

Critical Illness Neuropathie



Frank Erbguth

Universitätsklinik für Neurologie
Klinikum Nürnberg – PMU



- „Karriere“ einer ICU-Problematik des neuromuskulären Systems (s. Pubmed über 20 Jahre)
- Hohe Relevanz: Prävalenzen heute **30-80%**
- Prädiktor / Marker einer schlechten Prognose
- Ca. 10% haben Langzeit-Residuen
- Sozialmedizinisch: „Tor“ zur Phase B (Neuro-) Reha
- Impact: Keine kausale Therapie – aber Vermeidung / Kontrolle der Risikofaktoren und supportive Therapie ... und: Geduld!



- Geschichte, Terminologie u. Definition des Syndroms
- Epidemiologie
- Risikofaktoren, Pathophysiologie und –mechanismen
- Diagnose und Differentialdiagnose
- Prävention und Therapie
- Prognose und Langzeitfolgen

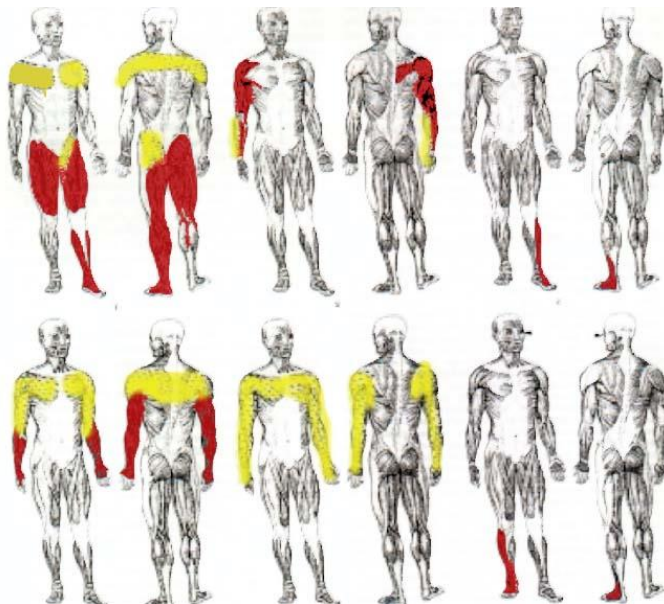
- Osler 1892: Muskelatrophie nach Sepsis („rapid loss of flesh“)
- Weitere Fallberichte
- 1961: H.G. Mertens: „Koma-Neuropathie“

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. Dr. R. JANZEN)

Die disseminierte Neuropathie nach Koma

Zur Differenzierung der sogenannten toxischen Polyneuropathien

VON HANS GEORG MERTENS



Multifaktoriell:

z.B. Lagerung, Ischämien,
Katabolie, Entzündung



- Henderson 1971: PNP nach Verbrennungen
- ab 1984 Charles F. Bolton“ („Neurology of breathing“)
=> Critical-illness-**polyneuropathy**“ CIP
=> 1989 **Neuropathie** nach **Sepsis** u. Koma (z.B. DMW)

Polyneuropathy in critically ill patients

CHARLES F BOLTON, JOSEPH J GILBERT, ANGELIKA F HAHN, WILLIAM J SIBBALD

From Departments of Clinical Neurological Sciences, Pathology and Medicine, and The Critical Care/Trauma Unit, Victoria Hospital, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada

SUMMARY Five patients developed a severe motor and sensory polyneuropathy at the peak of

Disseminierte Polyneuropathie nach Koma

F. Grahmann, B. Neundörfer und F. Erbguth

Neurologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. B. Neundörfer) der Universität Erlangen–Nürnberg

