnose anhand einer Muskelbiopsie für die Früherkennung der CIM oft nicht möglich. Der kritisch kranke Patient befindet sich aufgrund einer oftmals notwendigen Analgosedierung in der Regel bis zum Erwachen aus dem „künstlichen Koma“ in einer Art „neuromuskulären Black Box“, die eine Beurteilung der Muskelkraft nicht zulässt. Die Muskelbiopsie, zwar Goldstandard für die Diagnose einer Myopathie, hat in der Routineuntersuchung von kritisch kranken Patienten aufgrund möglicher, wenn auch seltener Ereignisse, wie z.B. Wundinfektion oder Blutungskomplikation, keinen Stellenwert.

Die Bedeutung einer elektrophysiologischen Untersuchung für die Diagnose der neuromuskulären Dysfunktion in der Frühphase der kritischen Erkrankung wird unter anderem deshalb kontrovers diskutiert, weil ihre Wertigkeit hinsichtlich der Prädiktion der Entwicklung einer Muskelschwäche bislang nicht explizit untersucht worden war.

In unserer eigenen Untersuchung (32), in der wir den prädiktiven Wert seriell erhobener elektrophysiologischer Untersuchungen zu Beginn der kritischen Erkrankung im Hinblick auf die Entwicklung einer klinisch messbaren Muskelschwäche zum Zeitpunkt des Erwachens der Patienten aus der Analgosedierung untersuchten, konnten wir den Zusammenhang zwischen den verschiedenen elektrophysiologischen Befunden während der Frühphase der kritischen Erkrankung und einer im Verlauf auftretenden Muskelschwäche aufzeigen. Wie in verschiedenen anderen Studien schon beschrieben (15,38-40), konnten auch wir schon innerhalb der ersten 3 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation das Auftreten pathologischer Spontanaktivität als unspezifisches elektrophysiologisches Zeichen einer neuromuskulären Dysfunktion nachweisen. Es zeigte sich aber, dass dieser Parameter mit einer Sensitivität von nur 48% in keiner Weise geeignet war, die Entwicklung einer Muskelschwäche anzuzeigen. Die Messung des Muskelsummenaktionspotentials (compound muscle action potential = CMAP) nach nervaler Stimulation gehört ebenso wie die Messung der pathologischen Spontanaktivität zur elektrophysiologischen Routinemessung bei kritisch kranken Patienten. Selbst wenn dieser Parameter von verschiedenen Autoren (38) als Screening-Parameter für die Entwicklung einer CIM und/oder CIP bei kritisch kranken Patienten propagiert wird, ist aus der Literatur nicht bekannt, inwieweit er mit dem Grad einer Muskelschwäche korreliert. In unserer Untersuchung (32) wiesen mit reduzierten CMAPs positiv getestete Patienten zu 92% nach Erwachen aus der Analgosedierung eine Muskelschwäche auf, allerdings betrug der Anteil der richtig negativ getesteten Patienten nur 48%. Darüberhinaus lassen beide Parameter, pathologische Spontanaktivität wie auch die Muskelsummenaktionspotentiale nach nervaler Stimulation keine Differenzierung zwischen einer CIM oder CIP zu. Eine isolierte CIP, definiert als solitäre Reduktion der Aktionspotentiale der sensorischen Nerven nach Stimulation, war in unserem Patientenkollektiv eine Seltenheit. Dagegen trat eine pathologisch erniedrigte Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation als elektrophysiologischer Hinweis auf ein primär myopathisches Ereignis häufig auf und ließ sich im Mittel innerhalb von 7 Tagen nachweisen. Der elektrophysiologische Nachweis einer pathologisch erniedrigten Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation in der Frühphase der kritischen Erkrankung charakterisierte mit zugleich hoher Sensitivität und Spezifität Patienten, die beim Erwachen aus der Analgosedierung eine Muskelschwäche aufwiesen respektive keine Muskelschwäche entwickelten.

Das Ergebnis unserer Studie hat mehrere Implikationen für die intensivmedizinisch klinische Praxis:

1. mit Hilfe einer differenzierten elektrophysiologischen Untersuchung ist die Früherkennung einer im intensivmedizinischen Kontext erworbenen Muskelschwäche möglich.
2. Patienten, die bei Erwachsenen eine Muskelschwäche aufwiesen, zeigten zu 86% in der elektrophysiologischen Frühuntersuchungen Zeichen einer Myopathie.
3. unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten bietet die Messung der Muskelmembranerregbarkeit die Möglichkeit, Risikofaktoren einer CIM in der Frühphase der kritischen Erkrankung einzugrenzen.

4.2.1 Zusammenhang zwischen elektrophysiologischem und histologischem Befund

Die Bedeutung der elektrophysiologischen Untersuchung bei kritisch Kranken wird auch deshalb immer wieder kontrovers diskutiert, weil es nur sehr wenige Studien gibt, die den elektrophysiologischen Befund in Zusammenhang mit einem histologischen Befund untersucht haben. So fehlt eine solche Betrachtung auch im Hinblick auf die Histologie für Patienten mit elektrophysiologischem Nachweis einer pathologisch reduzierten Membranerregbarkeit in der Frühphase der kritischen Erkrankung. Trojaborg et al. (28) hatten 2001 bei 6 Patienten mit manifester Muskelschwäche und pathologischer Muskelmembranerregbarkeit in der Spätphase der kritischen Erkrankung bioptisch einen Verlust dicker Filamente und eine Typ-II Faser Atrophie beschrieben.

Unsere eigenen Untersuchungen (55) bringen erstmals elektrophysiologische und histologische Untersuchungen in der Frühphase der kritischen Erkrankung zusammen. Der elektrophysiologische Befund einer pathologisch reduzierten Muskelmembranerregbarkeit im Mittel innerhalb der ersten 5 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation korreliert signifikant mit einer histologisch nachweisbaren Typ-II Faser Atrophie. Der Querschnitt der Typ-I Fasern unterscheidet sich nicht signifikant von Patienten mit erhaltener Muskelmembranerregbarkeit. Darüberhinaus wiesen Patienten mit pathologisch erniedrigter Muskelmembranerregbarkeit, im Vergleich zu Patienten mit normaler Muskelmembranerregbarkeit, auf Transkriptionsebene eine signifikante Reduktion der mRNA Expression für Typ-IIa Myosin, nicht aber für Typ-I Myosin und f-Actin auf. Während sich zwischen beiden elektrophysiologischen Gruppen hinsichtlich des Verhältnisses von Actinprotein kein Unterschied zeigte, wiesen Patienten mit pathologisch erniedrigter Muskelmembranerregbarkeit auch auf Proteinebene weniger Typ-II als Typ-I Myosin auf. Hiermit konnten wir erstmals zeigen, dass der elektrophysiologische Nachweis der CIM ein histologisches Korrelat in der Frühphase der kritischen Erkrankung hat.

