

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin,  
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Critical Illness Myopathie:  
Risikofaktoren während der frühen  
systemischen Inflammation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Bubser  
aus Germersheim

Gutachter:     1. Priv.-Doz. Dr. D. Keh  
                  2. Prof. Dr. med. habil. B. Frank  
                  3. Prof. Dr. med. H. Gerlach

Datum der Promotion: 18.11.2011

Veröffentlichungen:

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden nach schriftlicher Beantragung bei der Promotionskommission in folgendem Beitrag vorab veröffentlicht:

Originalarbeit:

Weber-Carstens, S., Deja, M., Koch, S., Spranger, J., Bubser, F., Wernecke, KD., Spies CD, Spuler S., Keh D. (2010). Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: A prospective observational study. *Critical Care* (London, England), 14(3), R119.

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>1 Einleitung</b> .....  | <b>8</b>  |
| 1.1 Definition der Krankheitsentitäten.....                                  | 8         |
| 1.2 Geschichte.....  | 10        |
| 1.3 Inzidenz.....  | 11        |
| 1.4 Aktuelle diagnostische Methoden zur Identifikation von CIP und CIM ..... | 12        |
| 1.5 Prävention und Therapie .....  | 16        |
| 1.6 Pathophysiologie.....  | 17        |
| 1.7 Differentialdiagnosen.....   | 20        |
| 1.8 Risikofaktoren in der bisherigen Literatur .....                         | 21        |
| 1.9 Zielsetzung dieser Arbeit.....   | 23        |
| <b>2 Methodik</b> .....  | <b>25</b> |
| 2.1 Ethikvotum .....   | 25        |
| 2.2 Studienprotokoll.....  | 25        |
| 2.3 Statistik .....  | 32        |
| <b>3 Ergebnisse</b> .....  | <b>35</b> |
| 3.1 Bestimmung des Patientenkollektivs.....                                  | 35        |
| 3.2 Bestimmung des Betrachtungszeitraumes.....                               | 35        |
| 3.3 Bestimmung der beiden Patientengruppen.....                              | 35        |
| 3.4 Patientencharakteristik .....  | 37        |
| 3.5 Scoringsysteme.....  | 40        |
| 3.6 Hämodynamik .....  | 43        |
| 3.7 Medikamente.....   | 46        |
| 3.8 Glucose.....   | 48        |
| 3.9 Plasmahomöostase .....   | 50        |
| 3.10 Systemische Inflammation .....  | 54        |
| 3.11 IGF-1, IGFBP-1 und IGFBP-3.....   | 55        |
| 3.12 Regressionsanalysen .....   | 57        |
| <b>4 Diskussion</b> .....  | <b>63</b> |
| 4.1 Einführung.....  | 63        |
| 4.2 Epidemiologie .....  | 64        |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 4.3  | Hyperglykämie .....                        | 64 |
| 4.4  | Osmolarität .....                          | 65 |
| 4.5  | Interleukin 6 (IL-6) .....                 | 65 |
| 4.6  | Kortikosteroide .....                      | 66 |
| 4.7  | Muskelrelaxantien .....                    | 68 |
| 4.8  | Aminoglykoside .....                       | 69 |
| 4.9  | Katecholaminbedarf und Hämodynamik .....   | 70 |
| 4.10 | Prädiktion durch Scores .....              | 70 |
| 4.11 | Zusammenfassung der Diskussion .....       | 71 |
| 4.12 | Ausblick .....                             | 71 |
| 5    | Zusammenfassung .....                      | 73 |
| 5.1  | Fragestellung und Ziel dieser Arbeit ..... | 73 |
| 5.2  | Methodik .....                             | 73 |
| 5.3  | Ergebnisse .....                           | 73 |
| 5.4  | Schlussfolgerungen .....                   | 74 |
| 6    | Anhang .....                               | 75 |
| 6.1  | Scores .....                               | 75 |
|      | Literaturverzeichnis .....                 | 78 |
|      | Danksagung .....                           | 94 |
|      | Erklärung .....                            | 95 |
|      | Lebenslauf .....                           | 96 |
|      | Publikationsverzeichnis .....              | 97 |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |  |
|------------|--|
| APACHE II  | acute physiology and chronic health evaluation II          |
| APACHE III | acute physiology and chronic health evaluation III         |
| ARDS       | acute respiratory distress syndrome                        |
| ASB        | assisted spontaneous breathing                             |
| ATP        | Adenosin-Tri-Phosphat                                      |
| BIPAP      | biphasic positive airway pressure                          |
| BMI        | body mass index  |
| BZ         | Blutzucker   |
| CIM        | critical illness myopathie                                 |
| CIP        | critical illness polyneuropathy                            |
| CIPNM      | critical illness polyneuropathy and myopathy               |
| CMAP       | compound muscle action potentials                          |
| CRP        | c-reaktives Protein  |
| CV         | confidence value   |
| dmCMAP     | direct muscle stimulated compound muscle action potentials |
| neCMAP     | nervale stimulated compound muscle action potentials       |
| DMS        | Direkte Muskelstimulation                                  |
| EDTA       | ethylene diamine tetra-acetic acid                         |
| ELISA      | enzyme-linked immunosorbent assay                          |
| EMG        | Elektromyographie  |
| ENG        | Elektroneurographie  |
| FCS        | fetal calf serum   |
| GCS        | glasgow coma scale   |
| HR         | Hazard Ratio   |
| ICU        | intensive care unit  |
| ICUAP      | intensive care unit acquired paresis                       |
| IGF-1      | insulin-like growth factor 1                               |
| IGFBP-1    | insulin-like growth factor binding protein 1               |
| IGFBP-3    | insulin-like growth factor binding protein 3               |

|                    |  |
|--------------------|--|
| IL-1               | Interleukin 1  |
| IL-6               | Interleukin 6  |
| IL-10              | Interleukin 10   |
| KH                 | Kohlenhydrate  |
| MOF                | multiorgan failure   |
| MRC scale          | medical research council scale                                     |
| neCMAP             | nerve stimulated compound muscle action potentials                 |
| NLG                | Nervenleitgeschwindigkeit  |
| PCT                | Pro-Kalcitonin   |
| PEEP               | postive end expiratory pressure                                    |
| REE                | resting energy expenditure   |
| ROC-Kurve          | receiver operating characteristic Kurve                            |
| SAPS II            | simplified acute physiology score                                  |
| SIRS               | systemic inflammatory response syndrome                            |
| SNAP               | sensory nerve action potentials                                    |
| SOFA               | sequential organ failure assessment score                          |
| TGF- $\beta$ /MAPK | transforming growth factor-beta / mitogen-activated protein kinase |
| TNF- $\alpha$      | Tumornekrosefaktor $\alpha$  |
| ZNS                | Zentrales Nervensystem   |

### **1 Einleitung**

Die Critical Illness Myopathie (CIM) und Critical Illness Polyneuropathie (CIP) sind Komplikationen der Sepsis, die in den letzten Jahrzehnten als Komorbiditäten bei schwerer systemischer Inflammation in der Intensivmedizin an Bedeutung gewonnen haben (1). Ihre Folgen zeigen sich häufig in für den Patienten führenden Problemen Weaningversagen und geminderte Muskelkraft, was die Genesung des Patienten erheblich protrahiert und so zusätzlich Ressourcen in einem zunehmenden Ökonomisierungsprozess unseres Gesundheitswesens bindet. Pathophysiologie und Risikofaktoren dieser Form der Muskelschwäche sind bisher noch nicht vollständig verstanden. Dies liegt unter anderem daran, dass die Frühphase der Erkrankung in der Regel nicht erfasst werden konnte, da die Diagnose einen Patienten benötigte, der unter Aufforderung spontane Muskelkontraktionen durchführen konnte. Durch die Messung von Muskelsummenaktionspotentialen nach direkter Muskelstimulation (2) kann die Diagnostik einer CIM nun bereits mit Aufnahme des Patienten auf eine Intensivstation erfolgen, ohne dass die Mitarbeit des Patienten notwendig ist. Dieses Verfahren wurde in der hier vorliegenden, prospektiven Studie angewandt, um so die bisher in der Literatur vermuteten Risikofaktoren einer CIM bei den Studienpatienten mit Beginn der Intensivpflichtigkeit zu erfassen und anschließend auf ihr Risikopotential hin zu bewerten.

#### **1.1 Definition der Krankheitsentitäten**

##### **1.1.1 Definition der Critical Illness Myopathie (CIM)**

Nach Latronico subsumiert Critical Illness Myopathie, kurz CIM, verschiedene Arten akuter primärer Myopathien, die bei Intensivpatienten mit Muskelschwäche und Lähmung einhergehen; aber auch ein erschwertes Beatmungswaning ist, analog zur Critical Illness Myopathie, ein wegweisendes Symptom. Dies umfasst einen inkompletten und kompletten Funktionsverlust der Muskelmembran mit Muskelatrophie und -nekrose, aber auch Varianten der Myopathie mit ausschließlichem Funktionsverlust ohne histologische Veränderungen (3; 4). Besonders von der inzwischen allgemein akzeptierten Definition von Latronico werden in der Literatur verschiedene



## Einleitung

Bezeichnungen für CIM verwandt: „Critical Care Myopathy“, „Acute Myopathy in severe Asthma“, „Acute Hydrocortisone Myopathy“, „Acute Corticosteroid Myopathy“, „Acute Necrotizing Myopathy“, „Thick Filament Myopathy“, „Acute Corticosteroid and Pancuronium-associated Myopathy“ oder „akute quadriplegische Myopathie“ (5; 6).

### 1.1.2 Definition der Critical Illness Polyneuropathy (CIP)

Unter Critical Illness Polyneuropathie, kurz CIP, wird eine akute, überwiegend motorisch axonale Polyneuropathie bei Intensivpatienten verstanden. Die ersten klinischen Hinweise sind häufig verzögertes Beatmungswaning ohne erkennbare Ursache sowie eine schlaffe Parese der unteren Extremitäten, in schweren Fällen auch zusätzlich der oberen. Meist sind die Paresen distal betont, wobei oft auch eine Muskelatrophie zu erkennen ist. In der klinischen Untersuchung fallen das oftmalige Fehlen von Reaktionen auf einen Schmerzstimulus und der tiefen Sehnenreflexe auf, wobei ein fehlender Reflex eine CIP wiederum nicht ausschließt. Die Evaluation der Hirnnerven ist wenig aufschlussreich; eine fehlende Spitz-stumpf- oder Warm-kalt-Diskrimination kann ein weiterer Hinweis auf eine CIP sein. Klare Störfaktoren der klinischen Untersuchung stellen die Auswahl des Untersuchungszeitpunktes und die Qualität der Untersuchung des Beurteilenden dar (7-14).

### 1.1.3 Definition Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy (CIPMN)

Unter „Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy“ bzw. „Critical Illness Polyneuropathy“, kurz CIPMN, wird ein gemeinsames Auftreten von CIP und CIM verstanden (15; 16). Elektromyographische Veränderungen bei Intensivpatienten finden sich häufig, jedoch selten stark ausgeprägt und dafür in Kombination mit einer CIP (17).

## Einleitung

### 1.1.4 Definition Intensive Care Acquired Paresis (ICUAP)

Die klinische Manifestation bzw. klinische Beschreibung einer auf der Intensivstation erworbenen Parese wird Intensive Care Unit Acquired Paresis (ICUAP) genannt. Diese Begrifflichkeit subsumiert somit sämtliche neu auf einer Intensivstation aufgetretenen Paresen und impliziert somit unter anderem auch die Critical Illness Myopathie und Critical Illness Polyneuropathie.

## 1.2 Geschichte

Die ersten Hinweise auf muskuläre und neurologische Auswirkungen einer septischen Erkrankung finden sich bereits in den Jahren 1827 (18) und 1892 (19). Lange Zeit wurde dieses Thema in der medizinischen Literatur nicht bearbeitet, bis schließlich in den 1950er und 1960er Jahren drei Arbeiten zum Thema Koma und Neuropathie erschienen (20-22). Weitere zehn Jahre später wurden Polyneuropathien bei Verbrennungspatienten gesehen (23), aber erst 150 Jahre nach Bright (18) folgte durch Bischoff die erste Beschreibung einer septischen Polyneuropathie (24). Als Ursachen wurden hauptsächlich Mangelernährung und Muskelhypotrophie im Sinne von Minderbewegung diskutiert. 1983 wurde von Bolten erstmals ein Zusammenhang zwischen Muskelschwäche und Weaningversagen bei beatmeten, ebenfalls septischen Patienten im Rahmen einer Untersuchung von fünf nur schwer vom Respiратор zu entwöhnenden Patienten beschrieben (25).

In den letzten Jahren konnte eine Zunahme der neuromuskulären Komplikationen bei kritisch Kranken beobachtet werden (26-29), was den Verlauf der Liegedauer und der gesamten Morbidität und Mortalität erheblich beeinflusst (30-36). Die Interpretation der bisherigen Studienergebnisse legt nahe, dass die CIM häufiger Ursache einer erworbenen Muskelschwäche ist als die CIP (37; 38).

## Einleitung

### 1.3 Inzidenz

Die Inzidenzraten für ICUAP werden sehr unterschiedlich angegeben, was an schwer vergleichbaren Studienbedingungen liegt:

- unterschiedliche „Umweltfaktoren“,
- unterschiedliche Studienpopulationen,
- unterschiedliche Diagnosekriterien,
- unterschiedliche Diagnosefeststellung (39).

Tabelle 1 stellt die untersuchten Subpopulationen mit den entsprechenden Inzidenzen dar.

| <b>Untersuchte Patienten</b>  | <b>Inzidenz</b> | <b>Anzahl untersuchter Patienten</b> | <b>Quelle</b> |
|---|-----------------|--------------------------------------|---------------|
| Sepsis/SIRS   | 70 %            | 43                                   | (40)          |
| MOF   | bis zu 100 %    | 9                                    | (41)          |
| Komatöse Patienten mit kritischer Erkrankung                                | 100 %           | 24                                   | (17)          |
| ARDS  | 60 %            | 50                                   | (28)          |
| Beatmung 4-7 Tage<br>Klinische Diagnose                                     | 25-33 %         | 95, 98, 95                           | (42-44)       |
| Beatmung 4-7 Tage<br>Elektrophysiologie                                     | Bis 58 %        | 75, 64, 50                           | (31; 45; 46)  |
| Intensivaufenthalt<br>Mindestens 7 Tage                                     | 49-77 %         | 44, 385, 1200                        | (47-49)       |
| Status asthmaticus  | 33 %            | 25                                   | (50)          |
| Orthotope Lebertransplantation  | 7 %             | 100                                  | (51)          |
| SAPS $\geq$ 20 an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit mechanischer Ventilation | 61 %            | 56                                   | (52)          |

## Einleitung

|                 |      |    |      |
|-----------------|------|----|------|
| Kritisch Kranke | 38 % | 61 | (32) |
|-----------------|------|----|------|

Tabelle 1: Inzidenzraten für ICUAP für bestimmte Subpopulationsgruppen.

### 1.4 Aktuelle diagnostische Methoden zur Identifikation von CIP und CIM

Eine routinemäßige Untersuchung auf CIP und CIM bei septischen Patienten erscheint bisher nicht sinnvoll, vielmehr sollte aber bei einem protrahierten und erschweren Weaningprozess dem Verdacht einer CIP und CIM nachgegangen werden. Die Diagnostik kann in die Abschnitte klinische Untersuchung, laborchemische Untersuchung, elektrophysiologische Untersuchungen und Muskel- und Nervenbiopsien unterteilt werden.

#### 1.4.1 Klinische Untersuchung

Auffälligster Hinweis auf eine gestörte Aktivität der Muskelfibrille ist der fehlende Fortschritt im Weaningprozess. In der körperlichen Untersuchung fällt die Lähmung der distalen Extremitätenmuskulatur auf, in besonders schweren Fällen auch der proximalen. Dies kann in einer Tetraplegie und anschließender Muskelatrophie münden. Bei der Überprüfung der Reflexe fallen abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe auf (8). In der Regel sind die unteren Extremitäten stärker betroffen als die oberen. Bolton spricht von einer besonders schweren Form der CIP, wenn die Gesichtsmuskulatur und die oberen Extremitäten betroffen sind (53). Die Regenerationsphase von einer ICUAP hängt maßgeblich von der initialen Schwere der Erkrankung ab, in schweren Fällen können die Paresen auch noch zwölf Monate nach Erkrankungsbeginn nachgewiesen werden. Insgesamt kann man annehmen, dass die Ausheilungszeit bei einer CIM schneller als bei einer CIP ist (37; 54; 55), da auch die Muskelregeneration schneller als die Nervenregeneration ist. In einer Verlaufsbeobachtung konnte Witt (40) bei Patienten mit stattgehabter Sepsis zeigen, dass sich eine milde CIP im Verlauf von Monaten besserte, bei schwerer CIP sich aber nur geringe oder keine Verbesserungen zeigten. Fletcher stellte fest, dass Patienten mit einer neuromuskulären Pathologie nach einer Intensivverweildauer  $\geq 28$  Tage auch noch nach fünf Jahren eine chronische Denervation haben können (zu 90 %), Myopathien aber seltener auftreten (36).

## Einleitung

Für die klinische Untersuchung der Schwere der Lähmung haben sich als Parameter die Betrachtung der Muskelkraft und die Quantifizierung der einzelnen Muskelgruppen nach der Pareseskala des Medical Research Council (MRC Scale) bewährt (56), wie es viele Studien und die tägliche Routine bestätigen. Die Gradierung des Scores beruht auf eindeutigen Kriterien (Tab. 2) und ist für den Untersucher leicht eruiert.

| Kraftgrad | Beurteilung                        |
|-----------|------------------------------------|
| 0         | Keine Kontraktion                  |
| 1         | Muskelzuckungen ohne Bewegung      |
| 2         | Bewegung ohne die Schwerkraft      |
| 3         | Bewegung gegen die Schwerkraft     |
| 4         | Bewegung gegen leichten Widerstand |
| 5         | Normale Muskelaktivität            |

Tabelle 2: Einteilung der Kraftgrade nach dem MRC-Scale (56).

Die körperliche Untersuchung ist zwar ein einfaches und kostengünstiges Diagnostikum, unterliegt jedoch bei ICUAP einer Menge Nachteile: Die körperliche Untersuchung kann erst im Krankheitsverlauf angewandt werden, sobald der Patient in der Lage ist, adäquat Aufforderungen zu befolgen, was gerade in der Anfangsphase einer Sepsis durch die Critical Illness Encephalopathy eine Untersuchung unmöglich macht (57; 58). Des Weiteren sind die Compliance des Patienten, die Medikation, die konstante Beurteilung durch denselben Untersucher und die Erfahrung des Untersuchers von entscheidender Bedeutung (7-12).

### 1.4.2 Laborchemische Untersuchungen

Bei Befall des Muskels im Rahmen der CIM wären erhöhte Kreatinkinasewerte im Serum zu erwarten, jedoch sind diese nie wegweisend, insbesondere wegen des häufigen Vorliegens eines akuten Nierenversagens bei dieser Patientenklientel. Bei

## Einleitung

Patienten mit einer CIP finden sich meist normale oder nur geringfügig erhöhte Kreatinkinasekonzentrationen im Blut (7; 10; 17; 59; 60).

### 1.4.3 Elektrophysiologische Untersuchungen

Sehr gute, objektivierbare und wenig invasive Diagnostika stellen die Messungen der sensorischen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten und die Messung der Muskelaktionspotentiale mittels direkter Muskelstimulation dar (27; 61).

In der Elektromyographie werden zur Beurteilung und Differenzierung neurogener und myogener Schädigung Muskelaktionspotentiale abgeleitet (62). Hierbei ist jede Spontanaktivität des Muskels als pathologisch zu werten, da der ruhende Muskel normalerweise elektrisch stumm ist. Bei neurogen geschädigten Muskeln findet sich eine pathologische Spontanaktivität mit Fibrillationspotentialen und positiven, scharfen Wellen („sharp waves“). Die Interferenzmuster sind gelichtet, es wird zusätzlich auch von Polyphasie gesprochen. Bei Myopathien sind im EMG abnorm dichte Aktivitätsmuster mit normalen bis erniedrigten Amplituden und eine verkürzte Potentialdauer zu sehen. Auch hier sind polyphasische Potentiale zu sehen.

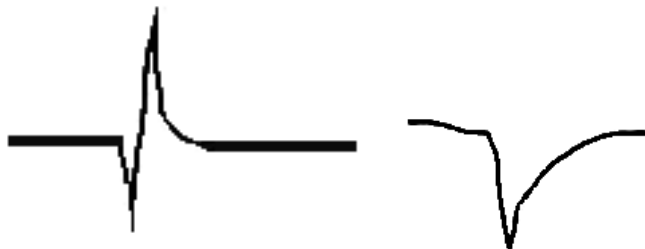


Abbildung 1: EMG-Spontanaktivität: Fibrillationspotential (links) und positive scharfe Welle (rechts).

In der Elektroneurographie werden die motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG), meist mittels Oberflächenelektroden, zur elektrophysiologischen Diagnostik peripherer Nervenläsionen erfasst (62). Hierbei wird für die motorische Nervenleitgeschwindigkeit die Latenzzeit zwischen Reizimpuls und Reizantwort gemessen und daraufhin der Quotient aus dem Reizpunkt $\Delta_{\text{proximal-distal}}$  und aus der

## Einleitung

Latenzzeit $_{\Delta\text{proximal-distal}}$  gebildet. Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wird unter Anwendung eines Averagers aus der Distanz der Reiz- und Ableitpunkte und der Latenzzeit berechnet (nach (62)).

Die Beurteilung der Messungen erfordert aber ein großes Maß an Erfahrung, da die Unterschiede zwischen CIP und CIM marginal sind: Beide Entitäten können in der Bildgebung Fibrillationspotentiale und sogenannte „sharp waves“ zeigen, die in der Regel in der Frühphase und am Höhepunkt der Erkrankung auftreten und eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung zulassen. Es gilt des Weiteren aber zu bedenken, dass bei diesen Messverfahren eine hohe Kooperativität des Patienten erforderlich ist, um reproduktive Ergebnisse zu erhalten. Somit ist dieses Verfahren ungeeignet, analgosedierte Patienten zu untersuchen. Deswegen wurde für dieses Patientenkollektiv die direkte Muskelstimulation etabliert (2; 63).

Die direkte Muskelstimulation untersucht die Erregbarkeit der Muskelmembranen mittels direkt in den Muskel (intrazellulär) eingebrachter Nadelelektroden. Die nun aufgezeichneten Muskelaktionspotentiale bzw. deren Amplituden können nun mit einem Averager vermessen werden, wobei Amplituden  $< 3$  mV als pathologisch anzusehen sind und auf eine pathologische Erregbarkeit der Muskelmembran deuten. Nach Trojaborg, Bolton, Rich und Weber-Carstens kann mit dieser Methode eine CIM von einer CIP ohne aktive Mitarbeit des Patienten diagnostiziert werden (2; 37; 52). Die Methode der direkten Muskelstimulation eröffnet daher die Möglichkeit, eine CIM bereits zu Beginn einer systemischen Inflammation zu diagnostizieren und Untersuchungen bzgl. Risikofaktoren bereits in den ersten Tagen der Erkrankung durchzuführen. Dies ist die Grundlage für diese Studie.

### 1.4.4 Muskel- und Nervenbiopsien

Oftmals zeigen sich erhebliche Unterschiede im elektrophysiologischen Befund und in der histologischen Befundung von Muskel- und Nervenpräparaten. Ursächlich kommen dafür Zeit und Ort der Probenentnahme infrage (17; 64). Des Weiteren wird über eine Veränderung des transmembranösen Potentials diskutiert, was derzeit histologisch nicht darstellbar ist (65). Dennoch bleiben Biopsien derzeit der Goldstandard (66) zur Diagnose ICUAP, speziell zur Abgrenzung anderer Myositiden (3; 67; 68). Es gilt allerdings zu bedenken, dass Biopsien invasiv sind und somit beim relativ

## Einleitung

häufigen Auftreten einer CIM nicht standardmäßig durchgeführt werden können. Außerdem fehlt den Biopsien bisher die nötige klinische Konsequenz im Sinne einer Therapie, was das Risiko einer Biopsie, wenn auch gering, rechtfertigt.

Mikroskopisch können zwei CIM-Formen unterschieden werden:

- Hyperproteolytische Form mit selektivem Myosinverlust der Typ-II-Fasern (12; 13; 17; 47; 57). Dies ist die häufigste Veränderung, die zugleich auch den Innervationsverlust belegt.
- Nekrotisierende, atrophe und apoptotische Formen, Häufigkeit 30 % (15).

Zusammenfassend kommen viele Studien trotz des Goldstandards Muskelbiopsie, zu unterschiedlichen Ergebnissen, die häufig auch den Ergebnissen der Elektrophysiologie widersprechen (12; 13; 34; 45; 69; 70).

### **1.5 Prävention und Therapie**

Bisher besteht noch keine therapeutische Option, in das Krankheitsgeschehen der ICUAP aktiv einzugreifen. Lediglich die Behandlung der systemischen Inflammation ist aktuell das einzig anerkannte Therapiekonzept (49). Die Therapie der Sepsis sollte nach den Guidelines der Surviving Sepsis Campaign (71) erfolgen, wodurch sowohl die organschädigende Wirkung der systemischen Inflammation, also auch auf den Muskel und den Nerv, reduziert wird und somit die Entstehung einer schweren ICUAP verhindert wird (10; 15; 42; 59; 71). Als eine therapeutische Option wird bei Erkrankung des Muskels die Physiotherapie diskutiert und von einigen Autoren mit Stellen der Diagnose CIM empfohlen (34; 45; 72); jedoch konnte gezeigt werden, dass das aktive Beüben von Muskelgruppen bei einer primären Muskelerkrankung alleine keine schnellere Erholung der Muskulatur mit sich bringt (73). Einige Daten sprechen dafür, dass die passive Mobilisierung, z. B. in den Sitz, der aktiven vorzuziehen ist (74).

Des Weiteren gab es in der Vergangenheit Therapieansätze mit Immunglobulinen (75; 76); da es sich jedoch um Fallbeschreibungen und um eine retrospektive Untersuchung handelt, sind weitere Studien abzuwarten.