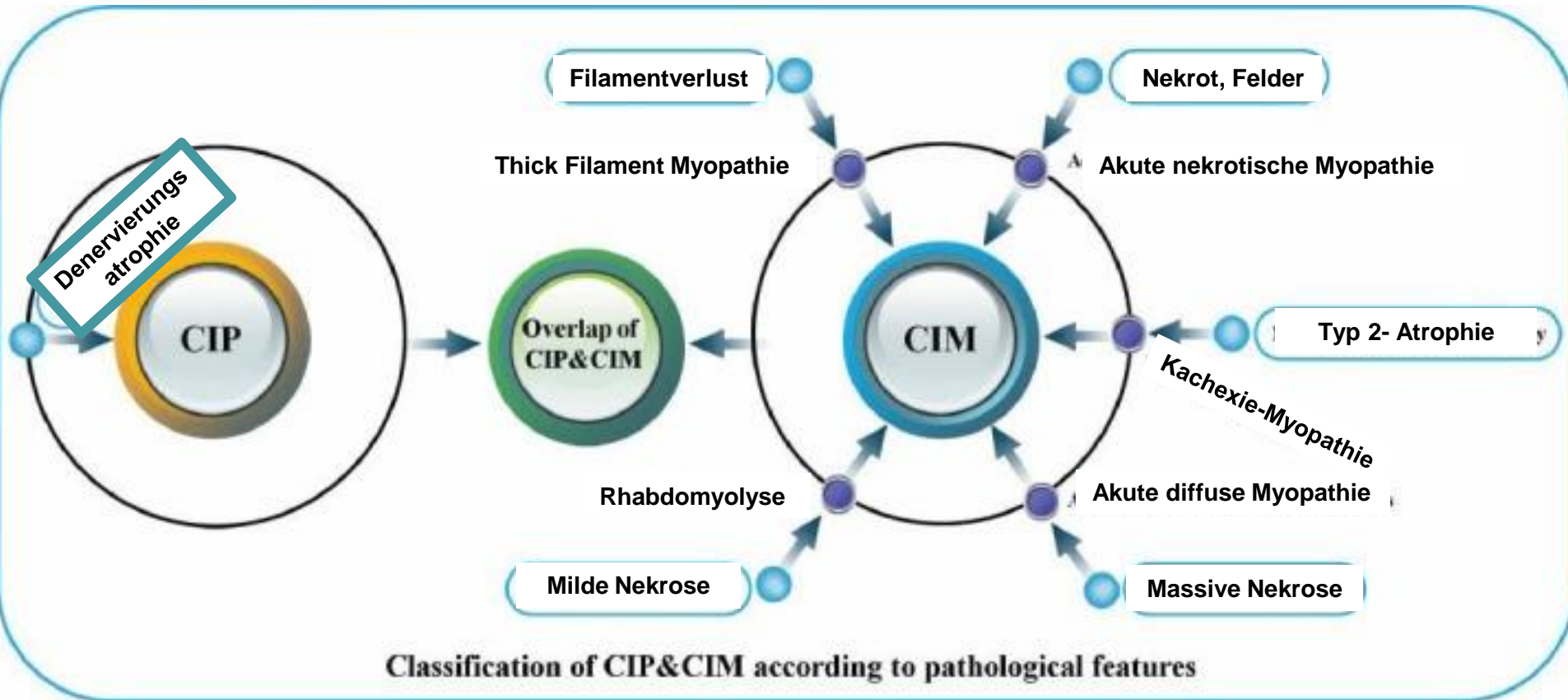
Fall	Einweisungsdiagnose	neurologische Symptomatik	neurologische Prognose
1	Polytrauma	symmetrische, distal betonte Paraparese	gut
2	Polytrauma	motorische Schwerpunkt-Polyneuropathie mit Beteiligung der Hirnnerven IX, X, XII	schlecht
3	Polytrauma	Tetraparalyse mit Beteiligung der Hirnnerven XI und XII	gut
4	Meningo-enzephalitis	asymmetrische sensomotorische Polyneuropathie	gut



- Zunehmend realisiert: **Myopathie** (v.a. bei Muskelrelaxantien und Kortikosteroiden)
- **Terminologie:**
 - Critical illness: CIP – CIM
 - CIPNM (... polyneuromyopathie)
 - ICUAW (= syndromal pragmatisch deskriptiv)
- **Definition:**