4.3 CIM oder CIP: Bedeutung für den akut intensivmedizinischen Verlauf

Verschiedene Autoren (29,42-44) verweisen darauf, dass nach wie vor ungeklärt ist ob die Prognose der neuromuskulären Funktionsstörung in Abhängigkeit vom Vorliegen einer CIM oder CIP unterschiedlich ist und begründen mit dem hohen Aufwand einer elektrophysiologischen Untersuchung die Zurückhaltung gegenüber einer differenzierten elektrophysiologischen Diagnostik in der Frühphase der Erkrankung.

Unsere eigene Untersuchung (25) zeigt erstmals, dass die Prognose der neuromuskulären Dysfunktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer CIM oder einer CIP unterschiedlich ist. Wir konnten zeigen, dass in der Mehrzahl der Fälle eine CIM nicht solitär auftritt sondern in der Kombination mit einer CIP. In Abhängigkeit vom Schweregrad der intensivmedizinischen Erkrankung und von der Länge des intensivmedizinischen Verlaufs ließen sich bei 50% der Patienten an Tag 10 (Median) elektrophysiologisch die Zeichen einer CIP in Kombination mit einer CIM nachweisen. Die sequentiellen elektrophysiologischen Untersuchungen ergaben, dass die elektrophysiologischen Kriterien einer CIM im zeitlichen Verlauf signifikant früher auftreten als die elektrophysiologischen Kriterien der CIP. Wie unter 4.2 dargestellt war die CIM mit einer signifikanten Muskelschwäche beim ersten Erwachen nach Beendigung der Analgosedierung assoziiert, unabhängig davon, ob zusätzlich eine CIP vorlag. Allerdings erholten sich Patienten mit einer isolierten CIM schneller als Patienten mit einer kombinierten CIM/CIP. Am Entlassungstag von der Intensivstation war die neuromuskuläre Dysfunktion bei Patienten mit einer kombinierten CIM/CIP signifikant stärker ausgeprägt als bei Patienten mit isolierter CIM. Zu diesem Zeitpunkt war die Amplitude der CMAPs nach direkter Muskelstimulation, als auch der über den MRC-Score ermittelte Kraftgrad bei Patienten mit einer isolierten CIM signifikant besser als bei den Patienten mit kombinierter CIM/CIP. Patienten mit einer kombinierten CIM/CIP hatten eine deutlich längere Liegedauer auf der Intensivstation als Patienten mit einer isolierten CIM.

Zur besseren prognostischen Einschätzung der neuromuskulären Funktionseinschränkung scheint es auf Grund dieser Ergebnisse gerechtfertigt, in Kombination mit der klinischen Untersuchung zu einem frühen Zeitpunkt eine elektrophysiologische Differentialdiagnostik anzustreben. Selbst wenn die elektrophysiologische Untersuchung mit etwa 30 min. einen vertretbaren zeitlichen Aufwand darstellt muss diese Untersuchung von entsprechend qualifizierten Untersuchern durchgeführt werden, um eine valide elektrophysiologische Differentialdiagnose treffen zu können. Vor dem Hintergrund enger Ressourcen, scheint es daher wichtig zu sein, ein Risikoprofil der Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung

einer CIM oder CIM/CIP zu erstellen, um eine elektrophysiologische Differenzierung gezielt einsetzen zu können.

4.4 Pathologische Muskelmembranerregbarkeit: Prädisponierende Faktoren

Als prädisponierende Faktoren einer auf der Intensivstation erworbenen Muskelschwäche sind die schwere Sepsis mit septischem Schock und Multiorganversagen, der Schweregrad der Erkrankung selbst, die Dauer des Organversagens sowie eine im Krankenhaus erworbene „Stressinduzierte“ Hyperglykämie (56) beschrieben worden (15,43,57-62). Darüberhinaus werden Glukokortikoide und Muskelrelaxantien immer wieder als Medikamente aufgeführt, die an der Entwicklung einer Muskelschwäche bei Intensivpatienten beteiligt sein sollen (63-67).

De Letter et al. (15) hatten 2001 zeigen können, dass die Entwicklung einer neuromuskulären Dysfunktion im Sinne einer CIP und/oder CIM mit dem Schweregrad der Erkrankung (APACHE-III Score) einhergeht. Die Limitationen dieser Studie sind, dass in dieser Untersuchung keine elektrophysiologische Differenzierung zwischen CIM und CIP vorgenommen wurde und dass zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung bei Intensivpatienten in aller Regel der APACHE-II Score und nicht der APACHE-III Score angewendet wird. Mittlerweile gehen wir in der Beurteilung der im Kontext der intensivmedizinischen Erkrankung erworbenen Muskelschwäche davon aus, dass es sich hierbei - vergleichbar mit dem im Kontext von Sepsis oder systemischer Inflammation auftretenden Organdysfunktionen von beispielsweise Lunge oder Niere - um eine Organdysfunktion des neuromuskulären Systems handelt. Für die Beurteilung solcher, in Folge von Sepsis oder systemischer Inflammation auftretenden Organdysfunktionen mittels eines Scores wurde der „Sepsis related organ failure assessment“ Score (SOFA) als einziger auch als Verlaufsparemeter hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit von Intensivpatienten validiert (5). In unserer eigenen Untersuchung (68) konnten wir an Hand des SOFA Scores und des Ausmaßes der systemischen Inflammation (gemessen durch Interleukin-6 Plasmaspiegel zu Beginn der kritischen Erkrankung) retrospektiv ein Risikoprofil für die Patienten mit pathologisch erniedrigter Muskelmembranerregbarkeit erstellen. Patienten mit einem SOFA Score ≥ 10 und/oder einem Plasma IL-6 Spiegel > 230 pg/ml entwickelten mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 86,7% eine pathologische Muskelmembranerregbarkeit (siehe Abbildung).

Vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen für eine differenzierte elektrophysiologische Untersuchung auf der Intensivstation könnte eine solche Betrachtung in Zukunft helfen, das

Patientenkollektiv bei dem eine differenzierte elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt werden sollte, näher einzugrenzen.

Für die hochdosierte Glukokortikoidgabe ist tierexperimentell gezeigt worden, dass es durch deren Gabe zu einer Muskelatrophie kommt, die mit der Atrophie im Rahmen der CIM vergleichbar ist (69,70). Diese Veränderungen sind deutlich stärker ausgeprägt, wenn die Muskulatur zuvor denerviert wurde. Obwohl immer wieder ein direkter Zusammenhang zwischen Glukokortikoidapplikation und dem Auftreten einer Muskelschwäche beschrieben wurde, ist die klinische Datenlage widersprüchlich. Dazu trägt sicher auch bei, dass Dauer und Dosierung der Therapie in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich erfolgte, oder zum Teil gar nicht angegeben wurde. Negative Effekte einer Kortikoidtherapie hinsichtlich der Entwicklung einer Muskelschwäche wurden von verschiedenen Autoren (13,36,71) beschrieben, während andere (15,23,43,72) keinen Einfluss der Kortisontherapie auf die Entwicklung einer CIM finden konnten.