Ferner bestanden therapeutische Ansätze in der Ernährungsoptimierung und in Ernährungsergänzungszusätzen (53; 77), in der Verwendung von Antioxidantien (78) und in der Verwendung von Testosteronderivaten (79) und Wachstumshormonen



(80). Bisher war aber keiner dieser Ansätze erfolgreich.

### **1.6 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie der CIP und CIM ist sehr komplex und bisher noch nicht im Einzelnen verstanden. Einen aktuellen Überblick vermittelt Abbildung 2 (81).

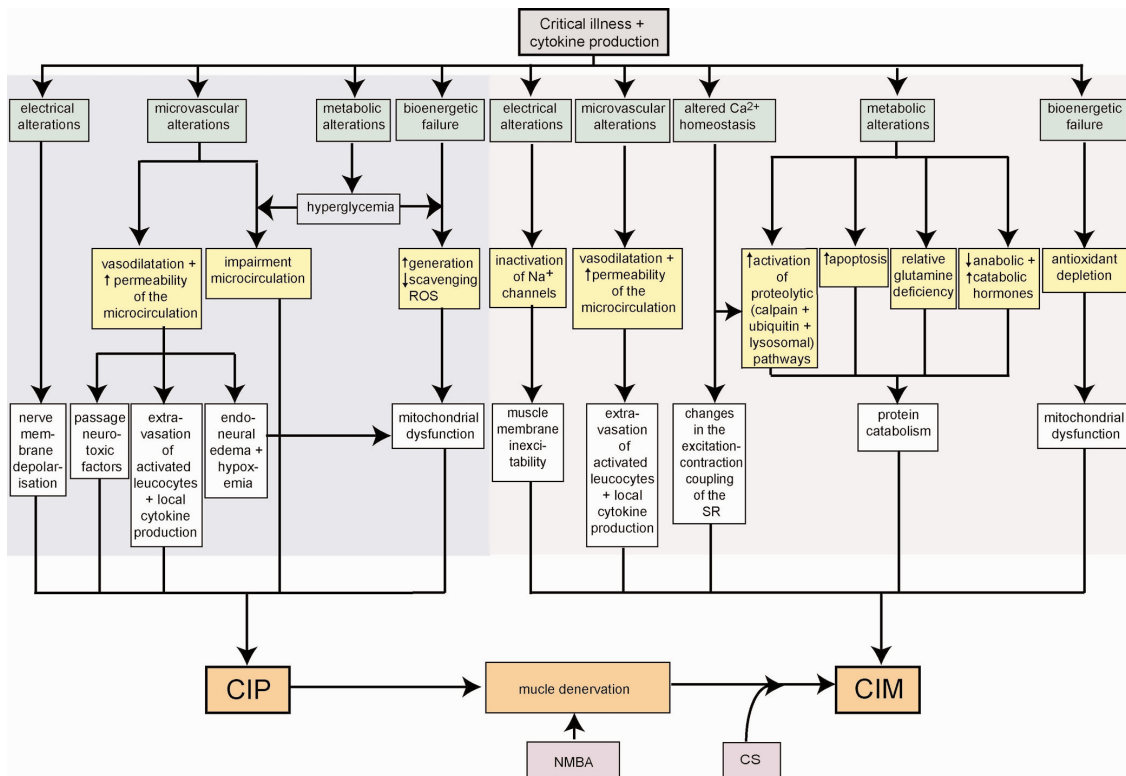
Das Auftreten von ICUAP im Zusammenhang mit dem Versagen anderer Organsysteme wirft die Frage auf, ob ICUAP „nur“ ein Teil des Multiorganversagens darstellt oder ob es sich um ein eigenes Organsystem handelt, wie z. B. auch bei der Erhebung des SOFA-Scores die Gerinnung als eigenes System gewertet wird. Als Grundlage der Entstehung von CIP und CIM werden Störungen in der Mikrozirkulation der Muskeln und peripherer Nerven, hervorgerufen durch Sepsis, angesehen (40; 57).

Es wird bei der CIP vermutet, dass eine gesteigerte Expression von E-Selektin im Gefäßendothel des peripheren Nervens, induziert durch proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1, zu einer Ausschüttung lokaler Zytokine führt, welche wiederum die Zellpermeabilität erhöhen und somit die Passage neurotoxischer Faktoren ins Endoneurium fördern (69). Dieser Effekt kann auch durch Hyperglykämie ausgelöst werden (82). Verstärkt wird dieser Effekt auf der einen Seite durch weitere vasodilatierende Zytokine in der Sepsis (57), auf der anderen Seite durch die verminderte Fähigkeit zur Deaktivierung von Radikalen, im Speziellen von Sauerstoffradikalen. Die Ausbildung eines endoneuralen Ödems verlängert die Diffusionswege, was Hypoxie und Nährstoffminderversorgung nach sich zieht und dann zur primären, axonalen Degeneration führt. Die gesteigerte Zellwandpermeabilität erlaubt eine passive Glucoseaufnahme und erleichtert neurotoxischen Faktoren das Eindringen ins Endoneurium, welches im Rahmen der Abwehr von Leukozyten „befallen“ wird, die durch Zytokinproduktion den lokalen Gewebeschaden verstärken. Des Weiteren werden Zytokine mit direktem toxischen Effekt auf periphere Nerven und andere neurotoxische Faktoren diskutiert (82; 83).

Für die Pathophysiologie der CIM werden fünf Mechanismen verantwortlich gemacht:

1. Pathologische Veränderungen der Kanäle,
2. Aktivierung proteolytischer Regelmechanismen,

## Einleitung



Presumed pathophysiological mechanisms and their interactions involved in the development of critical illness polyneuropathy/critical illness myopathy (CIP/CIM). CS, corticosteroids; NMBA, neuromuscular blocking agent; ROS, reactive oxygen species; SR, sarcoplasmic reticulum.

Abbildung 2: Pathophysiologische Pfade, die ICUAP nach dem aktuellen Wissensstand auslösen oder deren Entstehung begünstigen (81); mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

3. Stickstoffmonoxid,
4. Bildung eines myotoxischen Faktors,
5. Hemmung des Komplex I der Atmungskette.

Das elektrophysiologische Korrelat für eine CIM ist oft eine Unerregbarkeit und/oder Mindererregbarkeit der Muskelmembran. Auf zellulärer Ebene kommt es zur Verschiebung des Ruhepotentials der spannungsabhängigen Natriumkanäle in Richtung Inaktivierung, was durch Lipopolysaccharide in der Sepsis verstärkt wird.

In der klinischen Beobachtung von CIM-Patienten konnten Proteinkatabolismus und Muskelverbrauch beobachtet werden, was auf einen erhöhten Spiegel von katabolen Hormonen und einen erniedrigten Spiegel von anabolen Hormonen hinweist; dies wird auch als Ursache für die Apoptose und den Verlust an Myofilamenten (69) an-

## Einleitung

gesehen. Eine Erklärung hierfür könnte eine Hemmung des Wachstumsfaktors Insulin-like-growth factor 1 (IGF-1) sein, hervorgerufen durch Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$  oder IL-6. Der anabole Effekt von IGF-1 fördert die Differenzierung von Myoblasten und das Wachstum von Myozyten und hat somit eine entscheidende Rolle im Muskelstoffwechsel. Eine Hemmung von IGF-1 könnte also vermehrt zur Apoptose von Myozyten führen (84; 85). Gleichzeitig kommt es im Rahmen der Inflammation zur Hochregulation des Insulin-like-growth factor binding proteins 1 (IGFBP-1), was neben einer reduzierten IGF-1 vermittelten Glucoseaufnahme zu einer reduzierten Proteinsynthese des Skelettmuskels führt (86; 87).

Muskuläre Probeexzisionen zeigten eine verringerte Konzentration von Aminosäuren, besonders von Glutamin. Glutamin gilt als Stimulanz der Proteinsynthese und verhindert den Proteinabbau (88). Als Ursachen werden hier eine Aktivierung des Ubiquitin-Proteasom-Systems (89) und des proteolytischen Calpain-Kreislaufs (90; 91) durch proinflammatorische Zytokine und Apoptose (57; 92) angesehen. Calpain benötigt Calcium zur Aktivierung, das durch Endotoxine und Inflammation in der Zelle im Überschuss vorhanden ist. Ebenso wird der Pfad der transforming growth factor-beta / mitogen-activated protein kinase (TGF- $\beta$ /MAPK) in Kombination mit dem Ubiquitin-Proteasom-Kreislauf, aktiviert durch Stress, für Muskelverlust diskutiert (93).

Eine weitere Einflussgröße auf das Membranruhepotential peripherer Muskeln scheint die Stickstoffmonoxidsynthetase zu sein (94).

Im Serum von Patienten mit CIM konnte gezeigt werden, dass es zum einen eine Veränderung in der neuromuskulären Endplatte gibt, zum anderen aber auch die Calciumausschüttung des sarkoplasmatischen Retikulums verändert wird. Dies scheinen auch tierexperimentelle Daten zu bestätigen: Experimentell isolierten, quergestreiften Muskeln von Ratten wurden CIM-Sera verabreicht, was Veränderungen im Ruhe- und Aktionspotential der Natriumkanäle, an der neuromuskulären Endplatte und in der Calciumausschüttung des sarkoplasmatischen Retikulums bewirkte. Diese Ergebnisse legen sogar die Vermutung eines myotoxischen Faktors nahe (95).

Des Weiteren gibt es Hinweise, dass eine Hemmung des Komplex I der Atmungskette, verursacht durch Stickstoffmonoxidüberschuss, fehlende Antioxidantien und eine herabgesetzte muskuläre ATP-Konzentration eine relevante Rolle in der Entstehung

## Einleitung

einer CIM spielen (96).

Wurden in bisherigen Betrachtungen CIP und CIM als isolierte Entität gesehen, so gibt es aber auch eine Diskussion darüber, ob CIP und CIM verschiedene Manifestationen ein und desselben Pathomechanismus sind, in dem die Sepsis die verringerte Erregbarkeit von Nerven, Muskeln, des Herzens und des zentralen Nervensystems verursacht (97).

Inwieweit das Immunsystem an der Entwicklung der ICUAP beteiligt ist, bleibt noch zu klären, bisher sind geringe Mengen Leukozyten mit pro- und antiinflammatorischen Zytokinen im Skelettmuskelgewebe von ICUAP-Patienten nachweisbar gewesen (15).

### 1.7 Differentialdiagnosen

Da bei Polyneuropathien und Myopathien viele Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden müssen, hat sich nach Ansicht einiger Autoren ein sehr systematisches Vorgehen bewährt. (58; 98; 99). Es sollte grundsätzlich zwischen Auftreten der Parese vor der Aufnahme auf eine Intensivstation (Tabelle 3) und nach der Aufnahme auf eine Intensivstation (Tabelle 3) unterschieden werden.

| Differentialdiagnosen   |  |
|---|--|
| vor Aufnahme auf eine Intensivstation   | nach Aufnahme auf eine Intensivstation   |
| <b>Myopathie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Muskeldystrophie</li><li>- Muskeldystrophie Typ Duchenne</li><li>- Akut nekrotisierende Myopathie</li></ul>  | <b>Myopathie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- kachektische Myopathie</li><li>- nekrotisierende Myopathie ICU</li><li>- Thick Filament Myopathie</li><li>- Pyomyositis</li></ul> |
| <b>Neuromuskuläre Störungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Myasthenia gravis</li><li>- Lambert-Eaton-Syndrom</li><li>- Elektrolytdisbalance (<math>Mg^{2+}</math>, <math>Ca^{2+}</math>, <math>PO_4^{3-}</math>)</li></ul> | <b>Neuromuskuläre Störungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- (Muskelrelaxantien)</li></ul>  |

## Einleitung

|  |   |
|--|---|
| Akute Polyneuropathien<br>- Guillain-Barré-Syndrom   | Critical Illness Polyneuropathie  |
| Chronische Polyneuropathie<br>- chronisch entzündlich demyelinisierende Polyneuropathie<br>- diabetische Polyneuropathie | Chronische Polyneuropathie nach Sepsis  |
| Erkrankungen des Rückenmarks<br>- akute epidurale Kompression<br>- akute Ischämie  | Anoxische Myelopathie nach<br>- Trauma<br>- Herzkreislaufstillstand<br>- Aortenaneurysma-OP |
| Verletzung des Rückenmarks   | Verletzung des Rückenmarks  |

Tabelle 3: Differentialdiagnosen Myo- und Neuropathien nach (99).

### 1.8 Risikofaktoren in der bisherigen Literatur

Bisher wurde eine Vielzahl an Faktoren als potentielle Auslöser einer ICUAP publiziert. Eine Übersicht über die bisher vermuteten Verursacher ist in Tabelle 4 dargestellt.

| <b>Faktor</b> | <b>Studie: Pro</b>        | <b>Studie: Kontra</b> | <b>Unabhängiger Faktor</b>                 |
|---------------|---------------------------|-----------------------|--|
| SIRS          | (39; 100)                 | Keine bekannt         | Vermutet, aber nicht statistisch bewiesen. |
| Sepsis        | (39; 100)                 | Keine bekannt         | Vermutet, aber nicht statistisch bewiesen. |
| MOF           | (32; 39; 42; 43; 51; 100) | Keine bekannt         | Vermutet, aber nicht statistisch bewiesen. |
| Hypoxie       | (101)                     | Keine bekannt         | Nein                                       |

## Einleitung

|  |  |                                 |      |
|--|--|---------------------------------|------|
| Hypotension                                      | (102)  | Keine bekannt                   | Nein |
| Hyperpyrexie                                     | (103)  | Keine bekannt                   | Nein |
| Alter  | (28)   | Keine bekannt                   | Nein |
| Aminoglykoside                                   | (45; 46)   | (28; 30; 40; 42; 48; 49;<br>75) | Nein |
| Weibliches Geschlecht                            | (42)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Schwere der Erkrankung                           | (32; 43)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Dauer der Organdysfunktion                       | (42)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Nierenversagen/<br>Nierenersatzverfahren         | (30)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Hyperosmolarität                                 | (30)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Parenterale Ernährung                            | (30)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Erniedrigtes Serum-Albumin                       | (40)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Intensivverweildauer                             | (40);(48)  | Keine bekannt                   | Ja   |
| Applikation von Vasopressoren und Katecholaminen | (48)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Muskelrelaxantien                                | (30) und Hermans (49)<br>In Kombination mit Steroiden:<br>(104-106). | (32; 42; 48).                   | Nein |
| ZNS-Störungen                                    | (30)   | Keine bekannt                   | Ja   |
| Hyperglykämie                                    | (40; 48; 49; 107;  | Indirekt fraglich:              | Ja   |

## Einleitung

|                  |  |  |                              |
|------------------|--|--|------------------------------|
|                  | 108)   | (109; 110)                             |                              |
| Glucocorticoiden | Klinische Studien:<br>(42; 111)<br><br>Tiermodell: (112-<br>114) | (28; 30; 43; 47-49;<br>115-118), (119) | Dosisabhängig:<br>(5; 7; 51) |
| Immobilisation   | (40; 42; 48)   | Keine bekannt                          | Nein                         |

Tabelle 4: Risikofaktoren für ICUAP, modifiziert und erweitert nach (81).

### 1.9 Zielsetzung dieser Arbeit

Die Critical Illness Myopathie und Critical Illness Polyneuropathie, klinisch zusammengefasst auch Intensive Care Unit Acquired Paresis (ICUAP), sind noch junge Probleme der Intensivmedizin, die erst durch optimierte Behandlungsmethoden und eine damit verbundene erhöhte Überlebensrate in den letzten Jahrzehnten in Form einer Spätkomplikation in Erscheinung treten konnten (1). Verfeinerte diagnostische Methoden erlauben mittlerweile die Diagnosestellung von CIP und CIM bereits in einem sehr frühen Stadium des Krankheitsverlaufs. Das Wissen über Pathophysiologie, Risikofaktoren und Prädiktoren ist bisher sehr eingeschränkt, besonders in der Frühphase der Erkrankung. Ein tieferes Verständnis für diese Erkrankung bietet die Möglichkeit, Risikopatienten und Erkrankte frühzeitig zu identifizieren, damit sie von frühzeitiger, angepasster Physiotherapie und einem langsamen Weaning vom Ventilator profitieren.

Eine mögliche Vereinfachung der Diagnosestellung innerhalb der ersten 96 h nach Einweisung auf eine Intensivstation anhand häufig verwendeter Scoringsysteme und ggf. einfach zu messender, bekannter laborchemischer Parameter bekommen daher einen besonderen Stellenwert. Die bisher vermuteten Risikofaktoren wurden bei Patienten bestimmt, deren Zuteilung in ICUAP-erkrankt und ICUAP-nicht-erkrankt erst erfolgte, sobald die Patienten aktiv an der Untersuchung teilnehmen konnten. Der Ansatz dieser Studie verfolgte das Ziel, mittels direct muscle stimulated Compound Muscle Action Potentials (dmCMAP) den Zeitpunkt des Auftretens einer CIM auf wenige Stunden eingrenzen zu können, um somit den gegebenenfalls vorhandenen Einfluss vermuteter Risikofaktoren unmittelbar mit dem CIM-Erkrankungsbeginn kor-

## Einleitung

relieren zu können. Aus diesen Gründen wurde eine prospektive Studie durchgeführt, um anhand klinischer Verlaufsparemeter und elektrophysiologischer Verlaufsmessungen Risikofaktoren zu evaluieren.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung der CIM, weil eine vorausgehende Analyse gezeigt hat, dass die CIM sich deutlich früher manifestiert als die CIP (37; 52). Von besonderer Relevanz ist hierfür die Untersuchung mittels direkter Muskelstimulation (DMS) gewesen, da sie die Prädiktion einer ICUAP im Allgemeinen bereits sehr früh im Krankheitsverlauf erlaubt sowie im Speziellen eine Differenzierung zwischen CIP und CIM ermöglicht.

Fragestellung der Arbeit:

1. Gibt es unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer CIM?
2. Kann anhand bekannter Faktoren oder Scores das Risiko, eine CIM zu entwickeln, bestimmt werden?



## **2 Methodik**

### **2.1 Ethikvotum**

Es wurde ein Antrag bei der Ethikkommission der Charité Berlin im Oktober 2003 gestellt und positiv beschieden.

### **2.2 Studienprotokoll**

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

Ein Einschluss in die Studie erfolgte, sofern folgende Kriterien erfüllt wurden:

- Zustimmung des gesetzlichen Betreuers,
- Alter  $\geq$  18 Jahre,
- Beatmungsdauer  $>$  72 Stunden,
- SAPS II  $\geq$  20 an drei aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb der ersten sieben Tage,
- Erstzuweisung auf unsere Intensivstation.

#### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Ein Einschluss in die Studie erfolgte nicht, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- fehlende Einverständniserklärung,
- Schwangerschaft,
- BMI  $>$  35,
- infauste Prognose (zu erwartender Tod in den nächsten Stunden trotz Maximaltherapie),
- anamnestische Hinweise auf beginnende sensomotorische Störungen,
- sensomotorische Grunderkrankungen, die die elektromyographische Diagnose einer ICUAP fraglich machen,
- bekannter insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM),
- hämatologische oder immunologische Grunderkrankungen,
- HIV-Infektion,
- schwere Blutgerinnungsstörungen,

## Methodik

- Schädelhirntrauma Grad III (intrakranielle Blutung, ausgeprägtes Hirnödem),
- Zuweisungen von anderen Intensivstationen.

### 2.2.3 Intensivmedizinische Behandlung der Patienten

Alle Patienten wurden nach den Standards der Studienintensivstation (120) behandelt, die in Anlehnung an die internationalen Standards entstanden sind (121). Patienten im septischen Schock erhielten adjunktiv Hydrocortison (kontinuierliche Gabe, konstante Laufrate, 200 mg/d). Die Blutzuckerkonzentration im Blut wurde nach einem standardisierten Protokoll mit dem Zielwert  $< 150$  mg/dl eingestellt. Muskelrelaxantien wurden nicht kontinuierlich appliziert; erlaubt waren nur Boligaben bei komplexen Maßnahmen wie z. B. Drehung in Bauchlage oder Bronchoskopie. Bei beatmeten Patienten galten die Sepsis Bundles der Surviving Sepsis Campaign in Anlehnung an die Richtlinien des ARDS-Netzwerks: druckkontrollierte Beatmung mit Möglichkeit der druckunterstützten Spontanatmung, Beatmungsmodus BIPAP ASB, Tidalvolumina  $6 \text{ ml/kgKG}_{\text{ideal}}$ . Im Rahmen der lungenprotektiven Beatmung waren permissive Hyperkapnie, PEEP in Relation zur Oxygenation („PEEP-Leiter“) und Bauchlage erlaubt. Das hämodynamische Management erfolgte nach den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (121) in Anlehnung an die Early-Goal-Directed-Therapy.

### 2.2.4 Behandlung der Blutproben und Parameterbestimmung

Für die Konzentrationsbestimmung der Inflammationszytokine IL-6 und IL-10, IGF-1 sowie der dazugehörigen Bindungsproteine (IGFBP-1 und IGFBP-3) und des Insulins wurden jeweils zwischen dem Untersuchungstag 3 und 7 sowie zwischen dem Untersuchungstag 8 und 10 EDTA-Blutproben entnommen; das Plasma wurde nach sofortiger Zentrifugation (2000 g, 10 Minuten) bei  $-80$  °C bis zur endgültigen Untersuchung tiefgefroren.

Die Konzentrationsbestimmungen von IL-6 und IL-10 erfolgten mittels ELISA-Verfahren. Anhand des ELISA-Verfahrens können diverse Proteine nachgewiesen werden, indem auf der Messplatte Antikörper gegen die zu bestimmende Verbindung angebracht werden und dadurch gebunden werden. In einem zweiten Schritt werden enzymtragende Antikörper mit den zuvor konnektierten Antigenen (zu bestimmende

## Methodik

Substanz) zusammengebracht, wodurch ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex entsteht, dessen Enzymaktivität nach Angaben des Herstellers gemessen wurden.

IL-6 und IL-10 wurden mit Hilfe des IL-6-ELISA-Kits und des IL-10-ELISA-Kits von BD, Germany, nach Angaben des Herstellers bestimmt.

Für die Messung der Konzentrationen von IGFBP-1, IGFBP-3 und IGF1 standen der Immunulite 2000 der Firma Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland zu Verfügung. Die Kontrollmessungen für alle drei Parameter waren im Qualitätsbereich (IGF-1: Intra-Assay CV 2,4-3,9 %), Interassay CV 3,7-8,1 %).

### 2.2.5 Erfassung der Medikamente

Sämtliche Medikamentengaben und deren Applikationsmengen wurden aus einem elektronischen Patientendokumentationssystem (COPRA ®) entnommen, wobei immer die kumulative Tagesdosis über 24 Stunden erfasst wurde.

### 2.2.6 Erfassung der Hämodynamik

Zur Bestimmung des hämodynamischen Verhaltens wurden folgende Parameter erhoben: Noradrenalinbedarf, Dobutaminbedarf, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck an vier Zeitpunkten (morgens-mittags-abends-nachts). Aus den beiden letztgenannten Messparametern wurde zur Darstellung des hämodynamischen Verlaufs der Schockindex für die jeweiligen Zeitpunkte berechnet; anschließend erfolgte die Mittelung der erhobenen Schockindizes für den jeweiligen Untersuchungstag. Bei den beiden Katecholaminen wurde zur Vergleichsbestimmung folgendes Prozedere gewählt: Bildung der kumulativen Gesamtdosis der jeweiligen Gruppen pro Tag und des „Gesamtgewichts“ der jeweiligen Studiengruppe mit anschließender Berechnung des Bedarfs in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

### 2.2.7 Erhebung der klinischen Scores

Alle Daten, die zur Erhebung der klinischen Scores APACHE II (122), SAPS II (123) und SOFA (124) nötig waren, wurden bei allen Patienten einmal täglich erhoben. Zusätzlich wurden täglich an bis zu vier Zeitpunkten (morgens-mittags-abends-nachts) die Blutglucosekonzentration, die Herzfrequenz und der Blutdruck bestimmt.

### 2.2.7.1 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Der APACHE-II-Score wurde 1985 von einer Expertenrunde entwickelt und anhand von 5815 Intensivpatienten evaluiert. Er ist ein Outcome-Score und versucht, eine Prognoseberechnung mit zusätzlichen Koeffizienten nach etwa 24 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation zu ermöglichen. Validiert ist er daher nur zur Prädiktion des Letalitätsrisikos, wobei er möglichst frühzeitig (nach 24 Stunden) erhoben werden soll, um ihn unabhängig von Therapiemaßnahmen zu machen. Mit steigendem Punktwert des APACHE-II-Score steigt auch statistisch die Letalität der Patienten. Die erklärende Güte, mittels ROC-Kurve berechnet, liegt bei 0,863. Insgesamt werden 15 Variablen abgefragt, denen Werte zwischen 0 und 8 Punkten zugeordnet werden und deren Gesamtsumme am Ende die Prognoseberechnung bestimmt. Die theoretische Höchstsumme beträgt 71, jedoch sind bisher nie Werte größer als 55 gefunden worden. Die Prädiktion des Risikos, zu versterben, wird anhand folgender Formel bestimmt:

$$\ln(R/1-R) = -3.517 + (\text{APACHE-II-Score} \times 0,146) + (0,603, \text{ nur bei Notfall-Chirurgie}) + (\text{Gewicht der diagnostischen Kategorie}).$$

Die Variablen lassen sich in zwölf akute physiologische Parameter (jeweils immer der schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme), das Alter und in bestehende Vorerkrankungen unterteilen. Der APACHE-II-Score darf nicht bei Verbrennungspatienten sowie bei herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen angewandt werden.