2 ätiologische Facetten einer erworbenen Muskelschwäche (inkl. Atemmuskeln) im Zusammenhang mit schweren, meist ICU-behandlungspflichtigen Erkrankungen (MOV) ohne andere Erklärungen. Oft auffällig durch „weaning-failure“

2 Facetten mit Überlappung und histologischen Charakteristika



atrophisch-metabolisch vs. nekrotisch-toxisch



- Geschichte, Terminologie u. Definition des Syndroms
- Epidemiologie
- Risikofaktoren, Pathophysiologie und –mechanismen
- Diagnose und Differentialdiagnose
- Prävention und Therapie
- Prognose und Langzeitfolgen



Abhängig von Patientengruppe, Zeitpunkt und US-Methode (klinisch, neurophys., Ultraschall, Biopsie)

- ARDS: 70%
- Sepsis: 60-100%
- ICUAW nach ca. 7 Tagen: 25% (klinisch)
60% (+ neurophys.)
- Frauen : Männer = 4:1 (Muskelmasse?)
- **Verteilung CIM – CIP:**
75% (-90%) CIM („rein“ oder Kombi) – 25% reine CIP
Cave: EMG erschwert (keine Willküraktivität)

Weber-Carstens S. et al. Crit Care 2010; Koch S et al. Muscle Nerve 2014, Crone C et al. Muscle Nerve 2017;

N = 49; V.a. CIP/CIM; ausführliche neurophysiol. US
inkl. quantitativem EMG

- **33/35: Zeichen der Myopathie**
- Direkte Muskelstimulation: 31/34: Myopathiezeichen
- MAP-Amplituden: bei allen Patienten ▼
- 4 Pat.: auch Zeichen d. sensorischen Neuropathie

=> Myopathie = wesentliche Ursache der ICUAW
(bessere Prognose a. d. Neuropathie-Komponente)

Crone C et al. Muscle Nerve 2017;56:433-440



Risikofaktoren f. ICUAW (OR 2-4) (nicht unabhängig)	CIP	CIM
Sepsis, SIRS (v.a. Enzephalopathie)	+	+
Erkrankungsschwere, Therapieintensität (APACHE)	+	+
Beatmung	+	+
MOV	+	+
Dauer ICU	+	+
Nierenversagen, Dialyse	+	?
Medikamente (Aminoglyk., Kortikosteroide, np-Muskelrelaxantien)	?	+
Hypogonadismus	-	+
Hyperkatabolismus	?	+
Pareterale Ernährung, Hyperalimentation	+	+
Hyperglykämie, Hyperosmolarität	+	+
Immobilität, Frailty (Alter)	-	+



Schlüsselrolle: Inflammation (z.B. Zytokine)

=> Mikrozirkulation, Endothelaktivierung, Gefäßpermeabilität, Ödeme, Hypoxämien, Axonschäden, Muskelschäden

=> **Vulnerabilität** ↑↑ für toxisch-metabolische Schäden

- z.B. *Hyperglykämien* => *mitochondriale Dysfunktion + ADP-Depletion*
- Katabolie, Hypoalbuminämie (Proteinsynthese ↓)
- Ionenkanalschädigungen (z.B. schnelle Na-Kanäle)
- Kalziumhomöostase => Muskelkontraktilität ↓

Neuropathie: Large fibers, Small fibers, autonomes NS

Muskel: metabolisch-atrophisch / nekrotisch



Intensive Care Med (2001) 27: 686–693
DOI 10.1007/s001340100890

ORIGINAL

A. Druschky
M. Herkert
M. Radespiel-Tröger
K. Druschky
E. Hund
C.-M. Becker
M.J. Hilz
F. Erbguth
B. Neundörfer

Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study

Zellkultur v. Motoneuronen: Serum-Neurotoxizität !