Ebenfalls umstritten ist die Applikation von Muskelrelaxantien als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Muskelschwäche. Auch hier gibt es keine verlässlichen klinischen Ergebnisse, die eine Beteiligung von Muskelrelaxantien an der Entstehung der Muskelschwäche belegen (73).

Problematisch bei der Betrachtung der prädisponierenden Faktoren einer CIM ist, dass in den verschiedenen Studien sehr unterschiedliche teils klinische, teils unspezifische elektrophysiologische Kriterien der CIM bzw. Muskelschwäche herangezogen werden, so dass die Diagnosekriterien nicht eindeutig waren und die Studien untereinander nicht vergleichbar sind. Die Früherkennung einer CIM mit Hilfe der Messung der Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation ermöglichte es uns in unserer eigenen Untersuchung (68) den Zeitraum für eine Risikofaktorenanalyse einzugrenzen, und nach elektrophysiologischer Differentialdiagnose, spezifische prädisponierende Faktoren für eine CIM zu untersuchen. Legt man den ersten Nachweis einer pathologisch erniedrigten Muskelmembranerregbarkeit als den Beginn einer CIM fest und betrachtet in der Risikofaktorenanalyse den Zeitraum bis zum ersten Auftreten dieser, waren in unserer Studie weder Kortikosteroide noch Muskelrelaxantien an der Entwicklung einer CIM beteiligt.

Für die Muskelrelaxantien ist dies gut erklärbar anhand der Tatsache, dass diese in unserer Studie als auch in der Intensivmedizin im Allgemeinen mittlerweile nur noch bei einigen wenigen Indikationen eingesetzt werden.

Die in unserer Studie untersuchten Patienten erhielten Glukokortikoide als „niedrig dosierte Hydrokortisontherapie“ im Rahmen der adjunktiven Sepsistherapie. Für diese Indikation und

Dosierung ergab sich in unserer Regressionsanalyse weder univariat noch multivariat ein Anhalt auf eine Beteiligung von „niedrig dosiertem Hydrokortison“ an der Entwicklung einer CIM. Nach wie vor bleibt zu klären in welchem Dosisbereich Glukokortikoide bei Intensivpatienten die Entwicklung einer CIM begünstigen.

In großen randomisierten Studien zum Einfluss einer intensivierten Insulintherapie hinsichtlich Mortalität und Morbidität kritisch kranker Patienten konnte gezeigt werden, dass eine strikte Blutzuckerkontrolle auf Blutglukosewerte von 80-110 mg/dl die Inzidenz einer im intensivmedizinischen Kontext erworbenen Muskelschwäche signifikant verringert (59,60). Darüberhinaus konnte die gleiche Arbeitsgruppe in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass unter intensivierter Insulintherapie eine CIP/CIM auch nach elektrophysiologischen Kriterien signifikant seltener auftritt (43,61). Aufgrund neuerer Ergebnisse (74) wird derzeit kontrovers diskutiert, wie eng der Blutzucker eingestellt werden sollte. Demnach übersteigt bei der strikten Blutzuckerkontrolle mit Werten zwischen 80-110 mg/dl das Risiko einer iatrogen herbeigeführten Hypoglykämie den Nutzen einer intensivierten Insulintherapie. Patienten mit einer liberaleren Blutglukoseeinstellung von < 180 mg/dl hatten eine geringere Mortalität als Patienten mit einer Blutzuckereinstellung von 80-110 mg/dl (74).

Retrospektiv konnten wir in unserem eigenen Patientenkollektiv von schwerst kranken Patienten im akuten Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome = ARDS) zeigen (75), dass ein Schwellenwert > 170 mg/dl mit einer elektrophysiologisch verifizierten neuromuskulären Dysfunktion einherging und dass die täglichen Blutglukosespitzenpiegel innerhalb der ersten 28 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation im Mittel bei den Patienten, die eine CIP oder CIM entwickelten, signifikant höher waren als bei den ARDS-Patienten, die keine neuromuskuläre Dysfunktion entwickelten.

Nicht geklärt bleibt in diesem Zusammenhang die Frage, ob die Verbesserung der neuromuskulären Funktion unter einer intensivierten Insulintherapie durch die Kontrolle der Hyperglykämie zustande kommt oder durch den anabolen Effekt des Insulins, welches in den Studien von van den Berghe et al. für die strikte Blutzuckerkontrolle kontinuierlich mit bis zu 50IE/h appliziert wurde.

In unserer eigenen Untersuchung (68) wurde der Blutglukosespiegel nach den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (76) für alle Patienten auf < 150 mg/dl eingestellt. Das Blutzuckertagesprofil innerhalb der ersten 8 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation unterschied sich bei Patienten, die nach elektrophysiologischen Kriterien eine CIM entwickelten nicht von dem der Patienten, die keine CIM entwickelten. Allerdings fanden wir bei Patienten mit elektrophysiologischem Nachweis einer CIM niedrigere Plasmaspiegel von

„insulin like growth factor-I“ (IGF-I) sowie signifikant erhöhte Plasmaspiegel für „insulin like growth factor binding protein-I“ (IGFBP-I) als Hinweis auf eine geringere Insulinsensitivität (77) bei diesen Patienten. Diese Ergebnisse geben erste Hinweise darauf, dass nicht die bloße Hyperglykämie sondern vielmehr eine metabolische Dysfunktion im Sinne einer schweren Insulinresistenz an der Entwicklung der CIM beteiligt ist.