### 2.2.7.2 Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)

Der SAPS II wurde 1993 von Le Gall et al. als Nachfolger des SAPS vorgestellt. Der Score soll eine Risikoevaluation für die Krankenhaussterblichkeit bei Aufnahme ermöglichen, weswegen er in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation bestimmt werden soll. Für die Erstellung des Scores wurden die Daten von 137 Intensivstationen in zwölf europäischen Ländern verwendet, welche 13152 Patienten umfassen. 65 % des Datensatzes dienten zur Entwicklung, 35 % für die Validierung. Die statistische Analyse erfolgte mittels multipler, logistischer Regressionsanalyse. Es zeigte sich bei der Scoreentwicklung eine statistische Güte von 0,88,

## Methodik

berechnet aus der Fläche unter der ROC-Kurve, bei der Validierung eine Güte von 0,86; dies spricht insgesamt für eine sehr gute Diskriminationsrate des Scores.

Die Berechnung zur Wahrscheinlichkeit der Krankenhausmortalität erfolgt in zwei Schritten.

(1) Zu Beginn muss der Logit-Wert<sub>SAPS II</sub> bestimmt werden:

$$\text{Logit}_{\text{SAPS II}} = 7,7631 + 0,0737 \times [\text{SAPS II Wert}] + 0,9971 \times \ln([\text{SAPS II Wert}] + 1)$$

(2) Dann erfolgt die Berechnung der Wahrscheinlichkeitsrate der Krankenhausmortalität *predicted death rate*:

$$\text{Predicted death rate} = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}}) \quad (e: \text{Eulersche Konstante})$$

Der SAPS II besteht aus insgesamt 17 Variablen, die sich in zwölf physiologische (keine Notwendigkeit zur arteriellen Blutgasanalyse), dem Alter, der Art der Zuweisung auf die Intensivstation (geplant chirurgisch, ungeplant chirurgisch, medizinisch) sowie drei Variablen zur Grunderkrankung (AIDS, metastasierender Tumor, hämatologische Malignität) des Patienten unterteilen lassen. Die Beurteilung der zerebralen Schädigung erfolgt anhand der Glasgow Coma Scale, wobei bei analgosedierten Patienten immer der Wert vor der Intubation verwendet wird.

### 2.2.7.3 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Der SOFA-Score wurde 1994 im Konsensusverfahren von der „Working Group on Sepsis-Related problems of the European Society of Intensive Care Medicine“ entwickelt und 1996 verabschiedet. Der Score soll der objektiven Erfassung und Verlaufsbeobachtung von Organdysfunktionen und -ausfällen dienen. Da der SOFA-Score für sequentielles Testen entwickelt worden ist, lassen sich mit ihm auch die Erfolge therapeutischer Maßnahmen beurteilen. Ursprünglich sollte er nur für Patienten in der Sepsis dienen, es zeigte sich jedoch sehr schnell, dass er auch bei nicht-septischen Patienten seine Gültigkeit hat.

Als Grundlage dienten die Daten von 1449 Patienten auf 40 Intensivstationen. Es wurde die Summe aus der Beurteilung der sechs Organsysteme Respiration, Koagulation, Leber, Herz-Kreislauf, Gehirn (Glasgow Coma Score) sowie Niere gebildet. Studien bestätigten, dass mit steigendem SOFA-Score auch die Mortalität bei den Patienten steigt (125-128). Eine statistische Analyse mittels Cox-Regression zeigte, dass die Reihenfolge kardiovaskuläre, neurologische und renale Dysfunktion ein hö-

## Methodik

heres Mortalitätsrisiko hat als andere Konstellationen – weitere „mortale“ Reihen konnten nicht identifiziert werden (124).

### 2.2.8 Elektrophysiologische Bestimmung einer CIM

Die Unterteilung der Patienten in das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Critical Illness Myopathie in der Frühphase der systemischen Inflammation erfolgte anhand der Messungen des direct muscle stimulated compound muscle action potentials (dmCMAP). Diese Methode überprüft die Erregbarkeit der Muskelmembran bei Patienten, deren Vigilanz nicht eine aktive Mitarbeit bei der Untersuchung zulässt. Im Gegensatz zur klassischen Elektromyographie, wo die Spontanaktivität des Muskels ohne äußere Stimulation gemessen wird, findet bei der dmCMAP-Methode eine intrazellulär-muskuläre Aktivierung mittels Nadelelektrode statt.

Analog zu der Publikation von Trojaborg wurden dmCMAP-Amplituden bei Messungen mittels Nadelelektrode mit einer Amplitude  $<3$  mV als pathologisch gewertet und in Einklang mit einer Myopathie gebracht (2). Für diese Messungen wurden Referenzwerte an gesunden Probanden gewonnen.

Alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, erhielten bis zu Ihrer Verlegung von der Intensivstation alle drei Tage eine Elektromyographie (EMG) und eine Elektroneurographie (ENG). Die Untersuchung erfolgte nur noch wöchentlich, wenn die Diagnose einer ICUAP elektrophysiologisch gesichert war und die Patienten als adäquat wach bezeichnet werden konnten.

Wie bereits von unserer Arbeitsgruppe beschrieben (52), wurde ein Patient als adäquat wach angesehen, sobald er an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einen Ramsay-Score  $\leq 2$  hatte und einfache Aufforderungen innerhalb von sechs Stunden korrekt wiederholt werden konnten. Dieses Vorgehen war notwendig, um die Durchführung neurologischer Untersuchungen sicherzustellen, die die Mitarbeit des Patienten erforderten. Die Grundlage für dieses Vorgehen bildete die Studie von De Jonghe (42).

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden von einer Fachärztin für Neurologie unserer Arbeitsgruppe durchgeführt, die nicht an der Behandlung der Patienten beteiligt war. Für die bettseitige Messung wurde ein transportierbarer 2-Punkt-Elektro-, Myo- und Neurograph der Firma Medtronic (Skovlunde, Dänemark) ver-

## Methodik

wendet. Am Einschlusstag in die Studie fand die erste elektrophysiologische Messung statt, die solange im Drei-Tages-Rhythmus wiederholt wurde, bis elektrophysiologische Veränderungen der Muskulatur im Sinne einer Mindererregbarkeit auftraten; danach wurde dieses Prozedere wöchentlich durchgeführt.

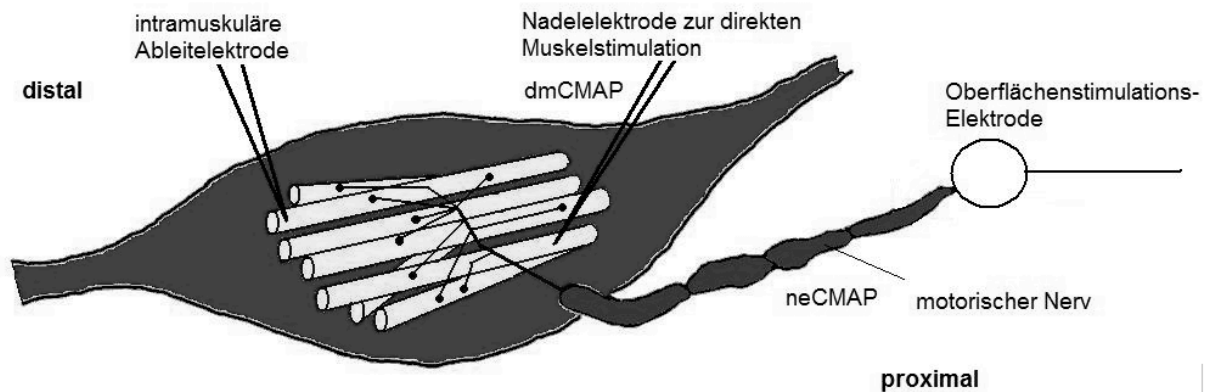


Abbildung 3: Messprinzip von dmCMAP und neCMAP: Eine Ableitelektrode wird im distalen Messbereich intramuskulär zur Erfassung von Summenaktionspotentialen eingebracht. Zur Differenzierung zwischen axonaler und/oder muskulärer Mindererregbarkeit werden nun via Hautelektrode der motorische Nerv zur Messung der neCMAP oder via intramuskulär eingebrachter Nadel der Muskel selbst zur Messung der dmCMAP stimuliert.

## Methodik

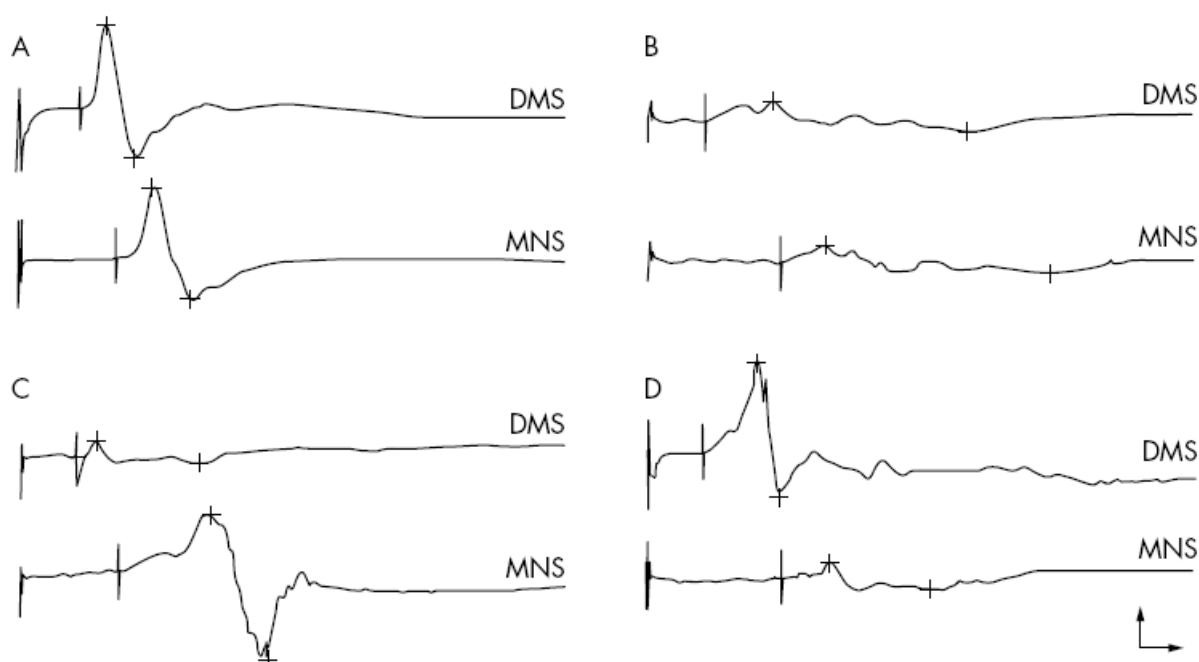


Abbildung 4: Typische Konstellationen bei der Messung der direkten Muskelstimulation (DMS) und der Stimulation des motorischen Nervs (MNS). (A) Gesunder Patient mit physiologischen Antworten. (B) Typische Konstellation für eine Neuromyopathie: adäquates zeitliches und verzögertes Aufeinanderfolgen von DMS und MNS mit reduzierten Amplituden. (C) Typische Konstellation für Myopathie: deutlich reduzierte DMS-Amplitude. (D) Typische Konstellation für Neuropathie: deutlich reduzierte MNS-Amplitude (Abbildung entnommen aus (119)).

### 2.3 Statistik

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

Kontrollgruppe: Patienten, die in der Elektromyographie keine Parese zeigten (dmCMAP normal).

Paresegruppe: Patienten, die in der Elektromyographie eine Parese zeigten (dmCMAP abnormal).

Die Überprüfung auf Normalverteilung der gewonnenen Werte erfolgte mit den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk, die aber beide keine Normalverteilung anzeigten.



## Methodik

Zur deskriptiven Beschreibung der Ergebnisse wurden bei nicht vorhandener Normalverteilung der Median und die 25 %- und 75 %-Quartilen angegeben.

Die Überprüfung auf statistische Zusammenhänge zwischen den beiden Gruppen erfolgte mittels nicht-parametrischer Tests.

Alle kategorialen, nicht kontinuierlichen Werte wurden anhand des Fisher-Exact-Tests im zweiseitigen Testverfahren auf Signifikanz untersucht.

Alle kontinuierlichen Parameter wurden zwischen den Gruppen mittels des U-Tests nach Mann-Whitney verglichen.

Die exakten Versionen der Tests wurden gewählt, wenn die Datendichte in den Kontingenztafeln sehr gering war und/oder große Unterschiede in der Stichprobenanzahl bestanden und/oder die Daten Bestandteil eines Entscheidungsbaums waren (StatXact 5®, Cytel Software Corp. Cambridge, MA 02139 USA, 2001).

Für die Betrachtung studienentscheidender Verlaufparameter bezogen auf den zeitlichen Verlauf während des Aufenthaltes der Patienten auf der Studienintensivstation wurden nicht-parametrische Tests nach Brunner für Longitudinaldaten im 2-Faktoren-Design gewählt: Der erste Faktor wurde durch dmCMAP normal gegen dmCMAP abnormal gerechnet, der zweite Faktor beinhaltete die Wiederholung in der Zeit. Der Betrachtungszeitraum waren hierbei entweder die Tage 1 - 8 nach Intensivzuweisung oder die Tagesintervalle 3-7 bzw. 8-10 nach Intensivzuweisung. Zusätzlich wurden alle Zeitpunkte simultan mit corresponding response curves (129) versehen.

Mittels Hazard Regression der univariaten Cox-Analyse wurden die Variablen (abhängige Variablen) analysiert, die als Risikofaktoren für eine verminderte Erregbarkeit der Muskelfibrille diskutiert werden. Für die zeitlich abhängigen Kovariablen wurden folgende Zeiträume gewählt: Für die Gruppe der dmCMAP abnormalen Patienten wurde der Zeitraum bis zum ersten Auftreten der veränderten Muskelregbarkeit gewählt, bei der dmCMAP gesunden Gruppe wurde der komplette Aufenthalt auf der Intensivstation betrachtet. In der darauffolgenden Berechnung mit den zeitabhängigen Kovariablen wurde schrittweise eine rückwärts gerichtete multivariable Cox-Analyse mit den potentiellen Auslösern einer Muskelfibrille durchgeföhrt. Die Hazard-Ratio mit einem 95%-Konfidenzintervall und die dazugehörigen p-Werte wurden für jeden Faktor bestimmt.

## Methodik

IL-6 und der SOFA-Score wurden auf die Entwicklung einer Myopathie hin evaluiert, was mittels ROC-Curves unter Berücksichtigung des „Believe-to-the-positive-Rule“-Konzepts geschah: dmCMAP abnormal ( $<3$  mV) als elektrophysiologischer Parameter zur Diagnose der Myopathie gegen die Testvariablen IL-6 und SOFA-Score.

Berechnungen auf Signifikanz wurden mit einem  $p < 0,05$  als signifikant angesehen.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit den Programmen SPSS für Windows (Version 14, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und MedCalc (Medcalc Software, Maria-kerke, Belgien).

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Bestimmung des Patientenkollektivs**

Für diese Studie wurden während des Studienzeitraums von 18 Monaten insgesamt 1430 Patienten gescreent, unter Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien konnte 40 Patienten in die Studie eingeschlossen. In Abbildung 5 wird der Verlauf der Patientenrekrutierung dargestellt.

#### **3.2 Bestimmung des Betrachtungszeitraumes**

Eines der Ziele dieser Studie war die Untersuchung möglicher Risikofaktoren bezüglich des Auftretens pathologischer dmCMAPs als Surrogatparameter für eine CIM. Das Problem in der Untersuchung bestand bisher darin, dass die Diagnostik hierfür erst erfolgte, sobald der Patient aktiv an der Untersuchung teilnehmen konnte. Durch die direkte Muskelmyographie konnte nun bereits beim noch analgosedierten Patienten die Diagnostik unmittelbar nach Aufnahme begonnen werden. Maßgeblich war die elektrophysiologische Untersuchung mittels dmCMAP, wobei die Messungen am M. tibialis ant. durchgeführt wurden.

Die statistische Aufarbeitung erbrachte, dass bei den erkrankten Patienten im Median von 5,5 Tagen (Min 5d / Max 9,25d) bereits die Diagnose ICUAP gestellt werden konnte. Unter Berücksichtigung der Extrema wurde anhand des Maximums der diagnostische Zeitraum auf die ersten acht Behandlungstage nach Aufnahme auf die Intensivstation festgelegt.

#### **3.3 Bestimmung der beiden Patientengruppen**

In diese Studie wurden 40 intensivpflichtige Patienten eingeschlossen, wovon 22 eine pathologische Erregbarkeit der Muskelmembran (dmCMAP-abnormal) entwickelten. 18 Patienten zeigten keine pathologische Erregbarkeit der Muskelmembran (dmCMAP-normal).

## Ergebnisse

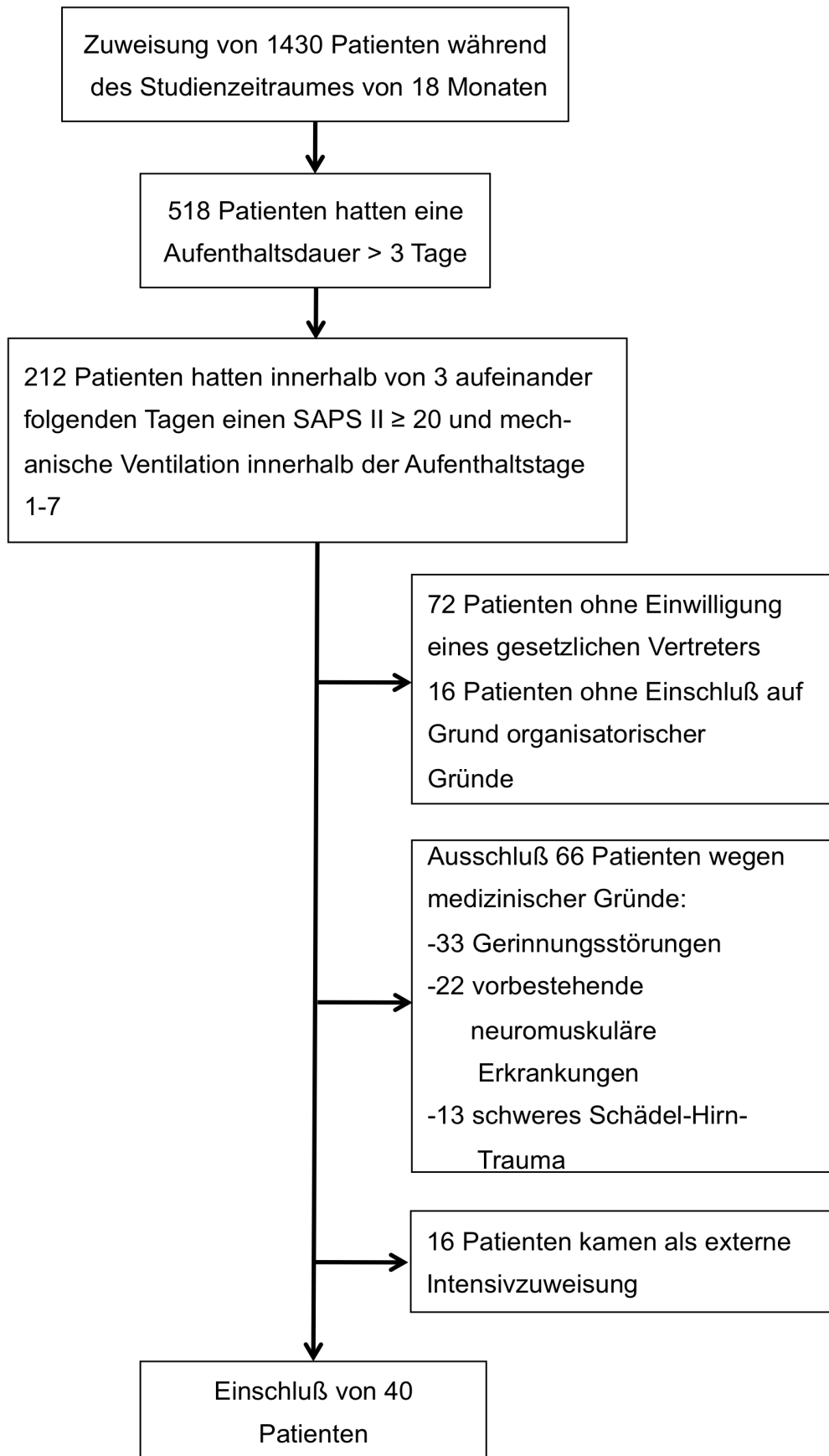


Abbildung 5: Patientenscreening, ein- und ausgeschlossene Patienten.

## Ergebnisse

Des Weiteren konnten bei den dmCMAP-abnormalen Patienten nach Sedierungen signifikant mehr pathologische MRC-Scale (MRC im Median 2,6, Minimalwert 1,85, Maximalwert 3,27) im Sinne einer Parese im Vergleich zu den dmCMAP-normalen Patienten beobachtet werden. Die Verweildauer auf der Intensivstation war bei den dmCMAP-abnormalen Patienten mit 26d (18/38) im Median signifikant länger als bei den dmCMAP-normalen Patienten mit 13d (8/18) im Median ( $p < 0,0001$ ).

### 3.4 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden 40 Patienten in diese Studie eingeschlossen, wovon 22 eine pathologische Muskeleregbarkeit aufwiesen. Bezüglich Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index konnte kein Unterschied in den beiden Gruppen festgestellt werden, allerdings verstarben bei den dmCMAP-abnormalen Patienten signifikant ( $p = 0,03$ ) mehr und es fand sich eine längere Verweildauer auf der Studienintensivstation.

| Kategorie   | Unterkategorie            | dmCMAP<br>normal | dmCMAP<br>abnormal | P                 |
|---|---------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| Patientenanzahl                                   | insgesamt n=40            | 18               | 22                 |                   |
| Alter   | Jahre                     | 42 (24,3/58,5)   | 58 (42,5/68,3)     | 0,06 <sup>b</sup> |
| Geschlecht  | m/w                       | 12/6             | 15/7               | 1 <sup>a</sup>    |
| Überlebende                                       | lebend/verstorben         | 17/1             | 14/8               | 0,03 <sup>a</sup> |
| BMI   | kg/m <sup>2</sup>         | 24,8 (20,5/26,6) | 25,4 (23,3/29,7)   | 0,19 <sup>b</sup> |
| Gründe für die Zuweisung auf eine Intensivstation | Trauma<br>[Anzahl (%)]    | 11 (61,1)        | 10 (45,5)          | 0,25 <sup>a</sup> |
|   | Pneumonie<br>[Anzahl (%)] | 3 (16,7)         | 7 (31,8)           |                   |

## Ergebnisse

|                                      |                                    |                      |                      |                    |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
|                                      | Malignome abdominal [Anzahl (%)]   | 2 (11,1)             | 5 (22,7)             |                    |
|                                      | Sonstige [Anzahl (%)]              | 2 (11,1)             | 0                    |                    |
| bei Intensivzuweisung                | SAPS-II                            | 31,5 (23,8/42)       | 41,0 (36,3/48,3)     | 0,02 <sup>b</sup>  |
|                                      | SOFA                               | 8,0 (5,8/10,3)       | 10,0 (7/12,5)        | 0,07 <sup>b</sup>  |
|                                      | Weiße Blutzellen [1/nl]            | 9,6<br>(8,4/12,6)    | 8,8<br>(6,5/11,6)    | 0,26 <sup>b</sup>  |
|                                      | Plasma CRP [mg/dl]                 | 17,1<br>(11,03/23,9) | 17,2<br>(10,8/26,1)  | 0,72 <sup>b</sup>  |
|                                      | Plasma Harnstoff [mg/dl]           | 33<br>(21/53,8)      | 55,5<br>(33,8/102,5) | 0,001 <sup>b</sup> |
|                                      | Plasma Kreatinin [mg/dl]           | 1,02<br>(0,73/1,24)  | 1,5<br>(0,92/2,6)    | 0,001 <sup>b</sup> |
|                                      | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 205,5<br>(183/247,5) | 177,4<br>(91/256)    | 0,4 <sup>b</sup>   |
|                                      | Plasma Laktat [mmol/l]             | 2,15<br>(1,5/2,5)    | 3,35<br>(2,02/6,02)  | 0,02 <sup>b</sup>  |
|                                      | Plasma pH                          | 7,36 (7,3/7,47)      | 7,28 (7,2/7,48)      | 0,08 <sup>b</sup>  |
| Inflammation Tag 1 - 8 (kumulativ %) | SIRS                               | 75,0 (52,2/100)      | 87,5 (71,9/100)      | 0,18 <sup>a</sup>  |
|                                      | Severe Sepsis                      | 25,0 (0/62,5)        | 68,8 (9,4/87,5)      | 0,075 <sup>a</sup> |
|                                      | Septic Shock                       | 12,5 (0/50)          | 56,2 (0/87,5)        | 0,022 <sup>a</sup> |
|                                      | Gerinnung                          | 18,75 (0/77,7)       | 62,5 (9,4/100)       | 0,26 <sup>a</sup>  |

## Ergebnisse

|   |   |                            |                           |   |
|---|---|----------------------------|---------------------------|---|
| Organversagen Tag<br>1 - 8<br>(kumulativ %)                                       | Gerinnung   | 18,75 (0/77,7)             | 62,5 (9,4/100)            | 0,26 <sup>a</sup>                         |
|   | Lunge   | 33,3 (18,75/75)            | 68,75 (25/100)            | 0,15 <sup>a</sup>                         |
|   | Niere   | 0 (0/0)                    | 0 (0/56,3)                | 0,21 <sup>a</sup>                         |
|   | Leber   | 0 (0/31,3)                 | 25 (0/50)                 | 0,12 <sup>a</sup>                         |
|   | metabolische Azi-<br>dose                             | 0 (0/18,75)                | 12,5 (0/50)               | 0,08 <sup>a</sup>                         |
|   | GCS < 13  | 0 (0/7,14)                 | 6,25 (0/75)               | 0,2 <sup>a</sup>                          |
|   | Organversagen bei<br>mehr als zwei Or-<br>gansystemen | 0 (0/0)                    | 37,5 (0/62,5)             | 0,003 <sup>a</sup>                        |
| Medikamente Tag<br>1 - 8<br>(% Patienten; kumu-<br>lative Dosis pro Pati-<br>ent) | Noradrenalin (mg)                                     | 61,1; 8,9<br>(2,7/35,6)    | 91; 60,1<br>(27,5/84,1)   | 0,05 <sup>b</sup> ;<br>0,003 <sup>b</sup> |
|   | Dobutamin (mg)  | 27,8; 581<br>(259/951)     | 54,5; 1975<br>(958/4399)  | 0,12 <sup>b</sup> ;<br>0,019 <sup>b</sup> |
|   | Muskelrelaxantien<br>nicht depolarisie-<br>rend (mg)  | 55,6; 10 (9,3/20)          | 63,6; 27,5<br>(17,5/45)   | 0,75 <sup>b</sup> ;<br>0,016 <sup>b</sup> |
|   | Aminoglykoside<br>(mg)                                | 16,7; 1440<br>(1260/1440)  | 27,3; 420<br>(320/620)    | 0,48 <sup>b</sup> ;<br>0,024 <sup>b</sup> |
|   | Hydrocortison (mg)                                    | 16,7; 719<br>(501/719)     | 36,4; 836<br>(598/963)    | 0,29 <sup>b</sup> ;<br>1,0 <sup>b</sup>   |
|   | Kohlenhydrate<br>(kcal/kg)                            | 94,4; 64,7<br>(29,2/103,2) | 95,5; 59,7<br>(50,6/83,4) | 1,0 <sup>b</sup> ;<br>0,95 <sup>b</sup>   |

## Ergebnisse

|  |                |                         |                          |  |
|--|----------------|-------------------------|--------------------------|--|
|  | Insulin (IU)   | 100; 237,8<br>(165/370) | 95,5; 331,2<br>(155/590) | 1,0 <sup>b</sup> ;<br>0,2 <sup>b</sup>   |
|  | Fentanyl (mg)  | 94,4; 18,4<br>(7/26,5)  | 95,5; 36<br>(19,8/69,5)  | 1,0 <sup>b</sup> ;<br>0,006 <sup>b</sup> |
|  | Midazolam (mg) | 77,8; 726<br>(318/1292) | 90,9; 1702<br>(810/3593) | 0,38 <sup>b</sup> ;<br>0,05 <sup>b</sup> |

Tabelle 5: Charakteristik der Patienten an den Tagen 1 - 8 nach Zuweisung auf eine Intensivstation. Die Myopathie wurde anhand der direkten Muskelstimulation (dmCMAP) zu Beginn der Intensivpflichtigkeit bestimmt, physiologisch wurde ein Wert dmCMAP  $\geq$  3 mV, pathologisch alle Werte dmCMAP  $<$  3 mV angesehen. Alle Werte wurden bei Aufnahme auf die Intensivstation oder innerhalb der Tage 1 - 8 nach Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt.