- Nur Filtrate < 5 KD (vs. 5-20 und > 20) waren „toxisch“
- Pro-inflammatorische Zytokine $\Rightarrow 10$ KD
- Charakteristik eines niedermolekularen „Toxins“???
- z.T. blockierbar durch NMDA-Antagonisten

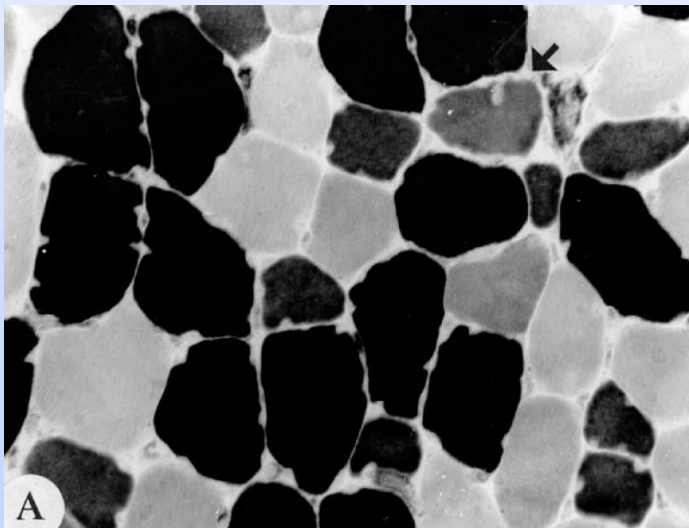


Nicola Latronico

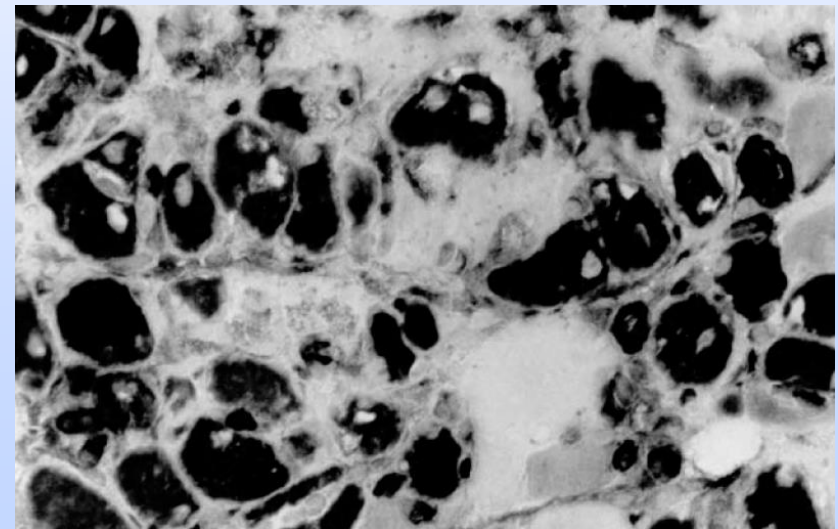
Neuromuscular alterations in the critically ill patient: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both?

Biopsien: Neuropathie \Leftrightarrow Myopathie = Akzente eines Kontinuums
(*Bednarik et al. 2003, Stibler et al. 2003*)