5 Ausblick

5.1 CIM - Folge einer gestörten metabolischen Homöostase

(zitiert und modifiziert aus 78)

Während der kritischen Erkrankung kommt es zur stress-assoziierten Freisetzung von Wachstumshormon (GH) (79), Glukagon (80), Katecholaminen (81) und Kortisol (82), so dass das Gleichgewicht zugunsten insulin-antagonistischer Hormone überwiegt (83). Dies resultiert u.a. aus einer gesteigerten Lipolyse (82) und Proteolyse (83). Die dabei vermehrt anfallenden glukoneogenen Substrate führen zu einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion (84). Endogene und exogene Katecholamine bedingen zudem einen erhöhten hepatischen Glykogenabbau (81). Es resultiert eine Hyperglykämie, welche durch die zusätzlich auftretende akute Insulinresistenz verschlimmert wird. Infolge der zentralen Insulinsensitivitätsstörung kommt es zur gestörten insulinbedingten Suppression der hepatischen Glukoseproduktion (vermehrte Glukoneogenese und Glykogenolyse) und infolge der peripheren Insulinresistenz zur beeinträchtigten insulinabhängigen Glukoseaufnahme in Skelettmuskulatur und Fettgewebe (79). Neben Stress sind weitere Faktoren, welche direkt oder indirekt an dieser Entwicklung beteiligt sind, u.a. die Inflammationsmediatoren TNF- α bzw. IL-6 (85,86), Endotoxine (87) sowie möglicherweise die während des Intensivaufenthalts geringere körperliche Aktivität im Rahmen von Immobilisierung, Trauma oder Bettruhe (88). Der Skelettmuskulatur kommt bei der Kontrolle der Glukosehomöostase eine besondere Bedeutung zu. Neben dem Fettgewebe ist die Skelettmuskulatur für den Großteil der insulinabhängigen Glukoseaufnahme zuständig. Die insulinabhängige Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur erfolgt mittels erleichterter Diffusion durch den Glukose-Transporter 4 (GLUT4). GLUT4 befindet sich sowohl in der Plasmamembran als auch in einem spezifischen, vesikulären Kompartiment des Golgi-Apparats und wird zwischen beiden Kompartimenten ausgetauscht. Die Aktivierung des Insulinrezeptors bedingt eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der GLUT4-Lokalisierung innerhalb der Plasmamembran. Den genauen Mechanismus dieser Translokation versteht man jedoch

bislang nur teilweise (89,90).

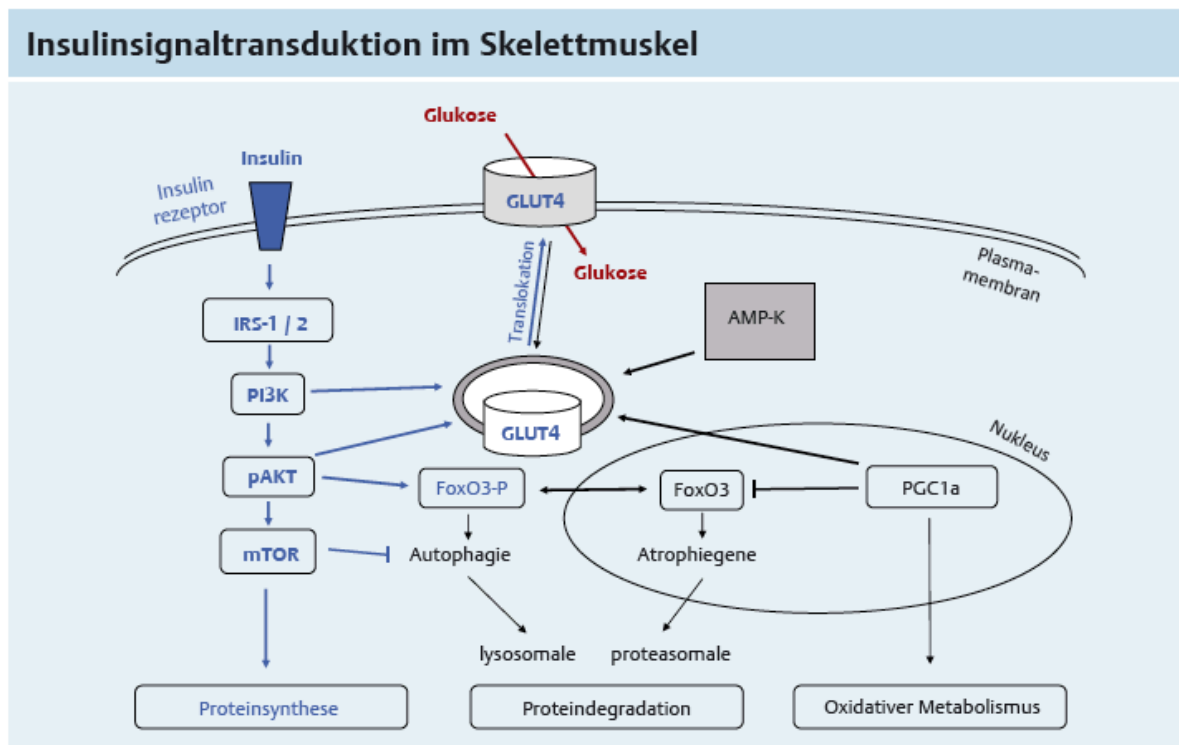


Abbildung 2. Vereinfachte Darstellung der Insulinsignaltransduktion innerhalb der Skelettmuskulatur des Gesunden. Abkürzungen: IRS = Insulinrezeptor-Substrat, PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase, pAKT = phosphoryliertes Akt (aktivierte Form), mTOR = mammalian target of rapamycin, GLUT4 = Glukosetransporter 4, AMP-K = AMP-Kinase, FOXO3-P = phosphorylierte, deaktivierte Form des Transkriptionsfaktors FOXO3, PGC1a = Peroxisomen-Proliferator-aktivierter-Rezeptor-Gamma-coaktivator-alpha. aus (78)

Bei Intensivpatienten ist die mittels Insulinclamp quantifizierbare Insulinsensitivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich herabgesetzt (91). Bereits einen Tag nach Intensivstationsaufnahme und unabhängig von der Aufnahmediagnose beschreiben Zauner et al bei internistischen Intensivpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine um 70% geringere Insulinsensitivität (92). Nach initial zunächst erhöhter Insulinsensitivität beobachteten Agwunobi et al 420 min nach Lipopolysaccharidapplikation bei gesunden Probanden eine manifeste Insulinresistenz (87).

Hinsichtlich der peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur, vermutet man ebenfalls eine gestörte Signaltransduktion des Insulinsignalwegs (Abbildung 3). Im Tiermodell beschreiben McCowan et al. nach 3-tägiger Endotoxinexposition für IRS-1 innerhalb der

Skelettmuskulatur eine geringere Phosphorylierung, ein geringeres Vorkommen und eine verringerte Bindung an p85 (93). Eine kürzere Endotoxinexposition von nur 4 Stunden war mit keiner entsprechenden Veränderung assoziiert. 20-24h nach Cecal Ligation and Puncture (CLP) beschreiben Nunes et al bei Ratten eine skelettmuskelspezifisch gestörte Insulinsignaltransduktion (weniger IRS-1, geringere IRS-1 Phosphorylierung, und verminderte IRS-1 Bindung an PI-3) (94).