BMI: Body-Mass-Index, CRP: C-reaktives Protein, SAPS-II = simplified acute physiology score, SOFA = sequential organ failure assessment score, [kumulativ %]: Summe der Werte des jeweiligen Parameters geteilt durch die Anzahl der Tage, an denen die Werte erhoben wurden, wobei nur die Tage 1 - 8 nach Aufnahme auf die Intensivstation berücksichtigt wurden. [% Patienten]: Anteil der Patienten in Prozent, kumulative Dosis: Kumulative Medikamentenmenge, die innerhalb der Tage 1 - 8 nach Zuweisung auf die Intensivstation gegeben worden ist; [%] qualitative Angaben in Prozent; fortlaufende Datenreihen und kumulative Anteile sind als 25 %-, 50 %- (=Median) und 75 %-Quartil angegeben; a: exakter Test auf Unabhängigkeit nach Fisher, b: Mann-Whitney-Test.

### 3.5 Scoringsysteme

Im Rahmen des Studienprotokolls wurden folgende Scores täglich erhoben: SAPS-II-Score, SOFA-Score, APACHE-II sowie der Glasgow Coma Score.

Bei Betrachtung der Scores über den gesamten Zeitraum unter Nichtberücksichtigung des zeitlichen Verlaufs sieht man, dass sich beide Gruppen sowohl im SAPS-II-Score als auch im SOFA-Score signifikant unterscheiden ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,07$ ). In



## Ergebnisse

der Detailbetrachtung sind folgende Ergebnisse zu sehen: Die Patienten der dmCMAP-abnormalen Gruppe erleiden signifikant häufiger ( $p = 0,003$ ) ein drei- oder höhergradiges Organversagen. Ebenso konnte in dieser Gruppe eine signifikant erhöhte Häufigkeit eines septischen Schocks beobachtet werden ( $p < 0,022$ ).

Bei statistischer Betrachtung der Scores unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs in einer nicht-parametrischen Varianzanalyse nach Brunner konnten sogar hochsignifikante Unterschiede nachgewiesen werden (SAPS-II-Score  $p < 0,0001$  und SOFA-Score  $< 0,001$ ). Die graphische Aufarbeitung dieser Ergebnisse erfolgte in Boxplots, wobei für die Untersuchungstage 1 - 8 jeweils ein Boxplot für jeweils dmCMAP normal und dmCMAP abnormal eingerichtet wurde. Die Bestimmung der Gruppen für dmCMAP normal und dmCMAP abnormal wurde bereits in Kapitel 3.3 beschrieben. Zusätzlich wurden die Mediane der einzelnen Tage zur besseren Darstellung verbunden.

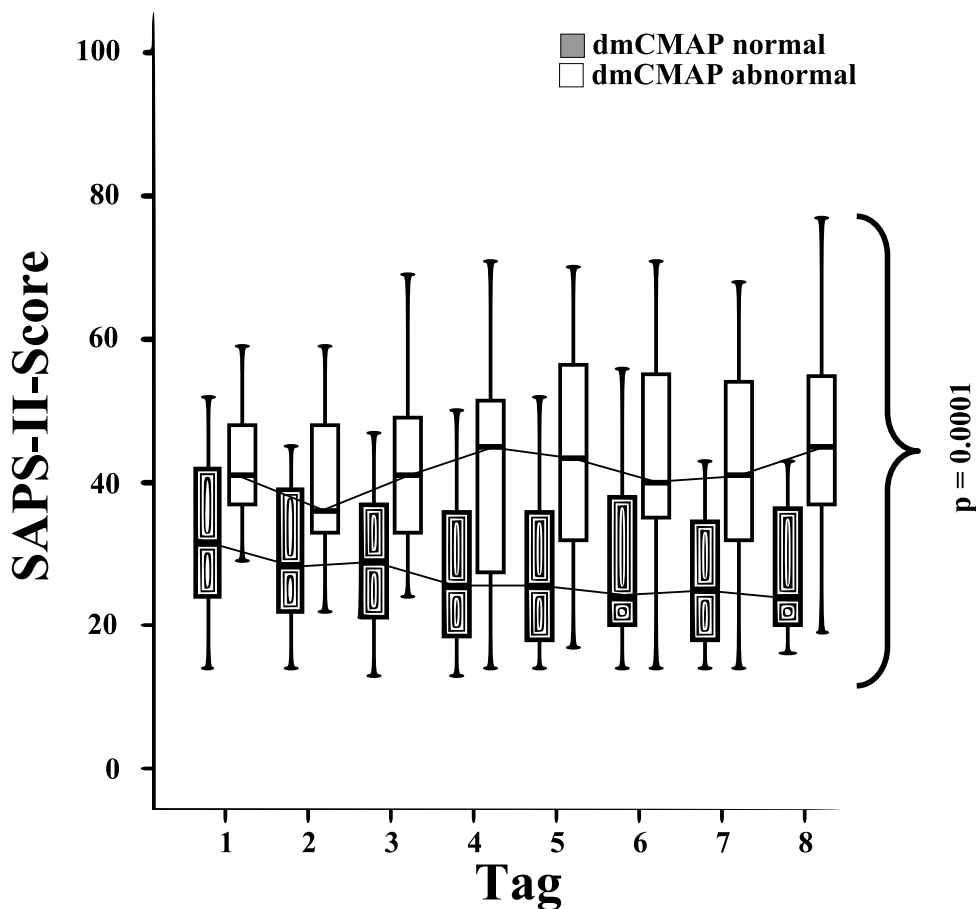


Abbildung 6: Betrachtung von SAPS-II-Score und CIM im zeitlichen Verlauf: Es wur-

## Ergebnisse

de der SAPS-II-Score vom Aufnahmetag auf der Intensivstation bis zum Tag 8 auf der Intensivstation dargestellt, getrennt nach dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM; die dazugehörige Untersuchung erfolgte zu Beginn (Tag 1 - 8) der Intensivpflichtigkeit. Die Ergebnisse wurden in Boxplots dargestellt, die Mediane wurden zur besseren Übersichtlichkeit noch zusätzlich miteinander verbunden. Patienten mit CIM wiesen signifikant erhöhte SAPS-II-Werte auf. Die Daten wurden nicht-parametrisch longitudinal im 2-Faktoren-Design analysiert (Faktor 1: dmCMAP normal gegen dmCMAP abnormal; Faktor 2: Wiederholungen in der Zeit). Analog gelten die statistischen Informationen für die Abbildungen des SOFA-Scores, des Schockindex, des Noradrenalin-, Dobutamin- und Hydrocortisonbedarfs, des BZ-Verlaufs, des Insulinbedarfs pro KH+REE, des Serumnatriums, der Serumosmolarität, des Serumharnstoffs, des IL-6, des IL-10, des IGFBP-1 und des IGFBP-3. Die Zeitachse entsprach entweder den Tagen 1 - 8 oder zwei Zeitintervallen (Intervall 1 Tag 3-7 und Intervall 2 Tag 8-10).

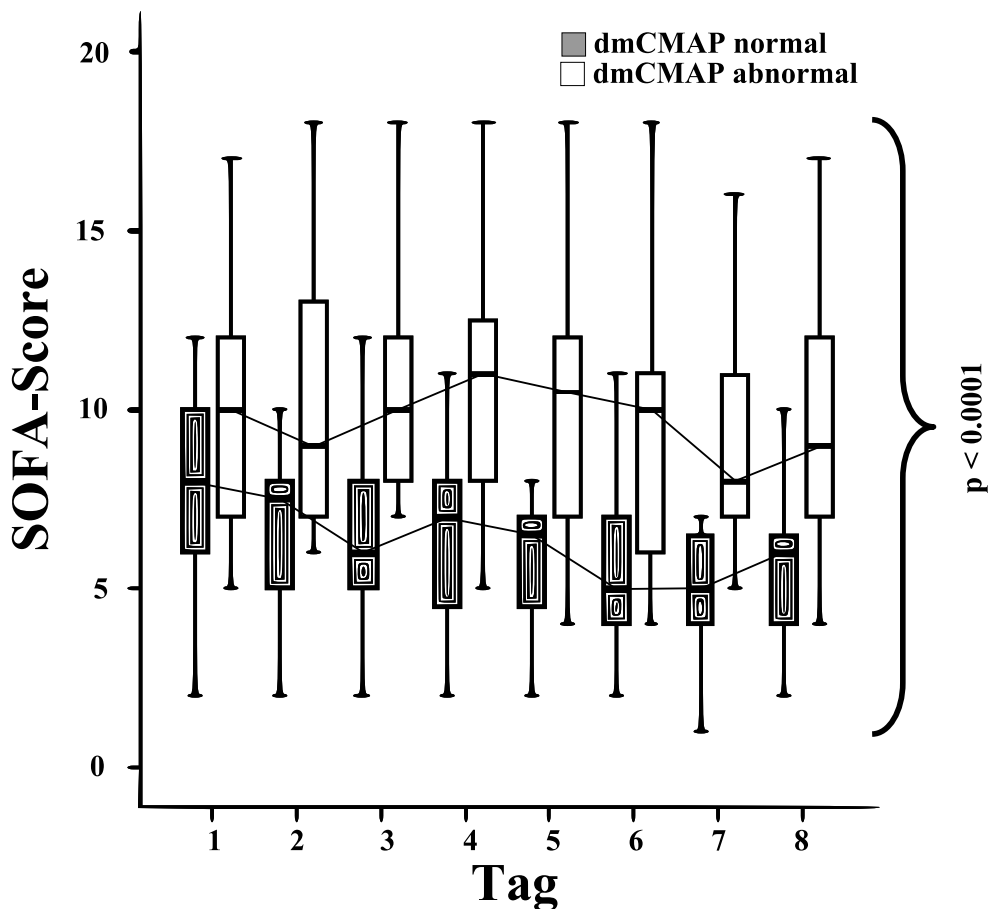


Abbildung 7: SOFA-Score und CIM: Der SOFA-Score war bei Patienten mit CIM si-

## Ergebnisse

signifikant höher als bei Patienten ohne CIM in der Frühphase einer systemischen Inflammation. Ein SOFA-Wert  $\geq 10$  und IL-6  $\geq 230$ pg/ml sprechen mit einer Sensitivität = 71,4 % und einer Spezifität = 93,3 % für eine gestörte Muskelmembranerregbarkeit; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

### 3.6 Hämodynamik

Zur Erfassung der Hämodynamik wurden die kumulativen Dosen von Noradrenalin und Dobutamin sowie zur Berechnung des Schockindexes die systolischen Blutdruckwerte und die dazugehörigen Herzfrequenzen verwendet.

Bei Betrachtung der Hämodynamik über den gesamten Zeitraum sieht man, dass sich beide Gruppen zwar im kumulativen Bedarf von Noradrenalin und Dobutamin signifikant unterscheiden ( $p = 0,003$  bzw.  $p = 0,019$ ), dass aber bei Betrachtung des prozentualen Bedarfs bei den Studienpatienten in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied besteht ( $p = 0,05$  und  $p = 0,12$ ).

Es konnte bei der Aufarbeitung der Werte unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs gezeigt werden, dass die dmCMAP-abnormalen Patienten hämodynamisch im Vergleich zur gesunden Patientengruppe signifikant instabiler waren. Der Verbrauch von Noradrenalin und Dobutamin über die Zeit, aber auch an den einzelnen Messtagen, war signifikant erhöht ( $p=0,0016$  und  $p=0,005$ ). Dies wird durch die Ergebnisse des Schockindex bestätigt, der bei den Patienten mit CIM signifikant erhöht war ( $p=0,0124$ ). Bezüglich der Herzfrequenz konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

## Ergebnisse

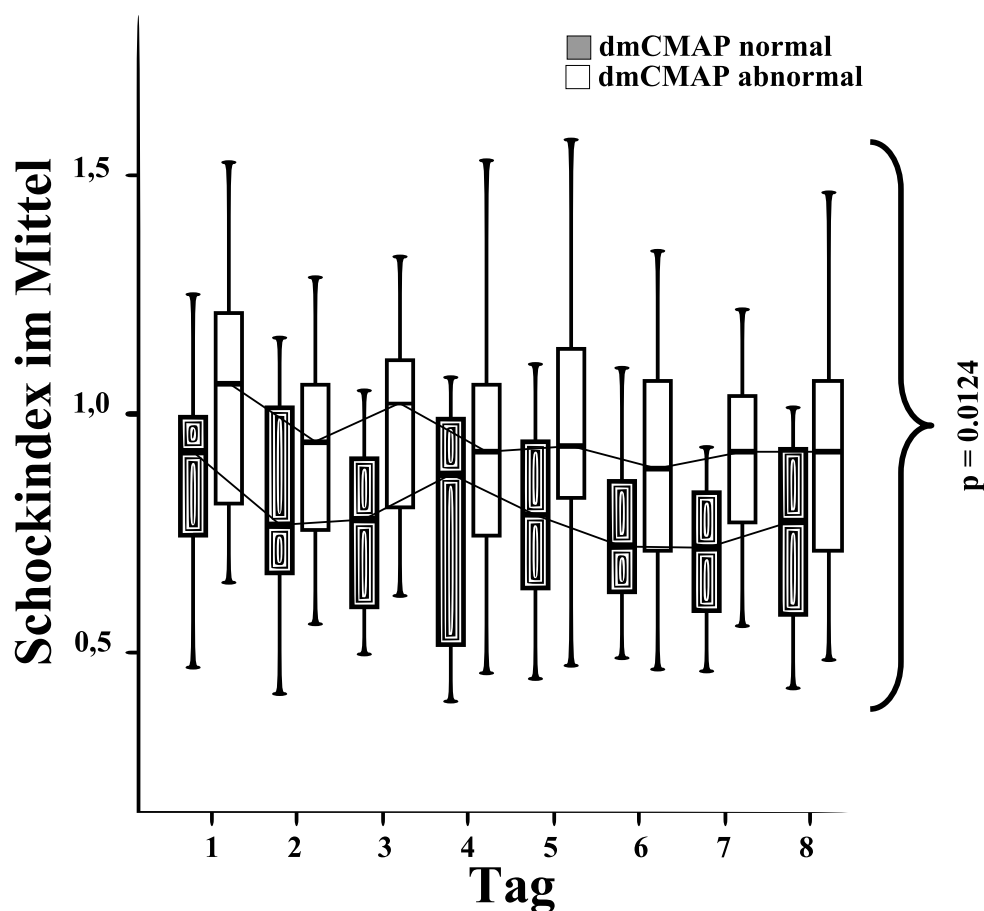


Abbildung 8: Schockindex und CIM: Der Schockindex als Ausdruck der Hämodynamik war bei Patienten mit CIM signifikant höher als bei Patienten ohne CIM in der Frühphase einer systemischen Inflammation, was sich auch im Katecholaminbedarf widerspiegelt. Schockindex: Quotient aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

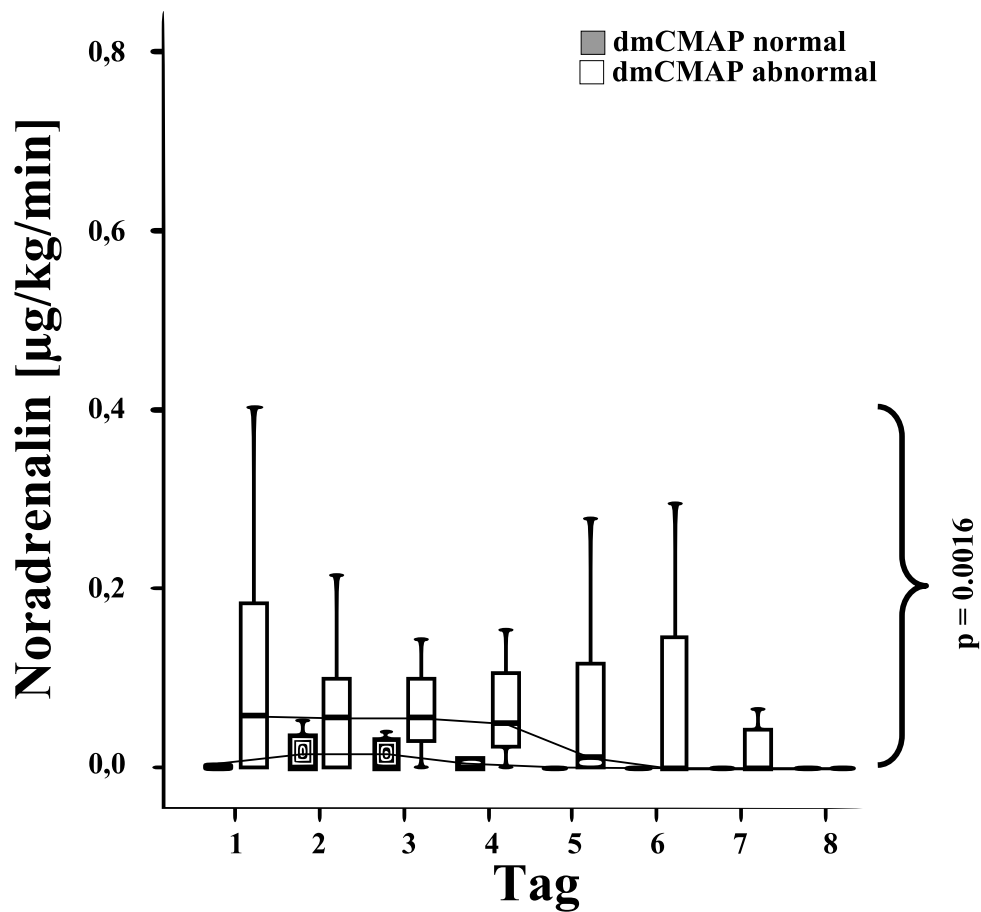


Abbildung 9: Noradrenalinbedarf und CIM: Der Noradrenalinbedarf als Ausdruck der hämodynamischen Stabilität war bei Patienten mit CIM hochsignifikant höher als bei Patienten ohne CIM in der Frühphase einer systemischen Inflammation, was sich im Schockindex widerspiegelt; die hohe Signifikanz besteht sowohl im Verlauf als auch an den einzelnen Tagen; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

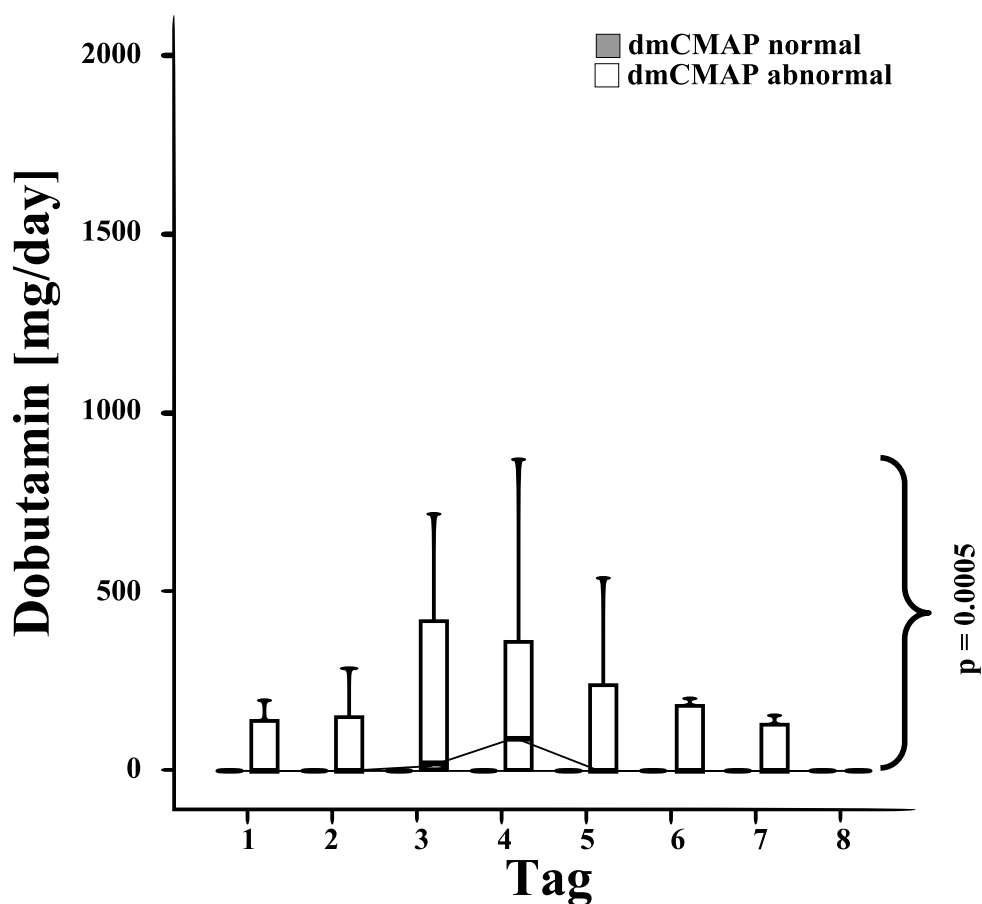


Abbildung 10: Dobutaminbedarf und CIM: Der Dobutaminbedarf als Ausdruck der hämodynamischen Stabilität war bei Patienten mit CIM signifikant höher als bei Patienten ohne CIM in der Frühphase einer systemischen Inflammation; die hohe Signifikanz besteht sowohl im Verlauf als auch an den einzelnen Tagen; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

### 3.7 Medikamente

Für diese Studie wurden folgende Medikamentengruppen bzw. Substanzen untersucht:

Aus der Gruppe der Analgosedativa wurden Midazolam und Fentanyl betrachtet, aus der Gruppe der Relaxantien Cis-Atracurium und Rocuronium, aus der Gruppe der Antibiotika Aminoglykoside und aus der Gruppe der adjunktiven Sepsismedikation Hydrocortison. Die Katecholamine wurden bereits im Ergebnisteil Hämodynamik er-

## Ergebnisse

läutert.

In der Patientengruppe mit pathologischem dmCMAP konnte ein signifikant erhöhter Verbrauch an Analgetika und Hypnotika festgestellt werden, jedoch ergaben sich keine Unterschiede in den Applikationsmengen von Hydrocortison und nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien.