Mild



schwer

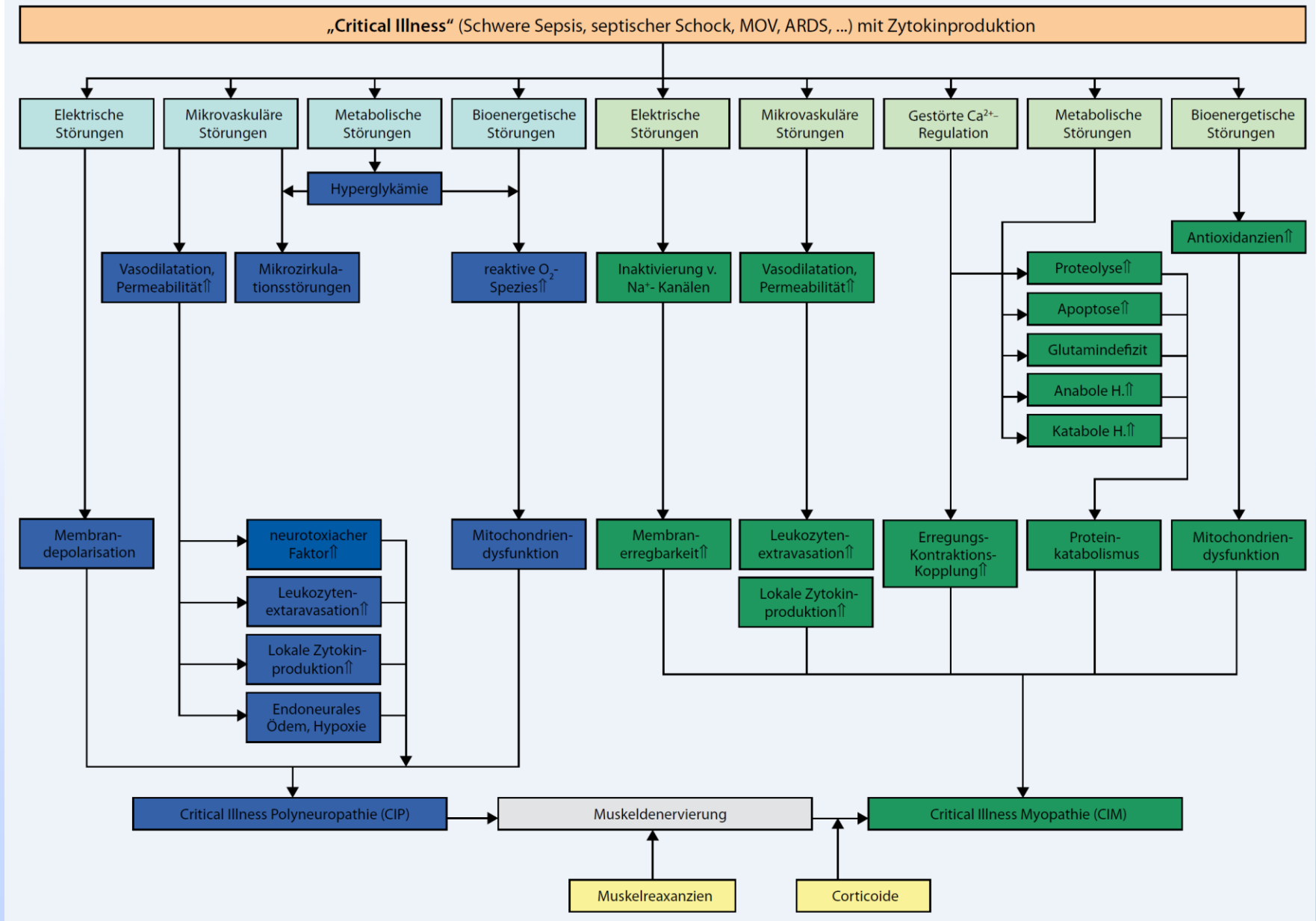


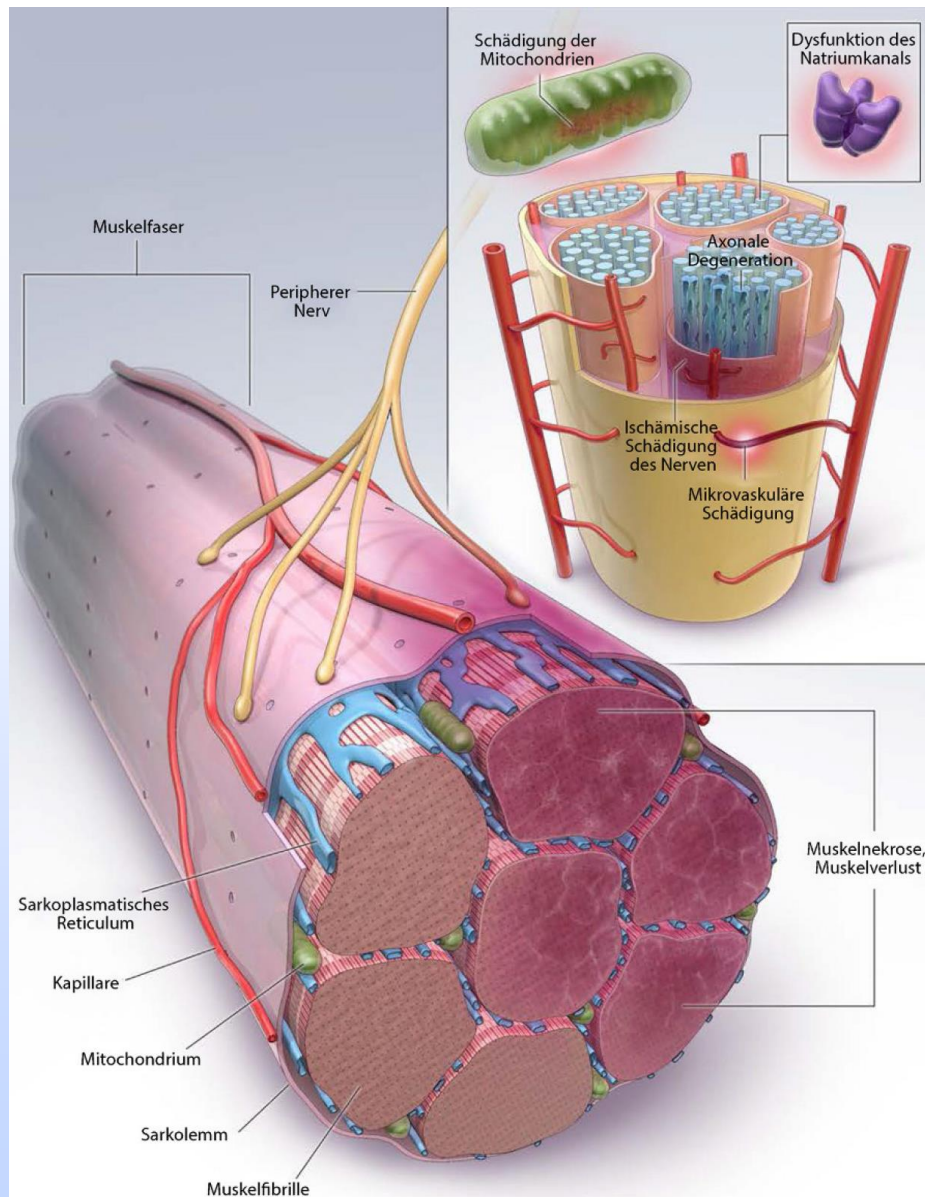


Nicola Latronico

Neuromuscular alterations in the critically ill patient: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both?

- **Unterschiedliche histologische Typen:**
 - » CIM: unspezifische Faseratrophie, fettige Degeneration nicht nekrotisch (CK \leftrightarrow)
 - » Nekrotisierende Myopathie (CK \uparrow)
 - » Thick-filament Myopathie (CK \uparrow)
 - **Pathophysiologie: Denervierung (CIP, Relaxans) = Vulnerabilität**
- ▶ - Hochdosis Kortikosteroide
- Muskelrelaxantien
z.B. Status asthmaticus