Durch eine Störung der initialen Insulinsignaltransduktion könnte eine verringerte GLUT4-Translokation in die Plasmamembran bzw. eine vermehrte vesikuläre GLUT4-Endozytose resultieren (95)(Abbildung 2). Eine zusätzliche Störung der an der GLUT4-Translokation beteiligten und bislang nicht eindeutig identifizierten Mechanismen wäre ebenfalls denkbar, nicht zuletzt weil es Hinweise darauf gibt, dass Glukokortikoide die GLUT-4 Translokation in die Plasmamembran hemmen können (96). Als Ursache einer verminderten Glukoseaufnahme peripherer Gewebe wäre weiterhin eine Störung der intrazellulären Glykolyse oder Glykogensynthese denkbar, in deren Folge die intrazelluläre Glukoseaufnahme selbst bei intaktem GLUT4 innerhalb der Plasmamembran stark begrenzt wäre, da die zelluläre Kapazität zur Glukoseaufnahme mittels erleichterter Diffusion dann rasch erschöpft wäre. Wahrscheinlich ist eine Störung der nicht-oxidativen intrazellulären Glukoseutilisation des Skelettmuskels an der Entstehung der peripheren Insulinsensitivitätsstörung mitbeteiligt, zumal mehrere Studien beim septischen Intensivpatienten eine gestörte Glukosespeicherung beschreiben (91,97). Eine Beeinträchtigung der oxidativen Glykolyse erscheint eher unwahrscheinlich, da diese im Rahmen von Trauma und Sepsis vermehrt stattzufinden scheint (98).

Eigene, im Rahmen des Teilprojektes 3 der klinischen Forschergruppe 192/0 erhobene, bislang als Abstract veröffentlichte Daten (113) zeigen eine massiv beeinträchtigte Insulinsensitivität in der Frühphase der Erkrankung bei den untersuchten kritisch kranken Patienten, insbesondere bei Patienten mit einem elektrophysiologischen Nachweis der CIM, im Vergleich mit einem nicht-intensivmedizinischen Patientenkollektiv mit gestörtem Glukosetoleranztest. Im Einklang mit diesem Befund können wir zeigen, dass auf Transkriptionsebene die Expression wichtiger Proteine des Insulinsignaltransduktionswegs bei Patienten mit elektrophysiologisch nachgewiesener CIM signifikant herunterreguliert ist. In der immunhistochemischen Darstellung von GLUT4 können wir erstmals zeigen, dass die für die Glukoseaufnahme essentielle Translokation von GLUT4 an das Sarkolemm bei allen kritisch kranken Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv massiv gestört ist. Bei Patienten mit elektrophysiologischem Nachweis der CIM kumuliert GLUT4 um den

Zellkern. Eine Translokation an das Sarkolemm oder in die T-Tubuli kann bei diesen Patienten nicht beobachtet werden.

5.2 CIM - Folge einer anabolen Resistenz

Neben der direkten metabolischen Störung im Rahmen einer signifikant herabgesetzten Insulinsensitivität und verminderten Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur spielt die in Folge der Insulinresistenz fehlende anabole Wirkung des Insulins auf die Skelettmuskulatur möglicherweise eine direkte Rolle im Hinblick auf einen Nettoeiweißverlust und die Entwicklung einer Muskelatrophie bei kritisch kranken Patienten.

Beim zellulären Proteinabbau übernimmt das Ubiquitin-Proteasom-System eine besondere Funktion. Die Ubiquitinierung abzubauen Proteine erfolgt über E1-, E2- und E3- Ligasen. E1-Ligasen sind an der Aktivierung des Ubiquitins beteiligt und übertragen das aktivierte Ubiquitin auf E2-Ligasen. Diese E2-Ligasen binden an substrat-spezifische E3-Ligasen, welche gleichzeitig das abzubauen Substrat binden. Im nächsten Schritt kommt es zur Übertragung des Ubiquitins auf das abzubauen Substrat, wodurch es u.a. für den Abbau im Proteasom markiert wird (99). Unter verschiedenen tierexperimentellen Atrophiebedingungen kommt es zur gemeinsamen Heraufregulation umschriebener Atrophiegene, wobei Muskel RING Finger Protein 1 (MURF-1) und Atrogin-1 eine Schlüsselfunktion übernehmen (100-103). Hierbei handelt es sich um entsprechende E3-Ligasen. Als MURF-1 Substrate werden u.a. Myosin-Schwerketten sowie Myosin-Bindungsproteine beschrieben (104).

Ein Induktion von Atrogin-1 (105) und MURF-1 (106) ist im Tiermodell im Rahmen der systemischen Inflammation mit erhöhten Plasmaspiegeln von TNF- α beobachtet worden. Eine Heraufregulation der Atrophiegenexpression während der kritischen Erkrankung und deren Beteiligung an der während des Intensivaufenthalts zunehmend zu beobachtenden Muskelatrophie erscheint daher wahrscheinlich. Unsere eigenen im Rahmen des Teilprojektes 3 der klinischen Forschergruppe 192/0 bislang als Abstract publizierten Daten zeigen erstmals eine signifikante Assoziation der MURF-1 und Atrogin-I m-RNA Expression und einer histologisch nachgewiesenen Typ-IIa Faser Atrophie in der Frühphase der kritischen Erkrankung (114).

Interessanterweise wird die Transkription von MURF-1 und Atrogin-1 durch den FOXO3 Transkriptionsfaktor reguliert (100,101), welcher im Rahmen des Insulin/IGF-1-Signalwegs phosphoryliert und somit inaktiviert wird, da er in dieser Form nicht mehr in den Nukleus gelangt (107,108). Dementsprechend ist es denkbar, dass es durch die periphere Insulinresistenz und eine gestörte Insulinsignalkaskade zur vermehrten Atrophiegen-Expression kommt.

5.3 Frühe Muskelaktivierung: EMS

Neben der systemischen Inflammation scheint auch die Immobilisation von Intensivpatienten, wie sie beispielsweise im Rahmen der mechanischen Beatmung notwendig wird, einen Risikofaktor für CIM und CIP darzustellen (73). Die strikte Bettruhe beim Gesunden geht z.B. mit einem Rückgang der Muskelkraft um ca. 1% pro Tag einher (109,110). Ein noch größerer Kraftverlust (ca. 25% in 7 Tagen) wird bei mittels Gipsverband ruhiggestellten Extremitäten beobachtet (111). Im Kontext der auf der Intensivstation erworbenen Muskelschwäche konnten Schweickert et al. ein verbessertes funktionelles Outcome bei Patienten zeigen, welche nach Protokoll frühmobilisiert wurden. 59% der Patienten, die so frühmobilisiert wurden, konnten sich bei Entlassung von der Intensivstation eigenständig waschen, anziehen, essen, die Toilette benutzen und vom Bett in den Stuhl gelangen. Patienten, die nicht frühmobilisiert wurden, konnten dies nur in 35% der Fälle (112). Dennoch können schwerstkranke Intensivpatienten, die z.B. ein akutes Lungenversagen oder einen septischen Schock entwickelt haben, in den ersten 5-10 Tagen in der Regel aufgrund einer instabilen Beatmungssituation und Hämodynamik nicht mobilisiert werden. Inwieweit eine frühe Muskelaktivierung z.B. durch eine elektrische Muskelstimulation bei diesen Patienten dazu beiträgt, den Nettoeiweißverlust zu vermindern, ist aktuell in der Diskussion. Erste Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die Entwicklung einer elektrophysiologisch nachgewiesenen neuromuskulären Dysfunktion durch eine elektrische Muskelstimulation verringert wird. Eigene präliminäre im Rahmen des Teilprojektes 3 der klinischen Forschergruppe 192/0 erhobene Ergebnisse (115) können diesen Befund bestätigen.