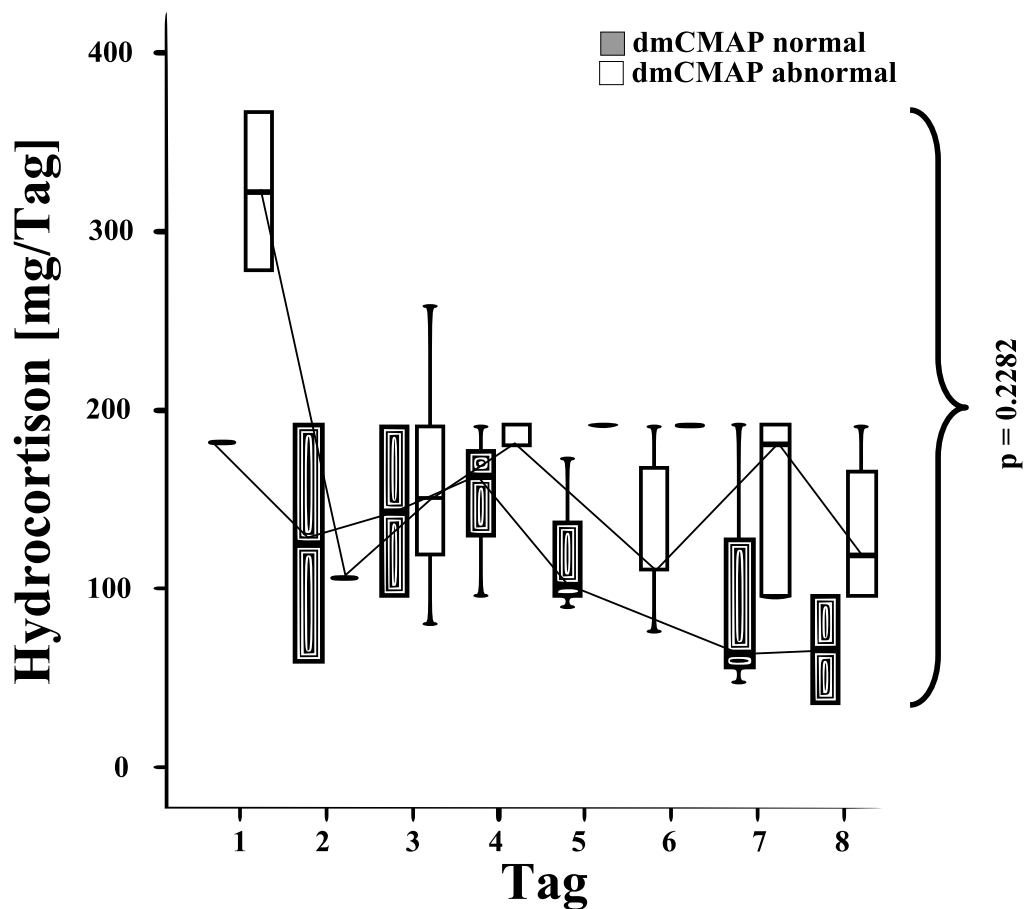


Abbildung 11: Hydrocortisonverbrauch und CIM: Die Anwendung von Hydrocortison im Rahmen einer systemischen Inflammation unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

### 3.8 Glucose

Die tägliche Blutglucosekonzentration unterschied sich in beiden Gruppen über den gesamten Betrachtungszeitraum hinweg nicht ( $p=0,3713$ ), was die korrekte Verwendung des auf der Studienintensivstation angewandten intensivierten Blutzuckerschemas bestätigt. Die hierfür aufgebrauchte Insulinkonzentration war weder absolut noch unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs signifikant unterschiedlich. Ebenso konnten keine Unterschiede in der aufgenommenen Kohlenhydratmenge festgestellt werden.

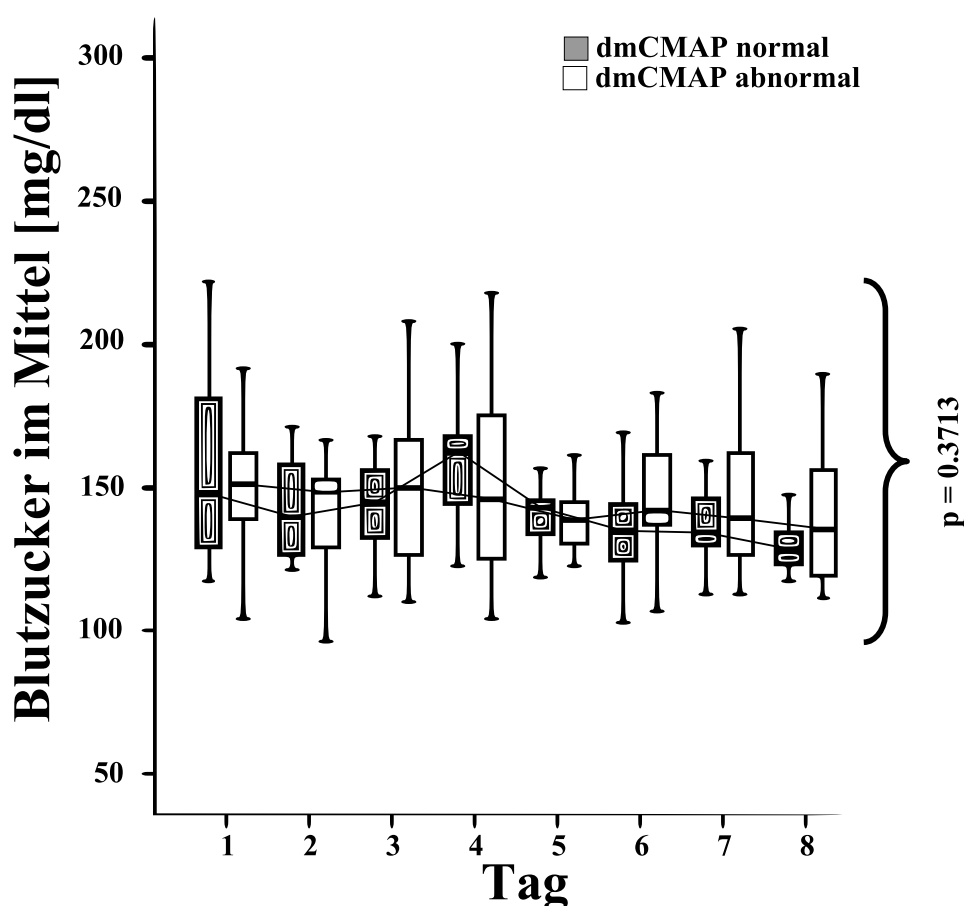


Abbildung 12: Blutzuckerspiegel und CIM: Die Blutzuckerspiegel unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt in beiden Gruppen signifikant, was auf die Anwendung einer intensivierten Insulintherapie zurückzuführen ist; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.



## Ergebnisse

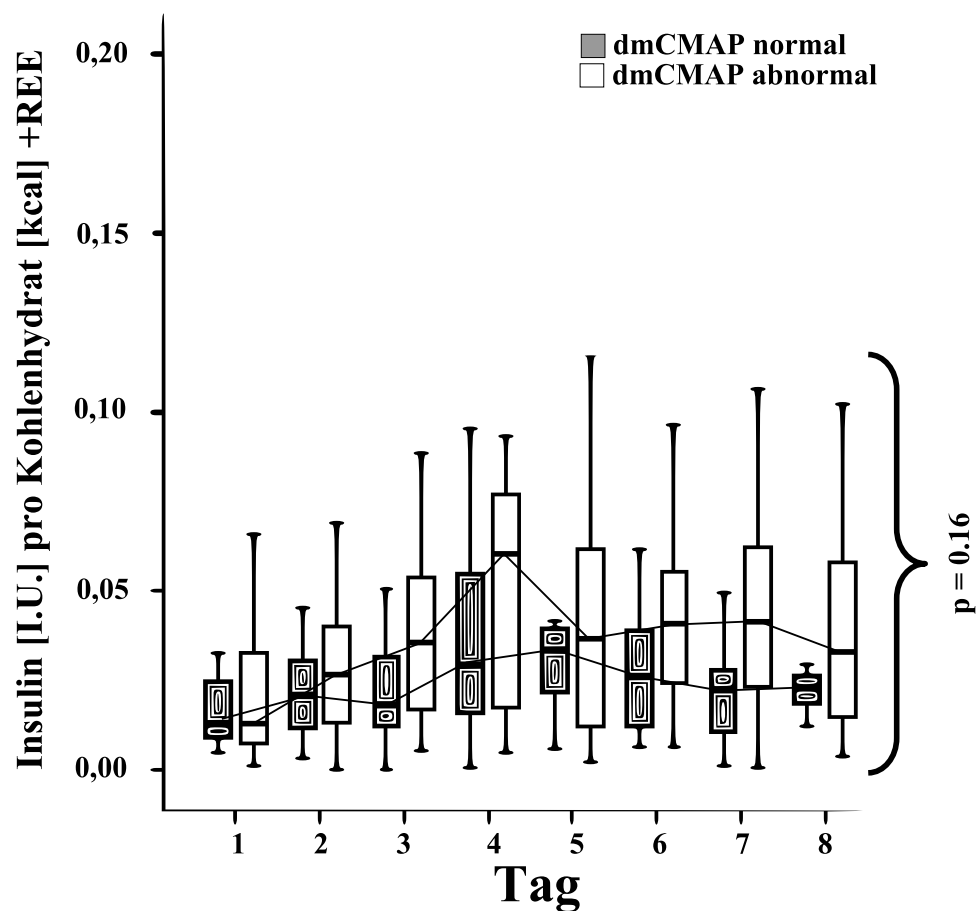


Abbildung 13: Insulinbedarf im Verhältnis zur Kohlenhydrataufnahme und CIM: Analog zu stabilen Blutglucosespiegeln wurde zur Aufrechterhaltung dieser in beiden Untersuchungsgruppen nicht mehr Insulin im Verhältnis zur Kohlenhydrataufnahme benötigt; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

### 3.9 Plasmahomöostase

Patienten mit pathologischem dmCMAP unterschieden sich im betrachteten Zeitraum signifikant in der Plasmaosmolarität, in der Natriumplasmakonzentration, im Blut-pH und in der Harnstoffkonzentration. Plasmaosmolarität, -natrium und -harnstoffkonzentration waren in der Gruppe mit gestörter Muskelmembranerregbarkeit signifikant erhöht; analog hierzu war zusätzlich in dieser Gruppe der Blut-pH erniedrigt.

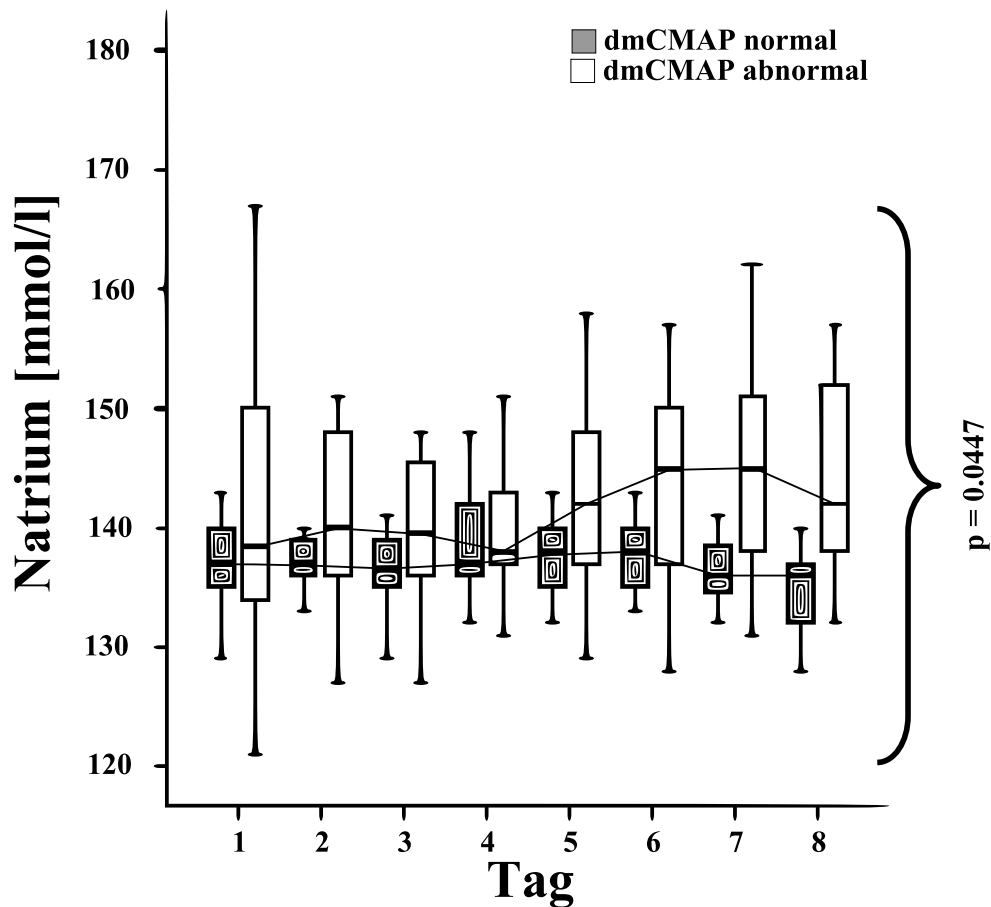


Abbildung 14: Plasmanatrium und CIM: Die Plasmanatriumkonzentration unterschied sich in beiden Gruppen signifikant, was sich bereits indirekt in der Plasmaosmolarität andeutete; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

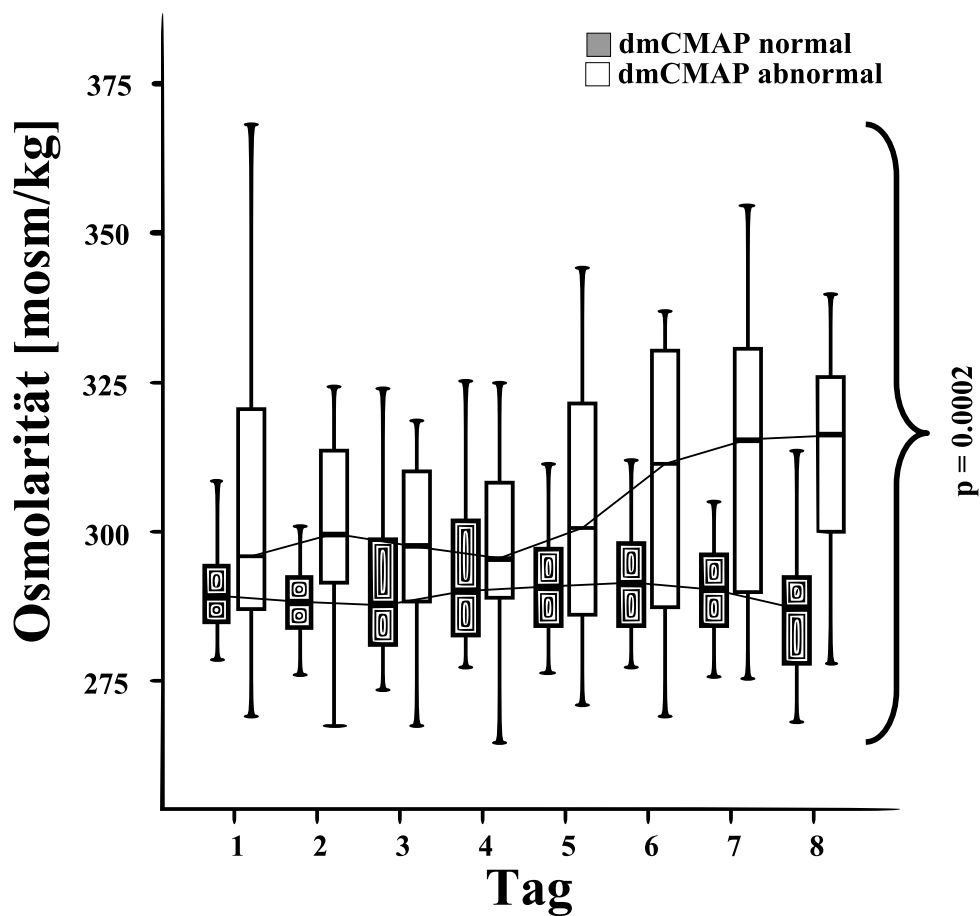


Abbildung 15: Plasmaosmolarität und CIM: Die Serumosmolarität unterschied sich in beiden Gruppen signifikant, was sich bereits indirekt in signifikanten Differenzen des Serum-Natriums und des Serum-Harnstoffs andeutete; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

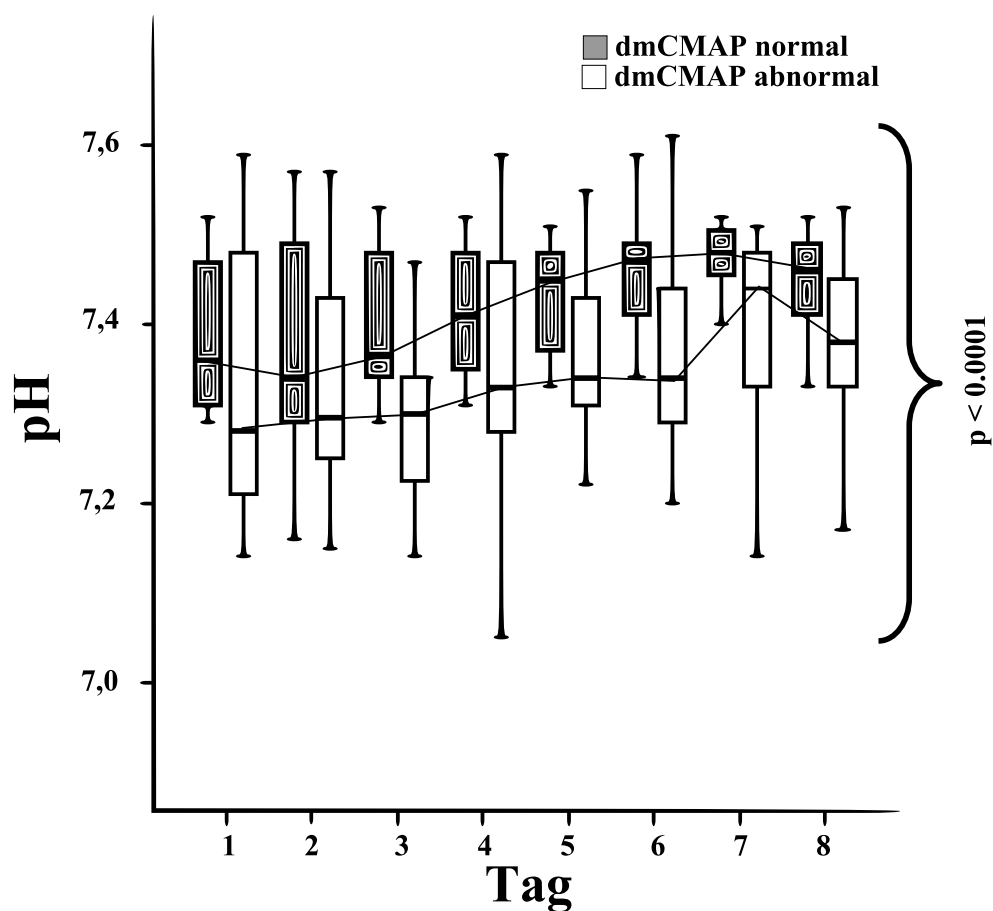


Abbildung 16: Blut-pH und CIM: Der Blut-pH in der dmCMAP-abnormalen Gruppe war hochsignifikant erniedrigt im Vergleich zur dmCMAP-normalen Gruppe; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

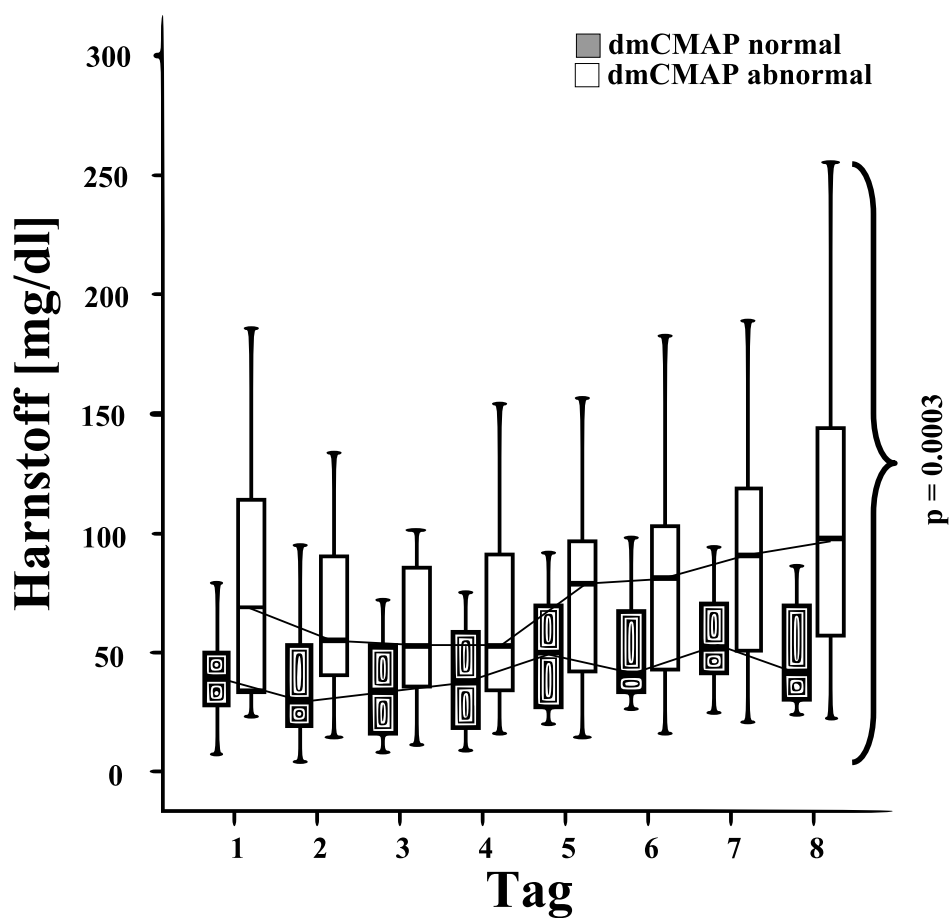


Abbildung 17: Serum-Harnstoff und CIM. Der Serum-Harnstoff war in der Gruppe mit der pathologischen Muskelmembranerregbarkeit (dmCMAP) signifikant erhöht, was sich bereits indirekt in der Serumosmolarität andeutete; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

### 3.10 Systemische Inflammation

Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs war die Interleukin-6-Plasmakonzentration im Median am fünften Tag (25 %-Perzentile Tag 3, 75 %-Perzentile Tag 7) nach Aufnahme bei der dmCMAP pathologischen Gruppe signifikant erhöht und fiel im Median am achten Tag (25 %-Perzentile Tag 6, 75 %-Perzentile Tag 10,25) in beiden Gruppen, blieb jedoch signifikant erhöht in der dmCMAP-abnormal Gruppe. Die Messungen von Interleukin-10-Plasmakonzentration erbrachten hingegen keine Unterschiede.

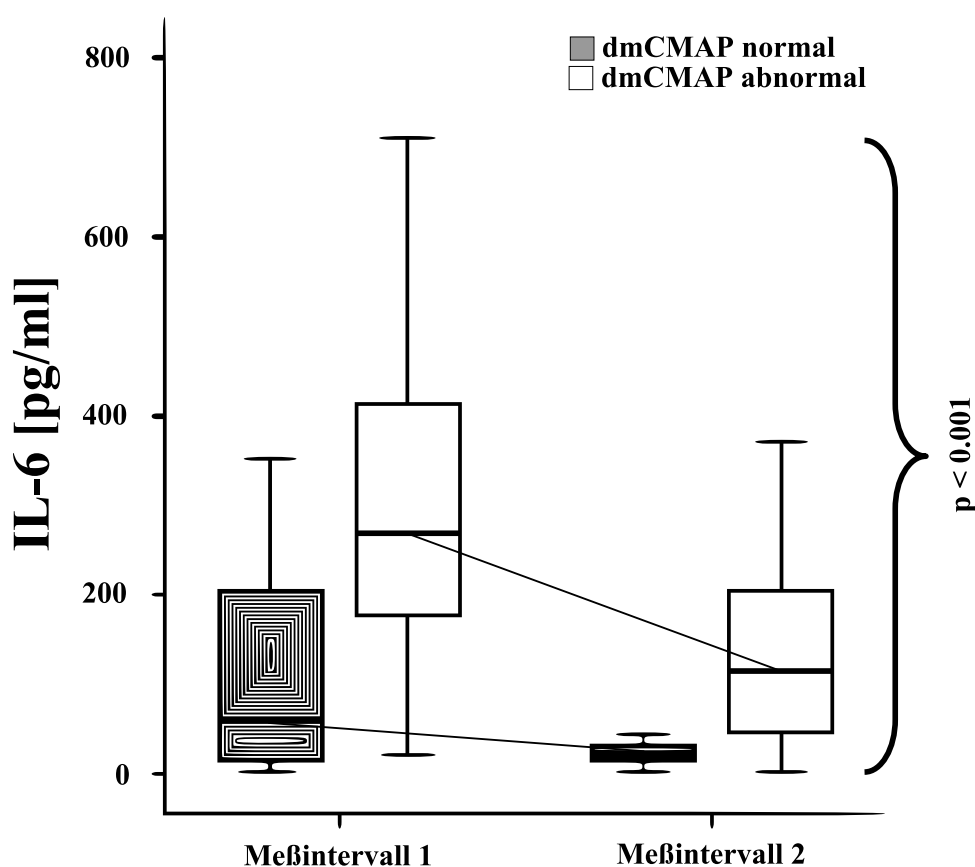


Abbildung 18: IL-6-Score und CIM: Die IL-6-Konzentration als Ausdruck der systemischen Inflammation war bei Patienten mit CIM signifikant höher als bei Patienten ohne CIM in der Frühphase einer systemischen Inflammation. Ein SOFA-Wert  $\geq 10$  und  $IL-6 \geq 230 \text{ pg/ml}$  deuten mit einer Sensitivität = 71,4 % und einer Spezifität = 93,3 % auf eine gestörte Muskelmembranerregbarkeit hin; dmCMAP normal ( $\geq 3 \text{ mV}$ ) und dmCMAP abnormal ( $< 3 \text{ mV}$ ) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

## Ergebnisse

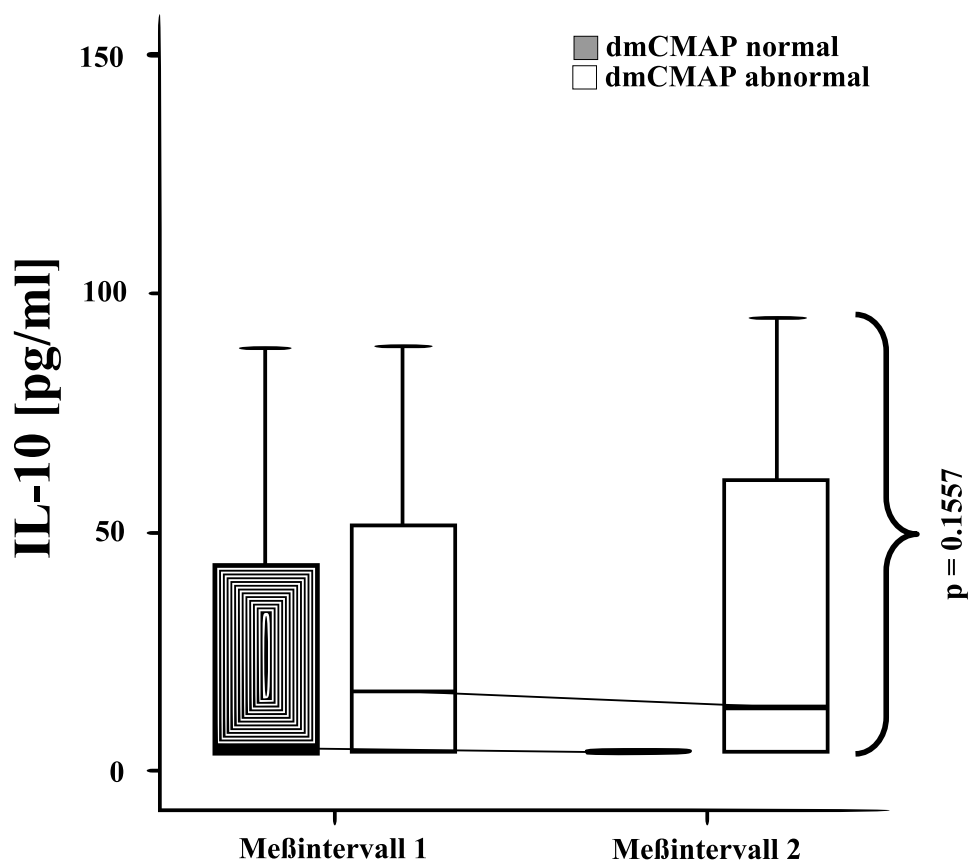


Abbildung 19: IL-10-Score und CIM: Die IL-10-Konzentration unterschied sich in den beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM. Siehe auch Abbildung 6.