Aus: Senger D, Erbguth F. Med Klin Intensivmed 2017

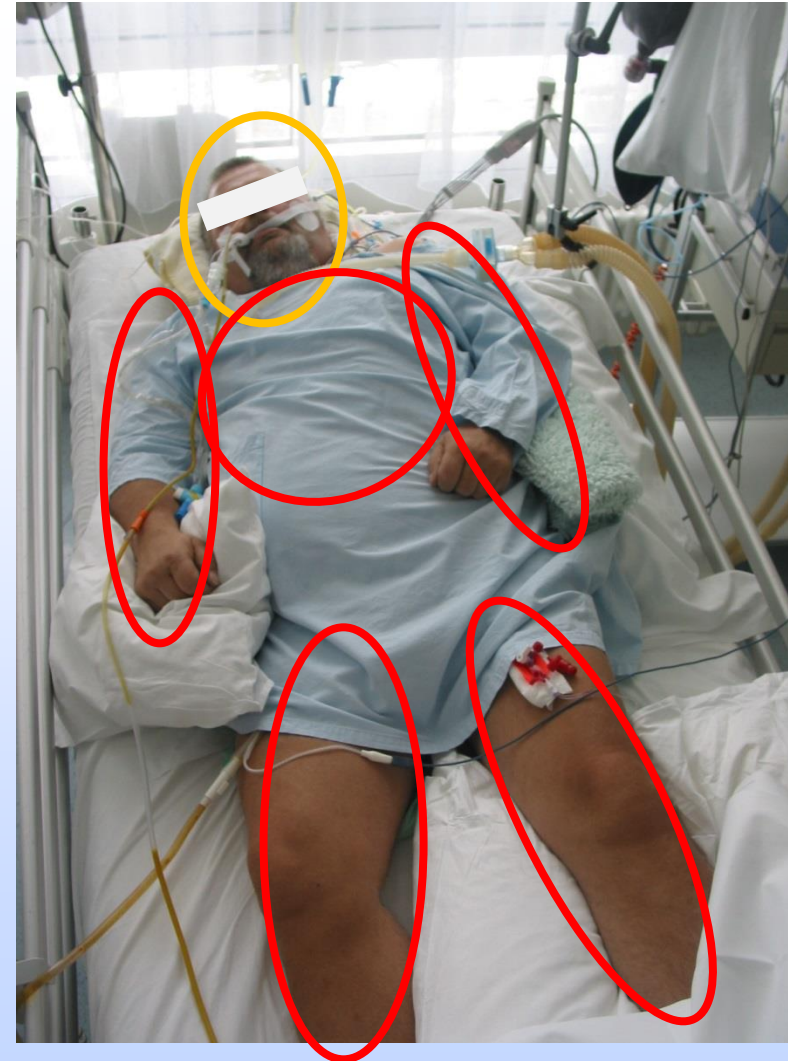


- Geschichte, Terminologie u. Definition des Syndroms
- Epidemiologie
- Risikofaktoren, Pathophysiologie und –mechanismen
- Diagnose und Differentialdiagnose
- Prävention und Therapie
- Prognose und Langzeitfolgen

Neuromuskuläre Funktion vulnerabel – aber nicht Monitoring-fähig / -parameter

Analgosedierung: schwer beurteilbar

- „**Red flag**“ => „weaning failure“
- Schlafe Para-/Tetraparese, atrophisch teigige Muskulatur
- „Fazial“ meist ausgespart: grimassiert bei Schmerzreizen



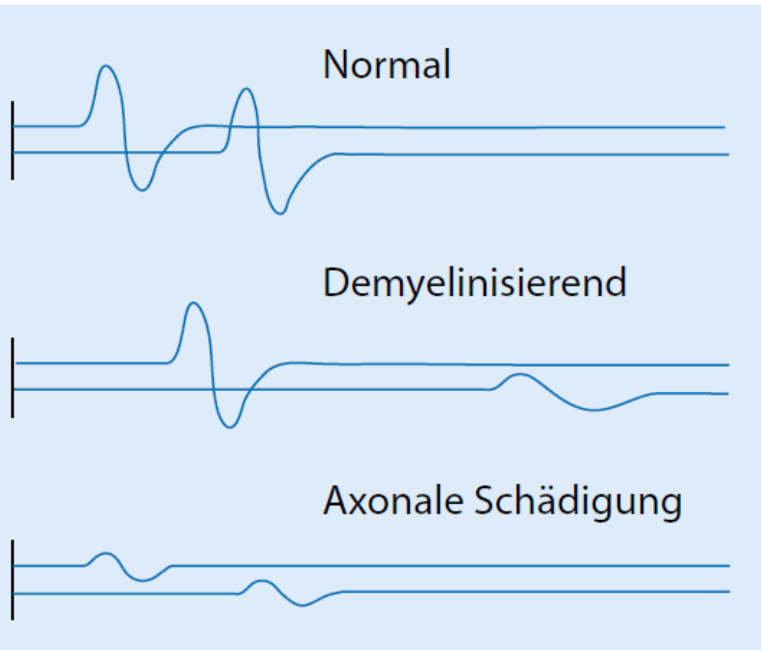
- Evtl.: kaudale HN: 90% Schluckstörungen
- Eigenreflexe: ↓, nicht obligat !!
(v.a. bei CIM / begleitende Enzephalopathie)
- Sensibilität (↓),
Missempfindungen (small fiber),
nicht bei CIM
- Evtl. früh; meist nach 3 Wochen