6 Zusammenfassung

Die im Kontext einer kritischen Erkrankung erworbene Muskelschwäche ist eine schwerwiegende Organdysfunktion, welche in aller Regel zu einem protrahierten intensivmedizinischen Verlauf führt und die körperliche Leistungsfähigkeit auch noch Jahre nach Entlassung von der Intensivstation erheblich beeinträchtigen kann. Die Entwicklung präventiver und therapeutischer Maßnahmen stellt eine Herausforderung an die Intensivmedizin dar und steht im Fokus intensivmedizinischer Forschung.

Aufgrund einer häufig notwendigen Analgosedierung ist die Muskelschwäche zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung, wenn die Patienten aus der Analgosedierung erwachen, oft schon voll ausgeprägt. Die Bewegungslosigkeit der Patienten wird nicht selten als verminderte Vigilanz verkannt. Früherkennung und Differentialdiagnose der neuromuskulären Dysfunktion sind zur verbesserten Einschätzung der klinischen Situation,

das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge und die Entwicklung präventiver und therapeutischer Maßnahmen unverzichtbar.

Wir konnten einen elektrophysiologischen Untersuchungsgang entwickeln, der die Früherkennung einer Muskelschwäche sowie die klinische Einschätzung hinsichtlich der Rekonvaleszenz einer neuromuskulären Dysfunktion ermöglicht. Untersuchungen an Muskelbiopsien von Intensivpatienten bestätigen den elektrophysiologischen Befund einer CIM nach histologischen Kriterien mit dem Befund einer Myopathie. Histologie und Elektrophysiologie zeigen übereinstimmend, dass sich eine Myopathie schon sehr früh im Verlauf einer kritischen Erkrankung entwickelte. Die frühe elektrophysiologische Befunderhebung ermöglichte es uns, den zeitlichen Rahmen der Entwicklung der Myopathie einzugrenzen und gezielte Untersuchungen der Risikofaktoren, die eine neuromuskulären Dysfunktion insbesondere die CIM begünstigen, durchzuführen. So konnten wir zeigen, dass weder Muskelrelaxantien noch niedrig dosiertes Hydrokortison im Rahmen der Sepsistherapie an der Entwicklung der Myopathie beteiligt sind, sondern eher eine metabolische Dysfunktion im Sinne einer schweren Insulinresistenz an der Entwicklung der CIM ursächlich beteiligt sein kann.

Untersuchungen des Insulinsignalweges sowie der metabolischen Homöostase und Katabolie des Skelettmuskels sind Gegenstand der eigenen laufenden Forschung im Kontext der klinischen Forschergruppe 192/0.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse fokussieren auf die Untersuchung der Myopathie in der Frühphase der kritischen Erkrankung. Dieses soll aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass bei sehr schwer kranken Patienten, eine später hinzutretende Neuropathie die neuromuskuläre Dysfunktion aggraviert. In Zukunft wird es nötig sein, die pathophysiologischen Zusammenhänge die zu einer Critical Illness Neuropathie führen näher zu untersuchen.

7 Referenzen

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003, Apr 17;348(16):1546-54.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the united states: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001, Jul;29(7):1303-10.
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in germany: Results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007, Apr;33(4):606-18.
4. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009, Jun;37(3):222-32.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine. *Intensive Care Med* 1996, Jul;22(7):707-10.
6. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU scoring group. *JAMA* 1996, Sep 11;276(10):802-10.
7. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995, Oct;23(10):1638-52.
8. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974, Jul 13;2(7872):81-4.
9. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001, Dec 5;286(21):2703-10.

10. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use? *Crit Care Med* 2010, Feb;38(2):409-18.
11. Hughes CG, Pandharipande PP. The effects of perioperative and intensive care unit sedation on brain organ dysfunction. *Anesth Analg* 2011, Apr 7.
12. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lütz A, MacGuill M, Wernecke KD, Spies C. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* 2010;38(5):1584-95.
13. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *JAMA* 2002, Dec 11;288(22):2859-67.
14. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991, Jan;99(1):176-84.
15. de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, van der Meché FG. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001, Dec;29(12):2281-6.
16. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005, Aug;32(2):140-63.
17. Osler SW. *The principles and practice of medicine: Designed for the use of practitioners and students of medicine.* D. Appleton; 1892.
18. Weber-Carstens et al. in Spuler S. *Muskelkrankheiten: Grundlagen, Diagnostik und Therapie.* Schattauer Verlag; 2004.
19. Bolton CF, Gilbert JJ, Girvin JP, Hahn A. Nerve and muscle biopsy: Electrophysiology and morphology in polyneuropathy. *Neurology* 1979, Mar;29(3):354-62.

20. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987, Aug;110 (Pt 4):819-41.
21. Schweickert WD, Hall J. Icu-Acquired weakness. *Chest* 2007, May;131(5):1541-9.
22. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2010, Jan 13.
23. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001, Aug;27(8):1288-96.
24. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does icu-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004, Jun;30(6):1117-21.
25. Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, et al. Critical illness myopathy is frequent: Accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, Aug 27.
26. Kleyweg RP, Meche VD, G. F, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in guillain-barre syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14(11):1103-9..
27. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997, Jun;20(6):665-73.
28. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: Myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 2001, Sep;112(9):1586-93..

29. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: The electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003, Sep;29(9):1505-14.
30. Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, Brochard L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, Apr;77(4):500-6.
31. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37(10):S299.
32. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, Spies CD, Bubser F, Wernecke KD, Deja M. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients*. *Crit Care Med* 2009, Jul 20;37(9):2632-7.
33. 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):507-17.
34. Sander HW, Golden M, Danon MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: Selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002, Oct;26(4):499-505.
35. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, Hinds CJ. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003, Apr;31(4):1012-6.
36. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-Year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003, Feb 20;348(8):683-93.
37. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011, Apr 7;364(14):1293-304.

38. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: The Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007;11(1):R11.
39. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkinen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26(9):1360-3.
40. Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000, Jun;56(6):211-4.
41. Morris C, Trinder JT. Electrophysiology adds little to clinical signs in critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care Med* 2002, Nov;30(11):2612.
42. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2010, Mar;38(3):779-87.
43. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, Mar 1;175(5):480-9.
44. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005, Aug;11(4):381-90.
45. Latronico N. Neuromuscular alterations in the critically ill patient: Critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both? *Intensive Care Med* 2003, Sep;29(9):1411-3.
46. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: Clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996, Oct;40(4):645-54.
47. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-Induced myopathy. *Crit Care Med* 2009;37(10):S354.

48. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2010, Dec;1(2):147-57.
49. Supinski G, Nethery D, Stofan D, DiMarco A. Comparison of the effects of endotoxin on limb, respiratory, and cardiac muscles. *J Appl Physiol* 1996, Sep;81(3):1370-8.
50. Shindoh C, Hida W, Ohkawara Y, Yamauchi K, Ohno I, Takishima T, Shirato K. Tnf-Alpha mRNA expression in diaphragm muscle after endotoxin administration. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, Nov;152(5 Pt 1):1690-6.
51. Eikermann M, Koch G, Gerwig M, Ochterbeck C, Beiderlinden M, Koeppen S, et al. Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. *Intensive Care Med* 2006, Feb;32(2):251-9.
52. Lewis MI, Lorusso TJ, Zhan WZ, Sieck GC. Interactive effects of denervation and malnutrition on diaphragm structure and function. *J Appl Physiol* 1996, Nov;81(5):2165-72.
53. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, Jun;149(6):1539-44.
54. Gutmann L, Blumenthal D, Schochet SS. Acute type II myofiber atrophy in critical illness. *Neurology* 1996, Mar;46(3):819-21.
55. Bierbrauer J, Koch S, Olbricht C, Hamati J, Lodka D, Schneider J, et al. Early type-II fiber atrophy in ICU patients with nonexcitable muscle membranes. *Crit Care Med* 2011 (in press).
56. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009, May;37(5):1769-76.
57. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996, Aug;24(8):1408-16.

58. Bolton CF. Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med* 1993;19 Suppl 2:S58-63.
59. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, Nov 8;345(19):1359-67.
60. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006, Feb 2;354(5):449-61.
61. Hermans G, Schrooten M, Van Damme P, Berends N, Bouckaert B, De Vooght W, et al. Benefits of intensive insulin therapy on neuromuscular complications in routine daily critical care practice: A retrospective study. *Crit Care* 2009;13(1):R5.
62. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009, Oct;37(10 Suppl):S309-15.
63. Fischer JR, Baer RK. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents. *Ann Pharmacother* 1996;30(12):1437-45.
64. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Garnacho-Montero MC, Luque R, Ortiz-Leyba C. Steroid-Induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005, Jan;31(1):157-61.
65. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006, Apr;354(16):1671-84.
66. 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, Nov;33(11):1876-91.

67. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med* 2009, Jan;35(1):63-8.
68. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: A prospective observational study. *Crit Care* 2010, Jun 18;14(3):R119.
69. Massa R, Carpenter S, Holland P, Karpati G. Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation. *Muscle Nerve* 1992, Nov;15(11):1290-8.
70. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S, Soza M, Prescott S, Holland P. Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 1987, Jun;10(5):428-38.
71. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Cott V, C. A, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998, Jan;50(1):46-53.
72. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005, Apr 26;64(8):1348-53.
73. Bernard de Jonghe MD, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37(10):S309.
74. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009, Mar 26;360(13):1283-97.
75. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005, Apr;33(4):711-5.

76. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, Jan;36(1):296-327.
77. Borai A, Livingstone C, Zarif H, Ferns G. Serum insulin-like growth factor binding protein-1: An improvement over other simple indices of insulin sensitivity in the assessment of subjects with normal glucose tolerance. *Ann Clin Biochem* 2009, Mar;46(Pt 2):109-13.
78. Bierbrauer J, Weber-Carstens S., Insulin resistance and protein catabolism in critically ill patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011, Apr;46(4):268-75.
79. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: Hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001, Dec;15(4):533-51.
80. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, Giovannini I, Shetye M, Border JR, McMenemy RH. Physiological and metabolic correlations in human sepsis. Invited commentary. *Surgery* 1979, Aug;86(2):163-93.
81. Frayn KN, Little RA, Maycock PF, Stoner HB. The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. *Circ Shock* 1985;16(3):229-40.
82. Wolfe RR. Substrate utilization/insulin resistance in sepsis/trauma. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997, Dec;11(4):645-57.
83. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: Role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues* 2004;15(1):45-62.
84. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *Am J Med* 1995, Jan;98(1):75-84.
85. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992, Jan;130(1):43-52.

86. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003, Nov 14;278(46):45777-84.
87. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, Oct;85(10):3770-8.
88. Sonne MP, Alibegovic AC, Højbjørre L, Vaag A, Stallknecht B, Dela F. Effect of 10 days of bedrest on metabolic and vascular insulin action: A study in individuals at risk for type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2010, Apr;108(4):830-7.
89. Zaid H, Antonescu CN, Randhawa VK, Klip A. Insulin action on glucose transporters through molecular switches, tracks and tethers. *Biochem J* 2008, Jul 15;413(2):201-15.
90. Pessin JE, Bell GI. Mammalian facilitative glucose transporter family: Structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 1992;54:911-30.
91. Saeed M, Carlson GL, Little RA, Irving MH. Selective impairment of glucose storage in human sepsis. *Br J Surg* 1999, Jun;86(6):813-21.
92. Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, Bischof M, Schiefermeier M, Ratheiser K, et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism* 2007, Jan;56(1):1-5.
93. McCowen KC, Ling PR, Ciccarone A, Mao Y, Chow JC, Bistran BR, Smith RJ. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade. *Crit Care Med* 2001, Apr;29(4):839-46.
94. Nunes AL, Carvalheira JB, Carvalho CR, Brenelli SL, Saad MJ. Tissue-Specific regulation of early steps in insulin action in septic rats. *Life Sci* 2001, Sep 21;69(18):2103-12.
95. Thirone AC, Huang C, Klip A. Tissue-Specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport. *Trends Endocrinol Metab* 2006, Mar;17(2):72-8.

96. Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A, Cushman SW. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism* 1998, Jan;47(1):3-6.
97. Green CJ, Campbell IT, O'Sullivan E, Underhill S, McLaren DP, Hipkin LJ, et al. Septic patients in multiple organ failure can oxidize infused glucose, but non-oxidative disposal (storage) is impaired. *Clin Sci (Lond)* 1995, Dec;89(6):601-9.
98. Shangraw RE, Jahoor F, Wolfe RR, Lang CH. Pyruvate dehydrogenase inactivity is not responsible for sepsis-induced insulin resistance. *Crit Care Med* 1996, Apr;24(4):566-74.
99. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996, Dec 19;335(25):1897-905.
100. Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, Gomes M, Baracos V, Bailey J, et al. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J* 2004, Jan;18(1):39-51.
101. Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, Navon A, Goldberg AL. Atrogin-1, a muscle-specific f-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, Dec 4;98(25):14440-5.
102. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001, Nov 23;294(5547):1704-8.
103. Fielitz J, van Rooij E, Spencer JA, Shelton JM, Latif S, van der Nagel R, et al. Loss of muscle-specific ring-finger 3 predisposes the heart to cardiac rupture after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, Mar 13;104(11):4377-82.
104. Cohen S, Brault JJ, Gygi SP, Glass DJ, Valenzuela DM, Gartner C, et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by murf1-dependent ubiquitylation. *J Cell Biol* 2009, Jun 15;185(6):1083-95.

105. Li YP, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Mann DL, Reid MB. Tnf-Alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/mafbox in skeletal muscle. *FASEB J* 2005, Mar;19(3):362-70.
106. Adams V, Mangner N, Gasch A, Krohne C, Gielen S, Hirner S, et al. Induction of murfl is essential for tnf-alpha-induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol* 2008, Dec 5;384(1):48-59.
107. Sacheck JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and murfl. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, Oct;287(4):E591-601.
108. Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, Panaro F, Timofeyva Y, Kline WO, et al. The IGF-1/PI3K/akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 2004, May 7;14(3):395-403.
109. Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997, Feb;29(2):197-206.
110. Belavý DL, Miokovic T, Armbrecht G, Richardson CA, Rittweger J, Felsenberg D. Differential atrophy of the lower-limb musculature during prolonged bed-rest. *Eur J Appl Physiol* 2009, Nov;107(4):489-99.
111. Müller EA. Influence of training and of inactivity on muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil* 1970, Aug;51(8):449-62.
112. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009, May 30;373(9678):1874-82.
113. Weber-Carstens S, Braunschmidt M, Dimroth A, Wiesener S, Bobbert T, Mai K, Boschmann M, Spranger J, Mechanisms linking insulin resistance and muscle metabolism in

SIRS: results of a human observational study. *Intensive Care Medicine* 2009, Volume 35, Supplement 1, Seite 208, A807

114. Bierbrauer J, Olbricht C, Rehfeldt N, Egbers C, Schülke S, Hantke B, Koch S, Weber-Carstens S, Therapeutisches Potential der frühzeitigen elektrischen Muskelstimulation (EMS) zur Prävention der Critical Illness Myopathie (CIM). *Anästh Intensivmed* 2010;51:S732-S754, A733

115. Bierbrauer J, Fielitz J, Wiesener S, Spuler S, Spies C, Luther A, Faust K, Spranger J, Weber-Carstens S, Atrophy gene expression is upregulated during early critical illness and associated with selective type-IIa fibre atrophy. *Intensive Care Medicine* 2010, Volume 36, Supplement 2, Seite 205, A475

116. Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: Analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997, Mar;20(3):316-22.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen aufrichtig bedanken, die mich auf meinem akademischen Weg mit viel Geduld, Rat und Tat begleitet haben und damit zum Gelingen meiner Habilitation beigetragen haben.

Zuallererst gilt mein ganz besonderer Dank Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia D. Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt für operative Intensivmedizin – Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum & Campus Charité Mitte, die durch ihr außerordentliches Engagement Strukturen in unserer Klinik auf- und auszubauen, welche klinisch-wissenschaftliche Forschung ermöglichen, mir den nötigen Freiraum gegeben hat, meine klinisch-wissenschaftlichen Forschungsprojekte zu entwickeln. Das mir entgegengebrachte Vertrauen, ihre stetige Gesprächsbereitschaft sowie ihre stets offene und konstruktive Kritik waren mir in den letzten Jahren eine sehr große Hilfe.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. K. Falke, ehemals Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Berlin am Campus Virchow-Klinikum möchte ich für die klinische Ausbildung und den Anstoß, klinische Wahrheiten unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten zu betrachten danken. Beides ist Grundlage für meinen wissenschaftlichen Werdegang und die Erweiterung meines klinischen Horizontes gewesen.

Besonders danken möchte ich Frau Univ.-Prof. Dr. med. Simone Spuler, Leiterin der „Muscle Research Unit, Experimental and Clinical Research Center (ECRC)“, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Friedrich Luft, Leiter des „Experimental and Clinical Research Center (ECRC)“, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch. Sie haben in den letzten Jahren mit Rat und Tat ganz wesentlich dazu beigetragen, dass aus einer klinischen Untersuchung ein in die klinische Forschergruppe 192/0 „Regulation und Fehlregulation des Skelettmuskelwachstums“ eingebundenes translationales Forschungsprojekt geworden ist.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe - Kolleginnen und Kollegen, Physiotherapeuten, Doktoranden und Doktorandinnen - ohne deren tägliches Engagement ein so aufwendiges klinisches Projekt nicht in die Tat umsetzbar ist. Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Jeffrey Bierbrauer, der in den letzten 2 Jahren durch seine große Bereitschaft Dinge im Detail zu vertiefen und zu diskutieren, maßgeblich zur erfolgreichen Publikation unserer Forschungsergebnisse beigetragen hat.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen meiner Klinik, insbesondere dem Team der Intensivstationen, die meine Projekte auf den Intensivstationen tatkräftig unterstützt haben.

Mein Dank gilt auch allen Patienten und Patientinnen sowie deren Angehörigen und Betreuern, die durch ihre Einwilligung zur Teilnahme an den verschiedenen Studien meine klinisch-wissenschaftliche Forschung gefördert haben.

Meiner Kollegin PD Dr. med. Maria Deja gilt mein besonderer Dank für viele fruchtbare, kritische und freundschaftliche Diskussionen während einer jahrelangen Begleitung meines klinischen und wissenschaftlichen Werdeganges. Ihre stetige Ermutigung und Unterstützung hat ganz wesentlich dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit fertigstellen konnte.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Ehefrau, meinen Kindern, meinen Eltern und Geschwistern mit ihren Familien und allen meinen Freunden für ihr offenes Ohr und die Anteilnahme an meiner Arbeit danken.

Ganz besonders möchte ich meiner Ehefrau Sabine Carstens und meinen Söhnen Moritz und Cornelius für den Rückhalt danken, den sie mir für meine klinische und wissenschaftliche Arbeit geben. Die Gespräche mit ihnen, ihre Geduld und Rücksichtnahme während vieler Stunden unseres gemeinsamen Lebens haben mich immer wieder motiviert meine Arbeit fortzusetzen. Dafür sei ihnen von ganzem Herzen gedankt.

9 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charite

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum und Unterschrift