### 3.11 IGF-1, IGFBP-1 und IGFBP-3

Die IGF-1 Konzentration war in beiden Gruppen an beiden Messzeitpunkten unterschiedlich ausgeprägt erniedrigt, jedoch bestand keine Signifikanz:

Messintervall 1: bei dmCMAP-abnormalen Patienten im Median 87,2 ng/ml (25 %-Perzentile 65,9 ng/ml / 75 %-Perzentile 119,5 ng/ml) gegen im Median 104,5 ng/ml (25 %-Perzentile 74,4 ng/ml / 75 %-Perzentile 136,9 ng/ml) bei dmCMAP-normalen Patienten;

Messintervall 2: bei dmCMAP-abnormalen im Median 76,1 ng/ml (25 %-Perzentile

## Ergebnisse

55,1 ng/ml / 75 %-Perzentile 119,5 ng/ml) gegen im Median 87,2 ng/ml (25 %-Perzentile 65,8 ng/ml / 75 %-Perzentile 122 ng/ml) bei dmCMAP-normalen Patienten. Auch bei IGFBP-3 Konzentration waren keine statistisch relevanten Unterschiede zu erkennen. Die IGFBP-1-Konzentrationen unterschieden sich hingegen in beiden Gruppen zu beiden Messintervallen signifikant und zeigten somit eine herabgesetzte Insulinsensitivität in der dmCMAP-abnormalen Gruppe.

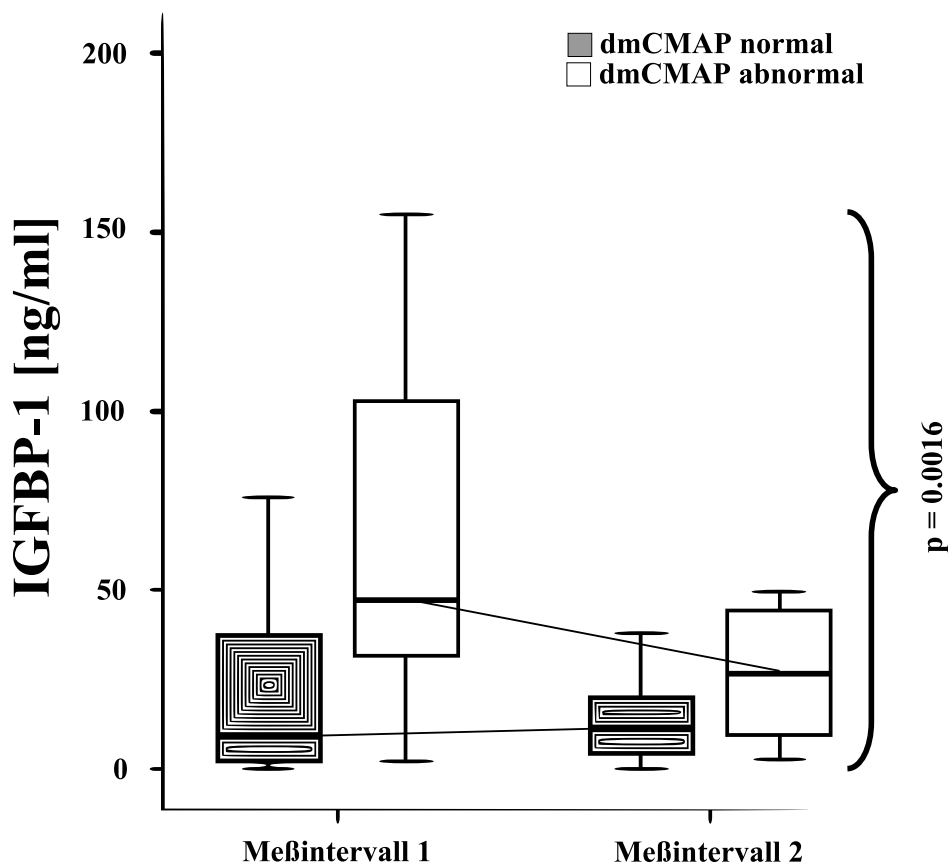


Abbildung 20: IGFBP-1-Konzentration und CIM: Die IGFBP-1-Konzentration unterschied sich in beiden Messintervallen hochsignifikant zwischen beiden Gruppen. Die erhöhten Werte in der dmCMAP-abnormalen Gruppe deuten auf eine erhöhte Insulinresistenz; dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM; IGFBP-1 Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1. Siehe auch Abbildung 6.



## Ergebnisse

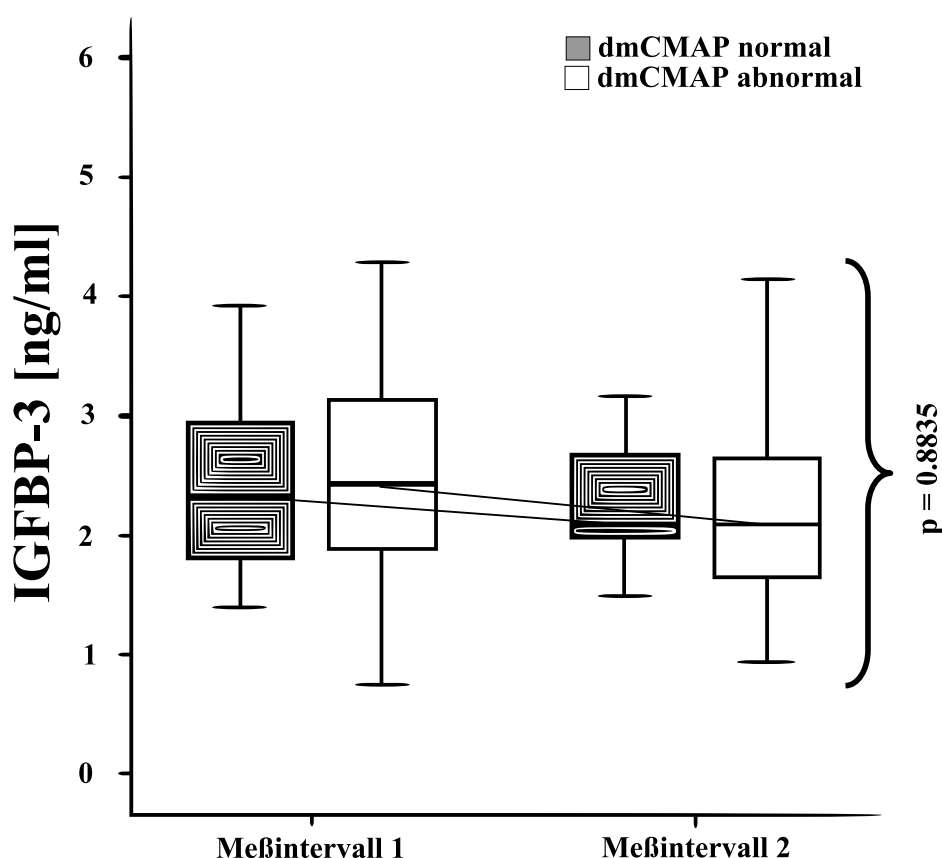


Abbildung 21: IGFBP-3-Konzentration und CIM: Die IGFBP-3-Konzentration unterschied sich in beiden Messintervallen zwischen beiden Gruppen nicht. dmCMAP normal ( $\geq 3$  mV) und dmCMAP abnormal ( $< 3$  mV) als Surrogatparameter für CIM; IGFBP-3: Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3. Siehe auch Abbildung 6.

### 3.12 Regressionsanalysen

In einer univariaten Regressionsanalyse nach Cox zeigte sich, dass zwischen der Entwicklung einer pathologischen Muskeleerregbarkeit und der Krankheitsschwere, der Organdysfunktion im Rahmen der Sepsis, Inflammation, Katecholaminbedarf, Sedierungsbedarf und stellvertretend für metabolische Störungen eine steigende Plasmaosmolarität und steigender Insulinresistenz ein Zusammenhang besteht. Adjunktive Hydrocortisontherapie in der Sepsis und die Verwendung von Aminoglykosiden und von Muskelrelaxantien konnten als Auslöser für eine gestörte Muskeleerregbarkeit nicht identifiziert werden. Für diese Berechnungen flossen in der dmCMAP-

## Ergebnisse

abnormalen Gruppe alle Werte bis zum ersten Auftreten einer reduzierten Muskelerregbarkeit ein, in der dmCMAP-normalen Gruppe wurden alle Werte bis zum Verlassen von der Intensivstation verwendet.

In der anschließenden multivariaten Regressionsanalyse nach Cox wurde mittels Rückwärtsselektion der IL-6-Plasmaspiegel als quantitativer Ausdruck der Inflammation als unabhängiger Risikofaktor für eine gestörte Muskelmembranaktivität identifiziert.

### 3.12.1 Univariate Regressionsanalyse

Für die Berechnung der univariaten Cox-Regressionsanalyse im Hinblick auf eine verminderte Erregbarkeit der Muskelmembranerregung wurden die SOFA- und SAPS-II-Scores als Ausdruck der Organdysfunktionen, die Inflammation in Form von CRP und IL-6, der Katecholamin- und Sedierungsbedarf sowie die Plasmaosmolalität und Insulinsensitivität als Ausdruck metabolischer Störungen miteinbezogen. Die täglich wiederholten Messungen wurden solange in die Berechnung miteinbezogen, bis eine Pathologie in der dmCMAP-Bestimmung zu sehen war. Als Ergebnis zeigte sich, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Applikation von Hydrocortison, nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien sowie Aminoglykosiden und dem Auftreten einer pathologischen dmCMAP-Messung gibt, zwischen den anderen genannten Parametern jedoch schon.

---

| Regression<br>nach Cox mit<br>zeitabhängiger<br>Kovariable | Hazard<br>Ratio<br><br>[HR] | 95 % -CI [HR] |       | p     |        |
|--|-----------------------------|---------------|-------|-------|--------|
|  |                             | LL            | UL    |       |        |
| Univariate<br>Analyse                                      | SOFA-Score                  | 1.196         | 1.080 | 1.324 | 0.0006 |

---

## Ergebnisse

|  |       |       |       |        |
|--|-------|-------|-------|--------|
| SAPS-II                                  | 1.036 | 1.011 | 1.062 | 0.0050 |
| Noradrenalin                             | 1.009 | 1.004 | 1.014 | 0.0002 |
| Dobutamin                                | 1.001 | 1.000 | 1.001 | 0.0001 |
| Midazolam                                | 1.000 | 1.000 | 1.001 | 0.0615 |
| Fentanyl                                 | 1.015 | 1.000 | 1.029 | 0.0434 |
| Hydrocortison<br>im septischen<br>Schock | 1.001 | 0.999 | 1.002 | 0.3347 |
| Cis-Atracurium                           | 1.04  | 0.98  | 1.11  | 0.17   |
| Tobramycin                               | 0.99  | 0.98  | 1.00  | 0.39   |
| Osmolarität                              | 1.029 | 1.009 | 1.049 | 0.0034 |
| IGFPB-1                                  | 1.012 | 1.004 | 1.020 | 0.0022 |
| C-reaktives Pro-<br>tein                 | 1.091 | 1.033 | 1.152 | 0.0018 |
| IL-6                                     | 1.006 | 1.003 | 1.010 | 0.0001 |

Tabelle 6: Potentielle Risikofaktoren, die zu einer pathologischen Erregbarkeit der Muskelmembran führen können.

Mittels Cox-Hazard-Funktion wurde eine univariate Faktorenanalyse erstellt. Die zeitabhängigen Kovariablen für die Auslöser waren diejenigen, von denen vermutet wurde, dass sie eine pathologische Erregbarkeit der Muskelmembran (als abhängige Variable) verursachen. Die Messung der täglich zu erhebenden Parameter (tägliche kumulative Dosen, Plasmalevel oder Scoringsysteme) wurden für diese Berechnung solange miteinbezogen, bis sich in der dmCMAP-Messung eine pathologische Er-

## Ergebnisse

regbarkeit der Muskelmembran zeigte. SAPS-II = simplified acute physiology score, SOFA = sequential organ failure assessment score, IGFBP-1 = insulin-like growth factor-binding protein 1, IL-6 = Interleukin-6, CRP = C-reaktives Protein, (HR) Hazard Ratio; LL = unteres Limit; UL = oberes Limit, 95 %-CI [HR]: 95 %-Konfidenzintervall, p-Werte für jede Variable.

### 3.12.2 Multivariate Cox-Analyse

In der Rückwärtsselektion der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden Multiorganversagen in Form des SOFA-Scores, die Applikation von Hydrocortison, IGFBP-1 als Indikator für den Glucosestoffwechsel, die Osmolarität als Indikator für die Plasmahomöostase, Fentanyl als Indikator für Analgosedierung, der Katecholaminbedarf und IL-6 als Inflammationsmarker miteinbezogen. Im Ergebnis zeigt sich, dass IL-6 aus dieser Liste der einzige, unabhängige Marker für eine gestörte Muskelmembranaktivität ist.

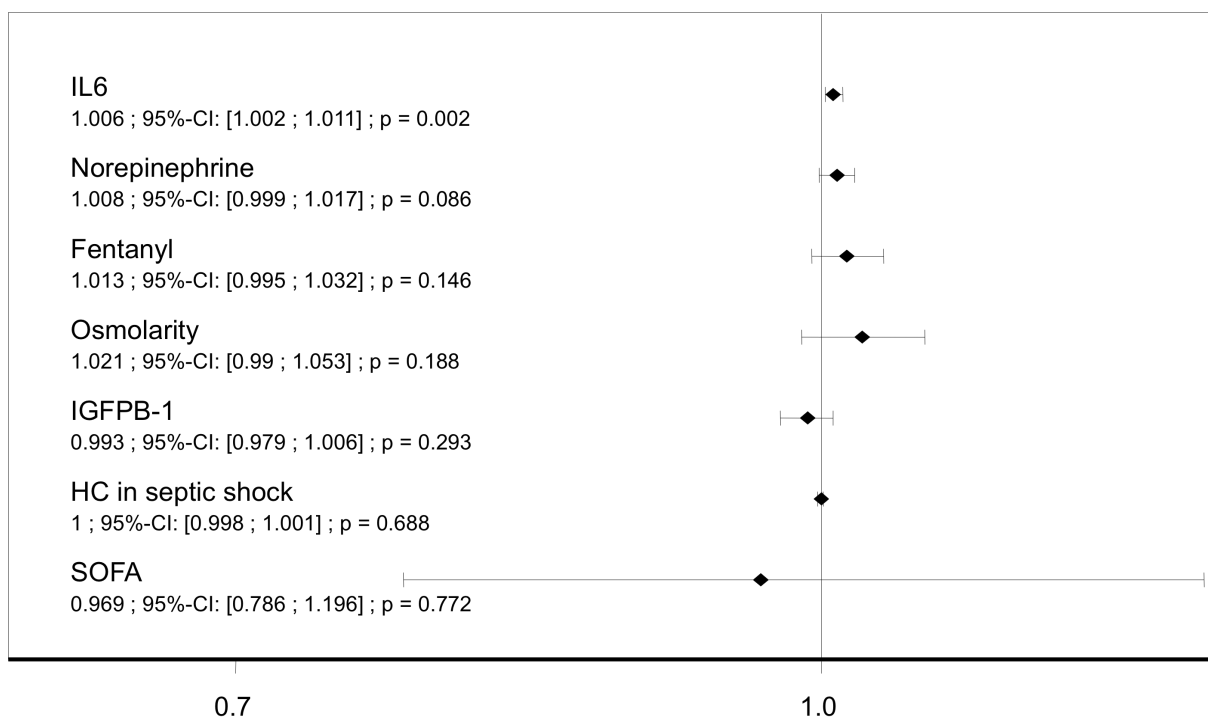


Abbildung 22: Multivariate Regressionsanalyse nach Cox mit Hazard Ratio. Darstellung der zeitabhängigen, potentiellen Risikofaktoren (Kovariablen) für eine verminderte Muskelmembranerregbarkeit (abhängige Variable); HC: hydrocortisone.

## Ergebnisse

### 3.12.3 Prädiktion der gestörten Muskelmembranaktivität mittels ROC-Curves

#### Analysen

In der weiteren Analyse der IL-6-Plasmaspiegel zeigt sich, dass bei einem Cut-off-Wert von 230pg/ml und höher mit einer Sensitivität von 71,4 % und einer Spezifität von 93,3 % eine gestörte Muskelmembranaktivität zu erwarten ist. Des Weiteren zeigte die Analyse der SOFA-Scores am Tag 4 (Cut-off von 10) nach Aufnahme auf eine Intensivstation die höchste Sensitivität mit 65 % und einer Spezifität von 93,8 % für eine pathologische Membranaktivität.

Unter Verwendung der „believe-the-positive“-Regel konnte mittels einer kombinierten Kreuztabelle für beide Parameter Folgendes ermittelt werden: Wenn Patienten am vierten Tag nach Aufnahme auf eine Intensivstation einen SOFA-Score  $\geq 10$  haben und die IL-6-Plasmakonzentration  $\geq 230$  pg/ml ist, dann hat der Patient mit einer Spezifität von 86,7 % und einer Sensitivität von 85,7 % das Risiko, eine gestörte, muskuläre Erregbarkeit im Sinne einer ICUAP zu entwickeln.

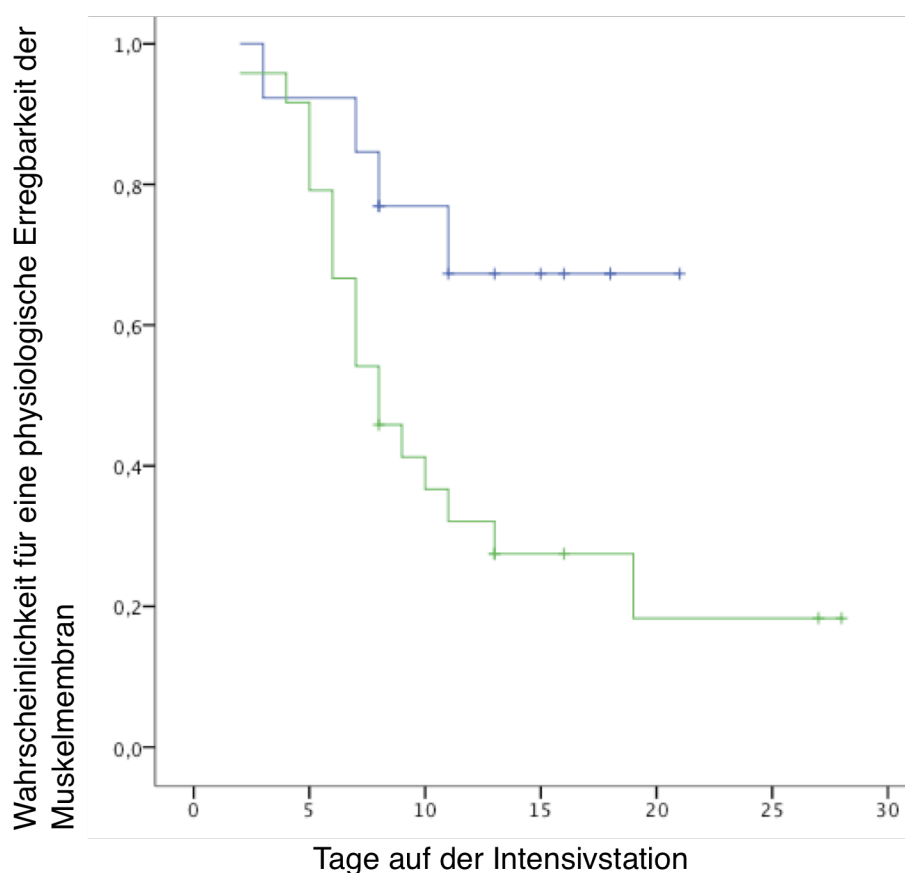


Abbildung 23: Risiko für die Entwicklung einer CIM unter Verwendung des SOFA-

## Ergebnisse

Scores und der IL-6-Konzentration. Einschlusskriterien für die Patienten waren Beatmung sowie ein SAPS-II  $> 20$  an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Unter Verwendung der „believe-the-positive“-Regel zeigte sich, dass am Tag 4 nach Aufnahme auf eine Intensivstation bei einem SOFA-Score  $\geq 10$  und einer IL-6-Konzentration  $\geq 230$  pg/ml mit einer Spezifität von 86,7 % und einer Sensitivität von 85,7 % bereits eine CIM bestand. Die grüne Linie zeigt den Verlauf der Patienten an, deren SOFA  $\geq 10$  und/oder die IL-6-Konzentration  $\geq 230$  pg/ml gewesen ist, die blaue Linie den Verlauf der Patienten, deren SOFA  $< 10$  und/oder die IL-6-Konzentration  $< 230$  pg/ml gewesen ist.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einführung

Diese Arbeit in der Subpopulation einer prospektiven Beobachtungsstudie (52) beschäftigte sich mit der Identifizierung der Risikofaktoren pathologischer dmCMAP-Messungen, die als elektrophysiologisches Korrelat für eine CIM stehen. Als wesentliches Ergebnis wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der fehlenden muskulären Erregbarkeit und der Schwere der Erkrankung, repräsentiert durch den SOFA-Score sowie dem IL-6-Plasmaspiegel als Marker der Inflammation festgestellt.

In der statistischen Analyse stellen sich in der univariaten Cox-Regression die Krankheitsschwere, der IL-6-Plasma-Spiegel, die hämodynamische Instabilität, die herabgesetzte Insulinresistenz und eine gestörte Plasmaosmolarität als Risikofaktoren heraus. In der multivariaten Cox-Regression zeigt sich jedoch der IL-6-Spiegel als einziger, unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CIM.

Die bisher diskutierten Risikofaktoren für CIP und CIM basieren auf Studien, deren Daten zum Zeitpunkt der intensivmedizinischen Aufnahme oder aber erst nachdem die Patienten wieder motorisch beurteilbar waren, erhoben wurden. Problematisch ist hierbei, dass der genaue zeitliche Beginn der ICUAP und die damit verbundenen Risikofaktoren auf diese Weise nicht sicher erfasst werden konnten.

Die Messung des Muskelsummenaktionspotentials mittels Muskelstimulation erlaubt hingegen, den Beginn einer relevanten Muskelschwäche zu determinieren, auch wenn der Patient noch analgosediert ist, und kann somit ein guter prädiktiver Marker bis zur Adäquatheit der Vigilanz des Patienten sein (52). Somit ist die direkte Muskelstimulation ein gutes methodisches Hilfsmittel, um aus klinischen Daten potentielle Risikofaktoren bei Einsetzen der Muskelschwäche zu identifizieren.

In der aktuellen Literatur werden folgende Risikofaktoren für die Entstehung einer ICUAP diskutiert:

- Hyperglykämie,
- Hyperosmolarität
- Kortikosteroide,

## Diskussion

- nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien,
- Aminoglykoside,
- SIRS/Sepsis/septischer Schock,
- Multiorganversagen,
- relevant erhöhter APACHE III-Score,
- Elektrolytstörungen,
- Unter- und Mangelernährung.

### **4.2 Epidemiologie**

Die vorgelegte Studie weist eine Häufigkeit für die CIM von 55 % als Komplikation einer Sepsis auf.

Bezüglich der Geschlechterverteilung konnten keine Unterschiede festgestellt werden, was sich mit der überwiegenden Anzahl der dazu vorhandenen Literaturstellen (130; 47; 7) deckt. Lediglich De Jonghe hat 2002 (42) das weibliche Geschlecht als Risikofaktor identifiziert, was, wie er selbst in diesem Artikel bemerkt hat, sehr überraschend ist. Ein Erklärungsversuch besteht für ihn in der vielleicht geschlechtsspezifischen Metabolisierungsleistung. In Anbetracht der vielen Studien, in denen das Auftreten einer CIM/CIP geschlechtsunabhängig auftritt, erscheint es als unwahrscheinlich, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor darstellt.

### **4.3 Hyperglykämie**

Einige Studien (49; 107; 132) sehen eine enge Verbindung zwischen der Blutzuckerkonzentration und einer ICUAP. Die schädigende Wirkung der Glucose soll auf einem erhöhten intrazellulären Glucosefluss und auf einem erhöhten intrazellulären mitochondrialen, oxidativen Stress beruhen. Gegen diese Hypothese könnte sprechen, dass die Glucoseaufnahme in Nervenzellen selbst bei einer Hyperglykämie aufgrund fehlender zusätzlicher Glucosekanäle inadäquat sein kann, nicht jedoch bei Muskelzellen, da diese über weitere adäquate Mechanismen der Glucosekontrolle verfügen. In den letzten Jahren hat sich jedoch die These etabliert, dass auch nur kurz andauernde Hyperglykämien einen metabolisch induzierten, irreversiblen Mitochondrienschaden im Sinne von oxidativem Stress auslösen, was dann Muskeln und



## Diskussion

Nerven schädigen kann. Eine Entität dafür könnte dann eine ICUAP sein (133).

In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutzuckerkonzentration in beiden Gruppen gefunden werden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte im Blutzuckermanagement liegen, nach dem alle Patienten auf eine Konzentration  $< 150$  mg/dl eingestellt wurden. Somit erscheinen Hyperglykämien  $< 150$  mg/dl aus unserer Sicht als Risikofaktor unwahrscheinlich. Es konnte in der pathologischen dmCMAP Gruppe ein signifikant erhöhter Spiegel IGFBP-1 gefunden werden. Angelehnt an andere Arbeiten (134-136) haben wir IGFBP-1 als Surrogatparameter für eine reduzierte Insulinsensitivität gewertet. Erstmals konnten wir auf diese Weise zeigen, dass eine reduzierte Insulinsensitivität im frühen Stadium einer kritischen Erkrankung eng mit der Entwicklung einer pathologischen Muskelmembranaktivität verbunden ist.

### **4.4 Osmolarität**

Zusammen mit einer Hyperglykämie tritt häufig eine Hyperosmolarität auf. Die Studienlage ist hier sehr widersprüchlich. Eine Arbeit sieht keinen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Hyperosmolarität und CIP (59). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam bereits fünf Jahre zuvor die Arbeitsgruppe von Witt, die keinen Zusammenhang zwischen Serumosmolarität und CIP herstellen konnte, obwohl elektrophysiologische Untersuchungen von dieser Arbeitsgruppe durchgeführt wurden (40). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass innerhalb der ersten Tage einer kritischen Erkrankung die Patienten mit einer CIM eine signifikant erhöhte Serumosmolarität aufwiesen. Hyperosmolarität gilt als eng mit der Krankheitsschwere verknüpft (137) und wurde schon in anderen Arbeiten als Auslöser einer ICUAP diskutiert (30; 139; ). Es wurde jedoch in diesen Studien keine Differenzierung zwischen einer CIP und CIM vorgenommen. Unsere Daten weisen darauf hin, dass eine Hyperosmolarität direkt auf den Muskel schädlich einwirkt. Dafür spricht auch, dass die Hyperosmolarität in-vitro eine osmotisch induzierte Stressreaktion der Insulinsensitivität auslöst (140).

### **4.5 Interleukin 6 (IL-6)**

Der gemeinsame Nenner der pathologischen Veränderungen der Insulinsensitivität

## Diskussion

und der Plasmaosmolarität in unserer Studie ist die systemische Inflammation, deren Schwere wiederum mit der IL-6-Konzentration korreliert (141). In der Literatur werden häufig systemische Inflammation und septisches Organversagen als Auslöser für ICUAP diskutiert (12; 42; 43; 142; 143). Unsere Daten können diese Vermutung bestätigen. Des Weiteren scheint IL-6 auch bei nicht kritisch erkrankten, älteren Patienten eine zentrale Rolle in der Reduktion der Muskelkraft zu spielen (144; 145), was sich bereits zehn Jahre zuvor im Tierversuch mit Ratten andeutet hat: Bei den Tieren wurde mittels Toxin eine Sepsis induziert, worauf sich in den Messungen zeigte, dass IL-6 eine Muskelschwäche auslöste (146) und die Kontraktilität des Zwerchfells herabsetzte (147; 148). IL-6 beeinflusst demnach den Abbau von Muskelproteinen (86), indem die intrazelluläre Growth-Factor-Signalkaskade blockiert wird (135; 149). Es liegt nun nahe zu behaupten, dass IL-6 ein entscheidender Mediator in der Vermittlung einer ICUAP ist; allerdings kann nur anhand weiterer Studien geklärt werden, ob der Einfluss direkt oder indirekt durch die Induktion weiterer Signalkaskaden besteht. Anhand unserer Daten dürfen wir die Hypothese aufstellen, dass eine gestörte Growth-Factor-Signalkaskade bei Inflammation die Bildung einer CIM fördert.

Die Growth-Factor-Signalkaskade ist erheblich für die Glucoseaufnahme und Proteinsynthese der Zelle verantwortlich, vermittelt durch IGF-1, dessen Downregulation in der Sepsis und bei systemischer Inflammation bereits gezeigt worden ist (135; 150). Bei systemischer Inflammation findet eine Hochregulation von IGFBP-1 statt, das wiederum IGF-1 bindet und es somit inaktiviert, was die erniedrigten Blutkonzentrationen und somit die geringe Wirksamkeit von IGF-1 erklärt (151-153).

### **4.6 Kortikosteroide**

Die Bedeutung von Kortikosteroiden in der Pathogenese einer ICUAP wird kontrovers diskutiert; einige Studien haben ihren Effekt auf ICUAP ganz infrage gestellt (43; 49; 66; 106; 154), andere hingegen sehen durchaus einen Zusammenhang zwischen ICUAP und Kortikosteroiden (42; 51; 71; 111). Wichtig ist bei allen Überlegungen zu diesem Risikofaktor die Unterteilung in low-dose und in high-dose Cortisongaben (42).

Es ist bekannt, dass die Verabreichung hoher Dosen Steroide, wie es z. B. bei Pati-

## Diskussion

enten mit schwerer obstruktiver Lungenerkrankung der Fall ist, eine steroidinduzierte Myopathie nach sich ziehen kann (5; 155). Ursächlich hierfür ist ein Verlust der dicken Myosinfilamente in den Skelettmuskelfasern (156), was durch eine verstärkte steroidinduzierte Expression der Atrophy-Gene, z. B. Atrogin-1, und ein beschleunigtes Ubiquitin-Proteasom-System bedingt ist.

In einem Tiermodell für Sepsis wurden Veränderungen am Muskel verhindert, indem RU38486 appliziert wurde, ein Antagonist für muskuläre Kortikoidrezeptoren. Dies ließe vermuten, dass Muskelveränderungen in der Sepsis auf endogene Kortikosteroide zurückzuführen sind (91). Andere Experimente zeigen, dass steroidinduzierte Muskelveränderungen sich verstärkt ausbilden, wenn zusätzlich eine Denervation vom Rückenmark stattgefunden hat. Dies legt die Vermutung nahe, dass die axonale Komponente einer ICUAP oder eine chemische Denervation, wie sie z. B. nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien nachgesagt wird, ein gesteigertes Aufnahmepotential für Glukokortikoide hat (112-114).

Die bisherigen klinischen Studien (42; 51; 71; 111), die für eine Beteiligung der Kortikosteroide sprechen, weisen im Studiendesign zwei Punkte auf, die als problematisch einzustufen sind: Zum einen wurde in keiner dieser Studien die Blutzuckerkonzentration gemessen. Dies ist insofern kritisch zu sehen, als dass Kortikosteroide zwar einen indirekten Anstieg der Blutzuckerkonzentration bewirken können, eine engmaschige intensivierete Glucosekontrolle jedoch in einer multivariaten Analyse einen protektiven Effekt bezüglich der Muskelschwäche aufgewiesen hat ((49) und Kapitel 4.3). Darüber hinaus fand die Diagnostik in den dafür sprechenden Studien nur klinisch statt, elektrophysiologische Diagnostik wurde allein in der dagegen sprechenden Untersuchung durchgeführt. Zwar ist die klinische Untersuchung sensitiv auf Störungen auf axonaler und neuromuskulärer Ebene und kann somit gegebenenfalls Einflüsse von Kortikosteroiden auf diese Systeme anzeigen, jedoch erlaubt sie nicht die Diagnosestellung einer ICUAP.

In den Guidelines der Surviving Sepsis Campaign wird die Gefahr der Entstehung einer CIM zwar als möglich angesehen (71), konnte aber bisher nie nachgewiesen werden. Unsere Studie zeigt nun erstmalig, dass low-dose Cortisongaben keine verminderte Membranerregbarkeit nach sich ziehen, was die Vermutung unterstützt, dass die Entstehung einer CIM dosisabhängig ist. Die vorherigen Publikationen unserer Arbeitsgruppe haben diesen Verdacht bereits nahegelegt (28; 167). In der ak-

## Diskussion

tuellen Literatur zum Thema low-dose Hydrocortisone und Muskelschwäche weisen die Daten auf neutrale bis positive Effekte der Steroide hin. Geringe Dosen von Steroiden verlängern nicht die Beatmungszeit (158), sondern verkürzen sie sogar bei Patienten mit Nebenrindenniereninsuffizienz (158). Im Rahmen einer akuten pulmonalen Inflammation verkürzen Steroide die Beatmungsdauer und sorgen für eine signifikant frühere Spontanatmung (159; 160). Passend zu diesen Daten zeigt eine aktuelle Studie an beatmeten Ratten, dass durch Steroide ihr Zwerchfell geschützt wird. Dies wird auf eine Antagonisierung der Protein zerstörenden Wirkung des Calpains, auf eine reduzierte Atrophie der Typ-II-Fasern und auf eine erhöhte Expression der Myogeninproteins zurückgeführt (161).

Die Kombination von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien und Steroiden hingegen scheint die schädigende Wirkung von Relaxantien noch zu verstärken (104-106).

### **4.7 Muskelrelaxantien**

Muskelrelaxantien verlieren in der modernen Intensivmedizin zunehmend an Bedeutung, da es immer weniger Indikationen für relaxierte Patienten in diesem Bereich gibt. War früher eine suffiziente Adaptation des analgosedierten Patienten an den Intensivrespirator notwendig, da die vorhandene Ventiltechnik eine suffiziente Spontanatmung nicht ermöglichte, kann heute bei sehr guter Technik darauf verzichtet werden; untermauert wird dies durch die hohe Bedeutung der Spontanatmung zur Pneumonieprophylaxe und zur Verhinderung basaler Atelektasen. Indikationen finden sich heute zur Relaxierung nur noch wenige: temporär für Lagerungsmaßnahmen, bestimmte Interventionen, wie z. B. Bronchoskopie, oder zur Intubation und kontinuierlich bei Patienten zur therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand, sofern das Muskelzittern nicht anderweitig kontrollierbar ist. Formal muss noch zwischen depolarisierenden und nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien unterschieden werden, jedoch wird Succinylcholin als einziges in der Klinik zugelassenes depolarisierendes Muskelrelaxans nur zur Intubation wegen seiner kurzen Halbwertszeit verwendet; des Weiteren muss hier die Kontraindikation lang liegender Patienten bzw. septischer Patienten beachtet werden; es gibt allerdings keine Studien, die depolarisierende Muskelrelaxantien versus nichtdepolarisierende im Zusammenhang mit ICUAP untersucht haben. Aufgrund der geringen Verbreitung von Suc-

## Diskussion

cinylcholin erscheint dies bei klinischen Studien nicht wegweisend, im experimentellen Setting hingegen könnten Untersuchungen denkbar sein, um das pathophysiologische Verständnis zu vertiefen.

Die Studienlage über die Beteiligung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien bei Ausbildung einer ICUAP ist sehr widersprüchlich und es zeichnet sich noch kein klarer Trend ab.

Als unerwünschte Nebenwirkung von Muskelrelaxantien wird häufig die Ausbildung einer ICUAP angegeben. Der Pathomechanismus soll zum einen eine verlängerte Wirkung der applizierten Muskelrelaxantien sein, bedingt durch hepatische Abbaustörungen bzw. durch Medikamenteninteraktionen, zum anderen durch eine Verstärkung akuter Störungen des Motoneurons im Rahmen des Gesamtkrankheitsgeschehens (162-164). Dementsprechend identifizierten Garnacho-Montero (30) und Hermans (49) nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien als Risikofaktoren für eine CIP-CIM. Wir konnten in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen nichtdepolarisierenden Relaxantien und der Ausbildung einer CIM erkennen, was sich mit den Ergebnissen anderer Autoren deckt (32; 42; 48). Einschränkend muss aber gesagt werden, dass insgesamt nur geringe Mengen an Muskelrelaxantien in beiden Studiengruppen appliziert worden sind.

### **4.8 Aminoglykoside**

Aminoglykoside sind ein wesentlicher Bestandteil in der kombinierten Antibiotikatherapie mit Beta-Laktamantibiotika bei der Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen im Rahmen der Sepsis. Der Verdacht, eine CIM auslösen zu können, leitet sich aus einer der unerwünschten Wirkungen von Aminoglykosiden ab: Aminoglykoside hemmen die Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte, was klinisch durch eine Beeinträchtigung oder Lähmung der peripheren Atemmuskulatur in Erscheinung treten kann. Dies kann passieren, wenn Aminoglykoside in hoher Konzentration rasch appliziert werden oder in Kombination mit Anästhetika und Muskelrelaxantien verwendet werden, die Patienten an Myasthenia gravis leiden oder es zu einer Störung der Calciumhomöostase bei gleichzeitiger Transfusion von Citratblut kommt. Die Bedeutung der gehemmten Acetylcholinfreisetzung konnte bisher noch nicht suffizient in der Literatur geklärt werden. Es gibt Studien, die diesen Zusam-

## Diskussion

menhang nahelegen (45; 46), andere (40) hingegen können keine Kausalkette hierfür herstellen. Auch in unserer Studie konnte keine Verbindung zwischen Aminoglykosiden und einer CIM gesehen werden.

### **4.9 Katecholaminbedarf und Hämodynamik**

Von einigen Autoren werden Katecholamine als erheblicher Risikofaktor für eine CIP angesehen (165); dieser Verdacht wird allerdings auf das Studienkollektiv der offenen Herzchirurgie eingeschränkt. Sie stützen ihre These auf eine gestörte Mikrozirkulation bei der Applikation erhöhter Mengen von Katecholaminen, was sich in Funktionsstörungen des peripheren Nervensystems und somit einer CIP äußern kann. Makroskopisch ist dieser Mechanismus bei einer gestörten Perfusion des Splanchnikusgebietes bekannt, was zu Darmischämien führen kann. Aber gerade im Beginn eines septischen Geschehens kann es auch im Rahmen des Pathomechanismus der Sepsis, also der Zytokinkaskaden, an sich zu Mikrozirkulationsstörungen kommen, was sich besonders schnell im häufigen Nierenversagen bei diesen Patienten zeigt. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Zytokinkaskade, wie es eben unser nachgewiesenes Interleukin-6 als isolierter Risikofaktor zu bewirken scheint, die ICUAP auslöst und ein erhöhter Katecholaminbedarf nur ein klinischer Ausdruck für die gestörte Hämodynamik ist. Katecholamine konnten als unabhängiger Risikofaktor in unserer Studie dementsprechend nicht identifiziert werden.

### **4.10 Prädiktion durch Scores**

Im klinischen Alltag beginnen zwar elektrophysiologische Untersuchungen bei Verdacht auf eine ICUAP Einzug zu halten, jedoch kann die Verdachtsdiagnose oftmals erst bei fortgeschrittenem Versagen des Beatmungsweinings gestellt werden. Für das frühzeitige Stellen der Verdachtsdiagnose ICUAP wurde von de Letter der APACHE-III-Score evaluiert (43), jedoch muss hier angemerkt werden, dass zum einen der APACHE-III-Score wegen seiner Kostenintensivität keine große Verbreitung auf Intensivstationen hat, zum anderen in dieser Studie (43) der Schwerpunkt nicht auf die Muskelpathologie gesetzt wurde. In regelmäßiger Benutzung und ohne Kostenfaktor ist der auf vielen Intensivstationen verbreitete SOFA-Score hingegen etabliert, der für den Verlauf eines Organversagens in der Sepsis validiert ist (124).

## Diskussion

Mit diesem Hintergrund und wegen des hohen prädiktiven Wertes der dmCMAP-Messungen zur Entwicklung einer ICUAP konnten wir mittels einer ROC-Kurve ab einem SOFA-Wert  $\geq 10$  ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer ICUAP ermitteln; die Sensitivität hierbei liegt bei 65 %, die Spezifität bei 93,8 %. Verwendet man dieses Verfahren bei der IL-6-Konzentration, so ist ab einer Konzentration IL-6  $\geq 230$  pg/ml mit einer Sensitivität = 71,4 % und einer Spezifität = 93,3 % mit einer gestörten Muskelmembranerregbarkeit zu rechnen. Unter Verwendung der „believe-the-positive“-Regel ab Tag 4 eines Intensivaufenthalts konnten wir bei einer Kombination beider Verfahren eine Sensitivität = 85,7 % und Spezifität = 86,7 % für das Risiko ermitteln, eine ICUAP entwickeln. Deswegen empfehlen wir bei ab einem SOFA-Wert  $\geq 10$  und/oder IL-6-Konzentration  $\geq 230$  pg/ml am Tag 4 nach der Intensivaufnahme, eine direkte Muskelstimulation durchzuführen, da dieser Patient ein Risiko von 86,7 % hat, im Verlauf der Liegedauer eine ICUAP zu entwickeln.

### **4.11 Zusammenfassung der Diskussion**

Bisher war die Bestimmung der Risikofaktoren in der Frühphase nicht praktikabel umsetzbar gewesen, da aufgrund fehlender, verhältnismäßig einfacher Messmöglichkeiten die Frühphase der ICUAP zeitlich nicht eingrenzbar gewesen war; dies hat sich mit Einführung der direkten Muskelstimulation geändert hat. In unserer Untersuchung stellte sich die systemische Inflammation als einziger unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CIM heraus, in der multivariaten Analyse konnten noch Analgesie- und Sedierungsbedarf als zusätzliche, unabhängige Faktoren identifiziert werden. Unter Berücksichtigung des bisherigen, bekannten Wissens zur Pathophysiologie der ICUAP scheint die systemische Inflammation eine Missregulation der intrazellulären Growth-factor vermittelten Signalkaskade zu bewirken und somit eine ICUAP auszulösen.

Die adjunktive low-dose Hydrocortisontherapie während eines septischen Schocks scheint nicht mit einer ICUAP zu korrelieren.

### **4.12 Ausblick**

Die vorgelegten Ergebnisse erlauben nun bereits in der Frühphase eines septischen Geschehens die objektive Indikationsstellung zur invasiven Messung der Muskel-

## Diskussion

und peripheren Nervenaktivität, sofern der SOFA-Score  $\geq 10$  und/oder die IL-6-Konzentration  $\geq 230$  pg/ml beträgt. Dies sollte um so mehr durchgeführt werden, wenn der Patient wegen eingeschränkter Bewusstseinslage eine klinische Beurteilung der motorischen Leistungsfähigkeit nicht zulässt. Diese Information hat dem aktuellen Stand der Forschung nach zwar bisher noch keine Konsequenz in der evidenzbasierten Medizin, aber der an sich schon hohe Stellenwert der Physiotherapie rückt in den Vordergrund (166); für das behandelnde Team ist zusätzlich deutlich, dass bei den betroffenen Patienten ein erschwertes Krankheitsbild vorliegt und mit einem komplexen Weaning sowie mit einem protrahierten Aufenthalt auf der Intensivstation zu rechnen ist.

Eine suffiziente Risikoreduzierung ist aktuell nicht möglich, da die Pathomechanismen noch nicht im Sinne einer Intervention entscheidend verstanden sind, sodass auf diesem Gebiet weitere Forschungsanstrengungen notwendig sind.



## **5 Zusammenfassung**

### **5.1 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit**

Die Critical-Illness-Myopathy ist eine schwere Komplikation im Sinne eines Organversagens im Rahmen eines schweren, septischen Geschehens auf einer Intensivstation. Klinisch äußert sie sich mit relevanten Muskelparesen bei nicht erregbaren Muskelmembranen, was bei der täglichen Patientenbetreuung u. a. eine verlängerte Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation sowie ein deutlich prolongiertes Beatmungswaning nach sich zieht. Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung bisher vermuteter und gegebenenfalls die Identifikation neuer Risikofaktoren.

### **5.2 Methodik**

Wir führten eine prospektive Studie zur Erfassung potentieller Risikofaktoren für eine ICUAP unter Berücksichtigung elektrophysiologischer Verlaufsmessungen durch. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn innerhalb der ersten Woche nach Intensivzuweisung an drei aufeinanderfolgenden Tagen der SAPS II  $\geq 20$  war. Die Untersuchung der prädisponierenden Risikofaktoren wurde in einer multivariaten Analyse bis zum Auftreten einer verminderten Muskelmembranerregbarkeit beziehungsweise in der Kontrollgruppe bis zur Entlassung von der Intensivstation durchgeführt.

### **5.3 Ergebnisse**

22 von 40 Patienten entwickelten eine verminderte Muskelmembranerregbarkeit bei Messung der Muskelgruppenaktionspotentiale nach direkter Muskelstimulation (dmCMAP) innerhalb von sieben Tagen (5/9,25). Folgende Faktoren stellten sich als Risikofaktoren heraus: Inflammation, Schwere der Erkrankung, Katecholamin- und Sedierungsbedarf, fortschreitende Insulinresistenz. Low-dose Hydrocortison beim septischen Schock, Aminoglykoside und Muskelrelaxantien konnten nicht als Risikofaktoren identifiziert werden. Eine rückwärtige, multivariate Cox-Analyse ergab, dass IL-6 ein unabhängiger Risikofaktor für eine verminderte Muskelmembranerregbarkeit

## Zusammenfassung

ist (HR 1,006, 95%-CI (1,002-1,011),  $p = 0,002$ ).

### **5.4 Schlussfolgerungen**

Der einzige, unabhängige Risikofaktor für die Entwicklung einer CIM in der Frühphase einer kritischen Erkrankung ist die systemische Inflammation. Vermutlich kommt es durch systemische Inflammation zur Störung der intrazellulären Growth-factor vermittelten Signalkaskade, was die Entwicklung einer CIM fördert. Des Weiteren erlauben unsere Ergebnisse, die Empfehlung auszusprechen, ab einem SOFA-Score  $\geq 10$  und einer IL-6  $\geq 230$  pg/ml, eine elektrophysiologische Untersuchung mit der Frage nach ICUAP durchführen zu lassen.

## Anhang

### 6 Anhang

#### 6.1 Scores

Tabelle 7: Berechnung des SOFA-Scores

| Sofa-Score  | 0              | 1                      | 2                                | 3  | 4   |
|---|----------------|------------------------|----------------------------------|--|---|
| <b>Lunge</b><br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]                   | > 400          | ≤ 400                  | ≤ 300                            | Beatmet<br>≤ 200   | Beatmet<br>≤ 100  |
| <b>Gerinnung</b><br>Thrombozyten •10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>          | > 150          | ≤ 150                  | ≤ 100                            | ≤ 50   | ≤ 20  |
| <b>Leber</b><br>Bilirubin [mg/dl]<br>[μmol/l]                               | < 1,2<br>< 20  | 1,2 - 1,9<br>20 - 32   | 2,0 - 5,9<br>33 - 101            | 6,0 - 11,9<br>102 - 204  | > 12,0<br>> 204   |
| <b>Herz-Kreislauf</b><br>Hypotension<br>(Katecholamine > 1 h,<br>μg/kg/min) | Keine          | MAP < 70               | Dopamin ≤ 5<br>oder<br>Dobutamin | Dopamin > 5<br>oder Adrenalin ≤ 0,1<br>oder Noradrenalin ≤ 0,1 | Dopamin > 15<br>oder Adrenalin > 0,1<br>oder Noradrenalin > 0,1 |
| <b>ZNS</b><br>GCS   | 15             | 13 - 14                | 10 - 12                          | 9-6  | < 6   |
| <b>Niere</b><br>Kreatinin [mg/dl]<br>[μmol/l]<br>oder Urinmenge pro Tag     | < 1,2<br>< 110 | 1,2 - 1,9<br>110 - 170 | 2,0 - 3,4<br>171 - 299           | 3,5 - 4,9<br>300 - 400<br>< 500 ml                             | > 5,0<br>> 440<br>< 200 ml                                      |

Tabelle 8: APACHE – II – Score

| Punkte  | 26 | 13      | 12     | 11       | 9               | 7 | 6        | 5             | 4               | 3 | 2             | 0                | 1 | 2        | 3    | 4               | 6              | 7             | 8 | 9 | 10    | 12            | 15            | 16 | 17   | 18 |
|---|----|---------|--------|----------|-----------------|---|----------|---------------|-----------------|---|---------------|------------------|---|----------|------|-----------------|----------------|---------------|---|---|-------|---------------|---------------|----|------|----|
| Alter<br>[Jahre]  |    |         |        |          |                 |   |          |               |                 |   |               | < 40             |   |          |      |                 |                | 40<br>-<br>59 |   |   |       | 60<br>-<br>69 | 70<br>-<br>74 |    | ≥ 80 |    |
| Herzfrequ.<br>[ <sup>1</sup> /min]                            |    |         |        | < 40     |                 |   |          |               |                 |   | 40<br>-<br>69 | 70<br>-<br>119   |   |          |      | 120<br>-<br>159 |                | ≥<br>160      |   |   |       |               |               |    |      |    |
| Syst. art.<br>Blutdruck<br>[mmHg]                             |    | <<br>70 |        |          |                 |   |          | 70<br>-<br>99 |                 |   |               | 100<br>-<br>199  |   | ≥<br>200 |      |                 |                |               |   |   |       |               |               |    |      |    |
| Temp. [°C]  |    |         |        |          |                 |   |          |               |                 |   |               | < 39             |   | ≥ 39     |      |                 |                |               |   |   |       |               |               |    |      |    |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub><br>(Beat-<br>mung,<br>PAK) |    |         |        | <<br>100 | 100<br>-<br>199 |   | ≥<br>200 |               |                 |   |               |                  |   |          |      |                 |                |               |   |   |       |               |               |    |      |    |
| Urin [l/d]  |    |         |        | <<br>0,5 |                 |   |          |               | 0,5<br>-<br>0,9 |   |               | ≥ 1,0            |   |          |      |                 |                |               |   |   |       |               |               |    |      |    |
| Hst.<br>[mg/dl]   |    |         |        |          |                 |   |          |               |                 |   |               | < 60             |   |          |      |                 | 60<br>-<br>179 |               |   |   | ≥ 180 |               |               |    |      |    |
| Leukozyten<br>[1/nl]  |    |         | <<br>1 |          |                 |   |          |               |                 |   |               | 1,0<br>-<br>19,9 |   |          | ≥ 20 |                 |                |               |   |   |       |               |               |    |      |    |



## Literaturverzeichnis

1. Latronico N, and Guarneri B. Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anesthesiol.* 2008, Jun;74(6):319-23.
2. Trojaborg W, Weimer LH, and Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clin Neurophysiol.* 2001, Sep;112(9):1586-93.
3. Lacomis D, Zochodne DW, and Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve.* 2000, Dec;23(12):1785-8.
4. Latronico N, and Candiani A. Muscular wasting as a consequence of sepsis. *Anaesthesia, pain, intensive care and emergency medicine, APICE.* 1998;13517-522.
5. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Garnacho-Montero MC, Luque R, and 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.
6. Iodice F, Salzano M, Prosperi M, D' Amico A, Lauri A, and Bertini E. Acute quadriplegic myopathy in a 16-month-old child. *Paediatr Anaesth.* 2005, Jul;15(7):611-5.
7. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Hund E, Becker CM, et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med.* 2001, Apr;27(4):686-93.
8. Leijten FS, and de Weerd AW. Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg.* 1994, Feb;96(1):10-9.
9. Neundörfer B. [Critically ill polyneuropathy]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1997, Oct;65(10):446-50.
10. Tepper M, Rakic S, Haas JA, and Woittiez AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med.* 2000, Jun;56(6):211-4.
11. Zifko UA, Zipko HT, and Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 1998, Aug 14;159(2):186-93.

## Anhang

12. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, and Sibal WA. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*. 1987, Aug;110 ( Pt 4):819-41.
13. Hund EF, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, and Hacke W. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med*. 1996, Aug;24(8):1328-33.
14. Zochodne DW, and Bolton CF. Neuromuscular disorders in critical illness. *Baillieres Clin Neurol*. 1996, Oct;5(3):645-71.
15. De Letter MA, van Doorn PA, Savelkoul HF, Laman JD, Schmitz PI, Op de Coul AA, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol*. 2000, Jul 1;106(1-2):206-13.
16. Op de Coul AA, Verheul GA, Leyten AC, Schellens RL, and Teepen JL. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg*. 1991;93(1):27-33.
17. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996, Jun 8;347(9015):1579-82.
18. Bright. *Reports of Medical Cases Selected With a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Disease by a Reference to Morbid Anatomy*. London: Longman Ries. 1827;1-88.
19. Osler. *The Principles and Practice of Medicine, Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine*. New York: Appleton; 1892.
20. Erbsloh F. [Polyneuritic pathological conditions in internal medicine.]. *Munch Med Wochenschr*. 1955, Jun 17;97(24):785-8.
21. Mertens HG. [Disseminated neuropathy following coma. On the differentiation of so-called toxic polyneuropathy.]. *Nervenarzt*. 1961, Feb;32:71-9.
22. Olsen CW. Lesions of peripheral nerves developing during coma. *J Am Med Assoc*. 1956, Jan 7;160(1):39-41.
23. Henderson B, Koepke GH, and Feller I. Peripheral polyneuropathy among patients with burns. *Arch Phys Med Rehabil*. 1971, Apr;52(4):149-51.

## Anhang

24. Bischoff A, Meier C, and Roth F. [Gentamicin neurotoxicity (polyneuropathy--encephalopathy)]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1977, Jan 8;107(1):3-8.
25. Bolton, and Brown Sibbald. The electrophysiological investigation of respiratory paralysis in critical ill patients. *Neurology.* 1983;33:186-186.[cited 1983]
26. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, and Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984, Nov;47(11):1223-31.
27. Bolton CF. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve.* 1987, Feb;10(2):129-35.
28. 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.
29. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C, Henin D, Poderoso JJ, Panis Y, et al. Muscular contractile failure in septic patients: role of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Dec;162(6):2308-15.
30. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez F, Barrero-Almodovar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Medicine.* 2001;27(8):1288-1296.
31. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, and Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005, Feb;33(2):349-54.
32. Bednarík J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, and Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol.* 2005, Mar;252(3):343-51.
33. van der Schaaf M, Beelen A, and de Vos R. Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disabil Rehabil.* 2004, Oct 21;26(20):1189-97.
34. de Sèze M, Petit H, Wiart L, Cardinaud JP, Gaujard E, Joseph PA, et al. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol.* 2000;43(2):61-9.



## Anhang

35. Zifko UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve Suppl.* 2000;9S49-52.
36. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, and Hinds CJ. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med.* 2003, Apr;31(4):1012-6.
37. 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;
38. Bird SJ. Diagnosis and management of critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2007, Mar;9(2):85-92.
39. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, and Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2007, Nov;33(11):1876-91.
40. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, and Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest.* 1991, Jan;99(1):176-84.
41. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, and Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med.* 2000, Sep;26(9):1360-3.
42. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Bous-sarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002, Dec 11;288(22):2859-67.
43. de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, and 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.
44. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, and Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 2004, Jun;30(6):1117-21.
45. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC, De Ridder VA, Ulrich C, and Harink-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med.* 1996, Sep;22(9):856-61.

## Anhang

46. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, and de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA*. 1995, Oct 18;274(15):1221-5.
47. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, and Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med*. 1998, Aug;24(8):801-7.
48. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, and Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005, Apr 26;64(8):1348-53.
49. 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.
50. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, and Bowes G. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992, Aug;146(2):517-9.
51. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, and Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology*. 1998, Jan;50(1):46-53.
52. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, Spies CD, Bubser F, Wernecke KD, and Deja M. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med*. 2009, Sep;37(9):2632-7.
53. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, and Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986, May;49(5):563-73.
54. Guarneri B, Bertolini G, and Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008, Jul;79(7):838-41.
55. Lacomis D, Petrella JT, and Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve*. 1998, May;21(5):610-7.

## Anhang

56. Kleyweg RP, van der Meché FG, and Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991, Nov;14(11):1103-9.
57. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005, Aug;32(2):140-63.
58. van Mook WN, and Hulsewé-Evers RP. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care*. 2002, Aug;8(4):302-10.
59. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, and Mutz NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med*. 1996, Sep;22(9):849-55.
60. Coakley JH, Nagendran K, Honavar M, and Hinds CJ. Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med*. 1993;19(6):323-8.
61. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, and Bolton CF. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med*. 1995, Sep;21(9):737-43.
62. Masuhr, and Neumann. *Neurologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1998.
63. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, and Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*. 1997, Jun;20(6):665-73.
64. Latronico N. Monitoring of peripheral nerves and muscle function in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2000, Sep;28(9):3375.
65. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, and Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology*. 1996, Mar;46(3):731-6.
66. Stibler H, Edström L, Ahlbeck K, Remahl S, and Ansved T. Electrophoretic determination of the myosin/actin ratio in the diagnosis of critical illness myopathy. *Intensive Care Med*. 2003, Sep;29(9):1515-27.
67. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *Journal of neurology*. 2001;248(11):929-934.

## Anhang

68. Leung TW, Wong KS, Hui AC, To KF, Lai ST, Ng WF, and Ng HK. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol*. 2005, Jul;62(7):1113-7.
69. Latronico N, Peli E, and Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care*. 2005, Apr;11(2):126-32.
70. Lycklama, Nijeholt, and Troost . Critical illness polyneuropathy. In: *Handbook of clinical neurology* Matthews WB(ed.). Netherlands: ElsevierSciencePublishers; 1987. p. 575-85.
71. 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.
72. van der Schaaf M, Beelen A, and de Groot IJ. Critical illness polyneuropathy: a summary of the literature on rehabilitation outcome. *Disabil Rehabil*. 2000, Nov 20;22(17):808-10.
73. Caruso P, Denari SD, Ruiz SA, Bernal KG, Manfrin GM, Friedrich C, and Deheinzelin D. Inspiratory muscle training is ineffective in mechanically ventilated critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005, Dec;60(6):479-84.
74. Friedrich O, and Hund E. [Critical illness myopathy in intensive care patients. Pathogenetic concepts and clinical management]. *Anaesthesist*. 2006, Dec;55(12):1271-80.
75. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, and Zielmann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med*. 1997, Nov;23(11):1144-9.
76. Wijdicks EF, and Fulgham JR. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1994, Dec;17(12):1494-5.
77. Bérard MP, Zazzo JF, Condat P, Vasson MP, and Cynober L. Total parenteral nutrition enriched with arginine and glutamate generates glutamine and limits protein catabolism in surgical patients hospitalized in intensive care units. *Crit Care Med*. 2000, Nov;28(11):3637-44.

## Anhang

78. Yu YM, Ryan CM, Fei ZW, Lu XM, Castillo L, Schultz JT, et al. Plasma L-5-oxoproline kinetics and whole blood glutathione synthesis rates in severely burned adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002, Feb;282(2):E247-58.
79. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, and Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, Oct;152(4 Pt 1):1268-74.
80. Pichard C, Kyle U, Chevrolet JC, Jolliet P, Slosman D, Mensi N, et al. Lack of effects of recombinant growth hormone on muscle function in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 1996, Mar;24(3):403-13.
81. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, and Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care.* 2008;12(6):238.
82. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, and Rizzuto N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol.* 2003, Jul;106(1):75-82.
83. Hund, Herkert, and Becker. A humoral neurotoxic factor in sera of patients with critical illness polyneuropathy. *Ann Neurol.* 1997;40:539.
84. Colson A, Willems B, and Thissen JP. Inhibition of TNF-alpha production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I. *J Endocrinol.* 2003, Jul;178(1):101-9.
85. Fan J, Wojnar MM, Theodorakis M, and Lang CH. Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-I mRNA and peptide and IGF-binding proteins by interleukin-1. *Am J Physiol.* 1996, Mar;270(3 Pt 2):R621-9.
86. Frost RA, and Lang CH. Differential effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 on protein metabolism in human skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 1999, Sep;140(9):3962-70.
87. Lang CH, Vary TC, and Frost RA. Acute in vivo elevation of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 decreases plasma free IGF-I and muscle protein synthesis. *Endocrinology.* 2003, Sep;144(9):3922-33.

## Anhang

88. Gamrin L, Andersson K, Hultman E, Nilsson E, Essén P, and Wernerman J. Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. *Metabolism*. 1997, Jul;46(7):756-62.
89. Showalter CJ, and Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve*. 1997, Mar;20(3):316-22.
90. Klaude M, Fredriksson K, Tjäder I, Hammarqvist F, Ahlman B, Rooyackers O, and Wernerman J. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clin Sci (Lond)*. 2007, Jul;112(9):499-506.
91. Tiao G, Hobler S, Wang JJ, Meyer TA, Luchette FA, Fischer JE, and Hasselgren PO. Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1997, Jan 15;99(2):163-8.
92. Wagenmakers AJ. Muscle function in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2001, Oct;20(5):451-4.
93. Di Giovanni S, Molon A, Broccolini A, Melcon G, Mirabella M, Hoffman EP, and Servidei S. Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol*. 2004, Feb;55(2):195-206.
94. Capasso M, Di Muzio A, Pandolfi A, Pace M, Di Tomo P, Ragno M, and Uncini A. Possible role for nitric oxide dysregulation in critical illness myopathy. *Muscle Nerve*. 2008, Feb;37(2):196-202.
95. Friedrich O, Hund E, Weber C, Hacke W, and Fink RH. Critical illness myopathy serum fractions affect membrane excitability and intracellular calcium release in mammalian skeletal muscle. *J Neurol*. 2004, Jan;251(1):53-65.
96. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002, Jul 20;360(9328):219-23.
97. Teener JW, and Rich MM. Dysregulation of sodium channel gating in critical illness myopathy. *J Muscle Res Cell Motil*. 2006;27(5-7):291-6.
98. Green DM. Weakness in the ICU: Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, and critical illness polyneuropathy/myopathy. *Neurologist*. 2005, Nov;11(6):338-47.

## Anhang

99. Alb M, Hirner S, and Luecke T. Critical Illness Polyneuropathy und Critical Illness Myopathy. Pathogenese und Diagnostik Critical illness polyneuropathy and myopathy. Pathogenesis and Diagnostic. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007;4250-258.
100. 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.
101. Dussoix P, Chevrolet JC, Cox J, Pizzolato G, and Magistris M. Neuromyopathies secondaires en réanimation. *Réanimation Urgences.* 1993;2(3):247-258.
102. Rivner, Kim, Greenberg, and Swift. Reversible generalized paresis following hypertension: a new neurological entity. *Neurology.* 1983;33164.
103. Wilmshurst PT, Treacher DF, Lantos PL, and Wiles CM. Critical illness polyneuropathy following severe hyperpyrexia. *QJM.* 1995, May;88(5):351-5.
104. Filatov GN, and Rich MM. Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav1.4 and Nav1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol.* 2004, Sep 15;559(Pt 3):813-20.
105. Larsson L, Li X, Edström L, Eriksson LI, Zackrisson H, Argentini C, and Schiaffino S. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med.* 2000, Jan;28(1):34-45.
106. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, and Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, May;153(5):1686-90.
107. 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.
108. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, and Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006832.

## Anhang

109. 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.
110. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008, Jan 10;358(2):125-39.
111. 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.
112. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S, Soza M, Prescott S, and Holland P. Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve*. 1987, Jun;10(5):428-38.
113. Massa R, Carpenter S, Holland P, and 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.
114. Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, and Barchi RL. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol*. 1998, Feb;43(2):171-9.
115. 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 20;354(16):1671-84.
116. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, and Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med*. 2009, Jan;35(1):63-8.
117. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008, Jan 10;358(2):111-24.
118. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, and Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004, Aug 28;329(7464):480.



## Anhang

119. Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, and Brochard L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006, Apr;77(4):500-6.
120. Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, Moss M, von Dossow V, Sander M, et al. Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *J Int Med Res*. 2008;36(2):211-21.
121. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*. 2004;30(4):536-555.
122. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, and Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985, Oct;13(10):818-29.
123. Le Gall JR, Lemeshow S, and Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
124. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998, Nov;26(11):1793-800.
125. Flaatten H, Gjerde S, Guttormsen AB, Haugen O, Høivik T, Onarheim H, and Aardal S. Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Crit Care*. 2003, Aug;7(4):R72.
126. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, and Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001, Oct 10;286(14):1754-8.
127. Geerse DA, Span LF, Pinto-Sietsma SJ, and van Mook WN. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med*. 2011, Feb;22(1):57-61.

## Anhang

128. Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC, et al. Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Sequential Organ Failure Assessment. Intensive Care Med.* 2000, Aug;26(8):1037-45.
129. Brunner. *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments.* New York: Wiley & Sons; 2002.
130. Bednarik J, Lukas Z, and Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med.* 2003, Sep;29(9):1505-14.
132. 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.
133. Callahan LA, and Supinski GS. Hyperglycemia and acquired weakness in critically ill patients: potential mechanisms. *Crit Care.* 2009;13(2):125.
134. Borai A, Livingstone C, Zarif H, and 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.
135. Frost RA, and Lang CH. Alteration of somatotrophic function by proinflammatory cytokines. *J Anim Sci.* 2004;82 E-SupplE100-109.
136. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, and Van Den Berghe G. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, Dec;87(12):5516-23.
137. Holtfreter B, Bandt C, Kuhn SO, Grunwald U, Lehmann C, Schütt C, and Gründling M. Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006, Sep;50(8):970-7.
139. Kennedy DD, Fletcher SN, Ghosh IR, Coakley JH, Monson JP, and Hinds CJ. Reversible tetraplegia due to polyneuropathy in a diabetic patient with hyperosmolar non-ketotic coma. *Intensive Care Med.* 1999, Dec;25(12):1437-9.

## Anhang

140. Gual P, Gonzalez T, Grémeaux T, Barres R, Le Marchand-Brustel Y, and Tanti JF. Hyperosmotic stress inhibits insulin receptor substrate-1 function by distinct mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 2003, Jul 18;278(29):26550-7.
141. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, and Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*. 1992, Apr;215(4):356-62.
142. Schweickert WD, and Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2007, May;131(5):1541-9.
143. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med*. 1996, Aug;24(8):1408-16.
144. Oliveira DM, Narciso FM, Santos ML, Pereira DS, Coelho FM, Dias JM, and Pereira LS. Muscle strength but not functional capacity is associated with plasma interleukin-6 levels of community-dwelling elderly women. *Braz J Med Biol Res*. 2008, Dec;41(12):1148-53.
145. Pereira LS, Narciso FM, Oliveira DM, Coelho FM, Souza Dda G, and Dias RC. Correlation between manual muscle strength and interleukin-6 (IL-6) plasma levels in elderly community-dwelling women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(3):313-6.
146. Goubel F, Pigot A, Allaf O, Verleye M, and Gillardin JM. Endotoxins modify muscle fatigue characteristics. *Fundam Clin Pharmacol*. 1995;9(2):202-4.
147. el-Dwairi Q, Comtois A, Guo Y, and Hussain SN. Endotoxin-induced skeletal muscle contractile dysfunction: contribution of nitric oxide synthases. *Am J Physiol*. 1998, Mar;274(3 Pt 1):C770-9.
148. Sambe A, Ungureanu-Longrois D, Danialou G, Lanone S, Benessiano J, Aubier M, and Boczkowski J. Role of nitric oxide on diaphragmatic contractile failure in *Escherichia coli* endotoxemic rats. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 1998, Jan;119(1):167-75.
149. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, and Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol*. 2005, Mar;98(3):911-7.
150. Dahn MS, Lange MP, and Jacobs LA. Insulinlike growth factor 1 production is inhibited in human sepsis. *Arch Surg*. 1988, Nov;123(11):1409-14.

## Anhang

151. Fan J, Molina PE, Gelato MC, and Lang CH. Differential tissue regulation of insulin-like growth factor-I content and binding proteins after endotoxin. *Endocrinology*. 1994, Apr;134(4):1685-92.
152. Lang CH, Pollard V, Fan J, Traber LD, Traber DL, Frost RA, et al. Acute alterations in growth hormone-insulin-like growth factor axis in humans injected with endotoxin. *Am J Physiol*. 1997, Jul;273(1 Pt 2):R371-8.
153. Lang CH, Nystrom GJ, and Frost RA. Regulation of IGF binding protein-1 in hep G2 cells by cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol*. 1999, Mar;276(3 Pt 1):G719-27.
154. Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallás T, Palomar-Martínez M, Vallés J, Almirante B, Garcés R, et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2008, Dec;34(12):2185-93.
155. Lacomis D, Smith TW, and Chad DA. Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: case report and literature review. *Muscle Nerve*. 1993, Jan;16(1):84-90.
156. Sander HW, Golden M, and Danon MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve*. 2002, Oct;26(4):499-505.
158. Huang CJ, and Lin HC. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, Feb 1;173(3):276-80.
159. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med*. 2008, Jan;34(1):61-9.
160. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, and McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009, May;37(5):1594-603.
161. Maes K, Testelmans D, Cadot P, Deruisseau K, Powers SK, Decramer M, and Gayan-Ramirez G. Effects of acute administration of corticosteroids during mechanical ventilation on rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008, Dec 15;178(12):1219-26.

## Anhang

162. Manthous CA, and Chatila W. Prolonged weakness after the withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, Nov;150(5 Pt 1):1441-3.
163. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, and Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med.* 1992, Aug 20;327(8):524-8.
164. Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM, Petajan JH, and Clemmer TP. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med.* 1991, Sep;19(9):1125-31.
165. Thiele RI, Jakob H, Hund E, Tantzky S, Keller S, Kamler M, et al. Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery'. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000, Jun;48(3):145-50.
166. 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.
167. Weber-Carstens S, Bercker S, Busch T, and Kaisers U. Paresis following mechanical ventilation. *JAMA.* 2003, Apr 2;289(13):1634; author reply 1634-5.

## **Danksagung**

Herrn Dr. Steffen Weber-Carstens und Herrn PD Dr. Didier Keh danke ich sehr für die Überlassung dieses Dissertationsthemas, für die freundschaftliche und intensive Betreuung und Förderung sowie die hilfreichen und konstruktiven Korrekturen zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Ferner möchte ich meinen Dank an die Mitglieder der AG CIM von Steffen Weber-Carstens aussprechen, die für Datensammlung und Aufarbeitung mitverantwortlich waren.

Ich spreche meinen Freunden Kaywan Izadpanah und Bianca Scharf meinen Dank dafür aus, dass sie mir auf meinem langen Weg bis zur Fertigstellung dieser Dissertation mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ich danke meinem Bruder Christian, seiner Lebensgefährtin Lena Grabowski und meiner Lebensgefährtin Tanja Altmüller für die kritische Korrektur des Manuskripts.

Schließlich danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Lebensgefährtin Tanja Altmüller, die mit Ihrer liebevollen Unterstützung die Entstehung dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst und unterstützt haben. Ihnen widme ich diese Arbeit.

## Anhang

### **Erklärung**

„Ich, Florian Bubser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Critical Illness Myopathie: Risikofaktoren während der frühen systemischen Inflammation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 10.05. 2011

Florian Bubser

## Anhang

### **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Versionen meiner Arbeit nicht veröffentlicht



## Publikationsverzeichnis

### Abstracts

Bubser. Vor Ort intubieren?. *Anästh Intensivmed* . 2010;51(Supplement); S661.

Ahlers, Spies, Brau, Georg, Hanfler, Bubser, et al. Theoretische und praktische notfallmedizinische Kompetenz Studierender vor dem Praktischen Jahr – Ein Vergleich verschiedener Studiengänge an der Berliner Charite. *Anästh Intensivmed*. 2009;50(Supplement):S627.

Bubser, Schmidbauer, Ahlers, Spies, Soerensen, and Kerner. Leitlinienkonforme Versorgung in der Notfallmedizin: Verbesserung durch die Implementierung von Standard-Operating-Procedures beim akuten Koronarsyndrom. *Anästh Intensivmed*. 2009;50(Supplement):S633.

Bubser, Kramer, Lawatscheck, Spies, Schulz, and Schröder. ALARM-Adaptive Lösungsplattform zur aktiven technischen Unterstützung beim Retten von Menschenleben. *Anästh Intensivmed*. 2011;Supplement\_1(52):S17.

Ahlers, Georg, Blaum, Stieg, Hanfler, Bubser, and Spies C. Der Einsatz einer interdisziplinären, webbasierten Lernzielplattform verbessert sowohl die Unterrichtsqualität als auch die Klausurergebnisse Studierender [Internet]. Jahrestagung der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA). Bochum, 23.-25.09.2010. 2010, Aug 5;17. Available from: <http://www.egms.de/en/meetings/gma2010/10gma013.shtml>

Bubser, Blaum, Spies, Grahl de, Schwaiberger, Senf, et al. Die Bereitschaft Studierender, im Rahmen einer notfallmedizinischen Simulation die "Arztrolle" zu übernehmen, hängt von den Ergebnissen des Eingangstests ab, hat aber keine Auswirkung auf die Abschlussprüfung [Internet]. Jahrestagung der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA). Bochum, 23.-25.09.2010. 2010, Aug 5;17. Available from: <http://www.egms.de/en/meetings/gma2010/10gma013.shtml>

## Anhang

Kramer, Bubser, Rau, Blaum, Huppertz, Spies, et al. Teaching the modified simple triage and rapid treatment algorithm (mSTaRT) for mass casualties by blending simulator-based education, standardised patients and a virtual training tool [Internet]. Workshop der AG Computerunterstützte Lehr- und Lernsysteme in der Medizin (AG CBT) und des GMA-Ausschusses „Neue Medien in der medizinischen Ausbildung“. 2011, Apr 7;Abstractband11-12. Available from: <http://www.egms.de/static/de/meetings/cbt2011/11cbt05.shtml>

### **Artikel in medizinischen Fachzeitschriften**

Castan , Wirtz , Moecke , Schmidbauer , Bubser , and Kerner. [First therapy of drowning accident]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2009, Jul;44(7-8):486-93.

Schmidbauer, Lenz, Bubser, and Kerner. [Blast injury]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2010, Jun;45(6):372-7.

Weber-Carstens, Deja, Koch, Spranger, Bubser, Wernecke, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(3):R119.

Weber-Carstens, Koch, Spuler, Spies, Bubser, Wernecke, and Deja. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med.* 2009, Sep;37(9):2632-7.

Steinhilp, Bubser, Wiesener, Spies, Boschmann, Schutz, and Weber-Carstens. Bioelectrical impedance analysis in ICU patients [Internet]. *Critical Care.* 2009;13(Suppl 1):P229. Available from: <https://ccforum.com/content/13/S1/P229>

Francis, Schmidbauer, Spies, Sörensen, Bubser, and Kerner. Standard operating procedures as a tool to improve medical documentation in preclinical emergency

## Anhang

medicine. Emerg Med J. 2010, May;27(5):350-4.

Ahlers, Spies, Brau, Stieg, Bubser, Grahl de, et al. Abstracts WATN 2009. 5. Treffen DGAI BerPraxisbezogener notfallmedizinischer Unterricht verbessert die theoretischen und praktischen Prüfungsergebnisse am Ende des Studiums. Notfall & Rettungsmedizin. 2009;121-17.

### **Artikel in medizinübergreifenden Zeitschriften**

Bubser, Kramer, Rau, Spies, Schröder, and Ahlers. MANV im Medizinstudium: Ein Stiefkind in der deutschen Mediziner Ausbildung? "Im Einsatz". 2011, Apr;2/2011(1):16-19.

### **Poster**

Bubser, Schmidbauer, Spies, Sörensen, and Kerner. Abstracts WATN 2009. 5. Treffen DGAI Bereich Notfallmedizin - Untersuchung zum Einfluss von SOP auf Leitlinienkonformität der Therapie des akuten Koronarsyndroms. Notfall & Rettungsmedizin. 2009;121-17.

Koch, Behse, Bubser, Deja, Heyn, Spies, and Weber-Carstens. 19. Kongress des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. Darmstadt, 4. – 7. März 2009. 19. Kongress des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. Darmstadt, 4. – 7. März 2009. 2009;

Weber-Carstens, Koch, Spuler, Spies, Bubser, Wernecke, and Deja. Non-excitabile muscle membrane predicts ICU-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. Poster. 2008;