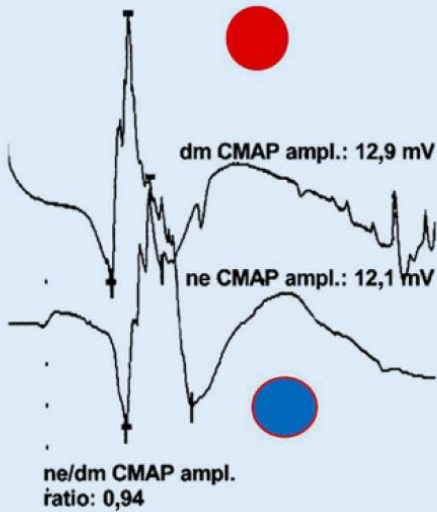
Neurographie	CIP	CIM
MSAP Amplitude	↓↓	↓↓
SSAP Amplitude	↓	normal
Verlängerte NLG	normal / leicht ↑	normal
EMG		
Path. Spontanaktivität	+	+
Amplituden leichte Innervation	↑ (chron.)	↓
Interferenzmuster bei max. Kontraktion	gelichtet	Dicht, klein-amplitudig
Direkte Muskelstimulation	Normal	↓

z.B. Zwerchfell-EMG hilfreich aber riskant

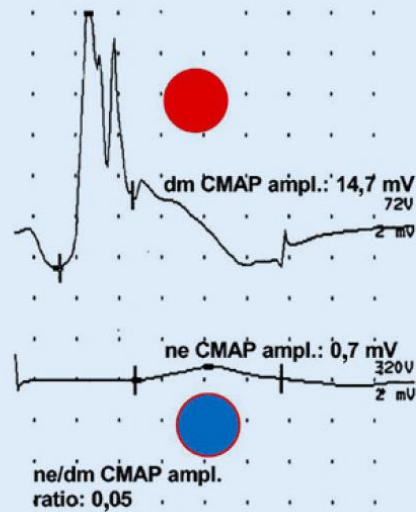


<p>normal</p>	<p>keine</p>
<p>CIS</p>	<p>0, +</p>
<p>CIP</p>	<p>+++</p>

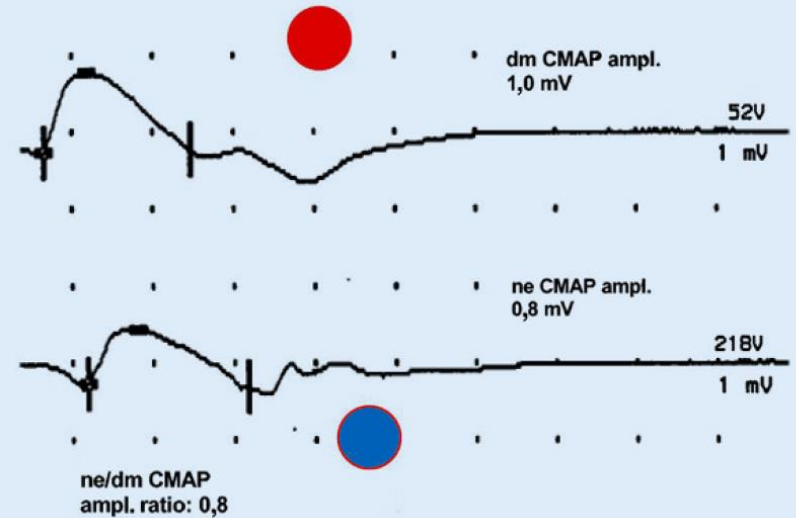
Normal



Neuropathie



Myopathie



- Direkte Muskelstimulation
- Nervenstimulation



Neurographie:

v.a. Ödeme

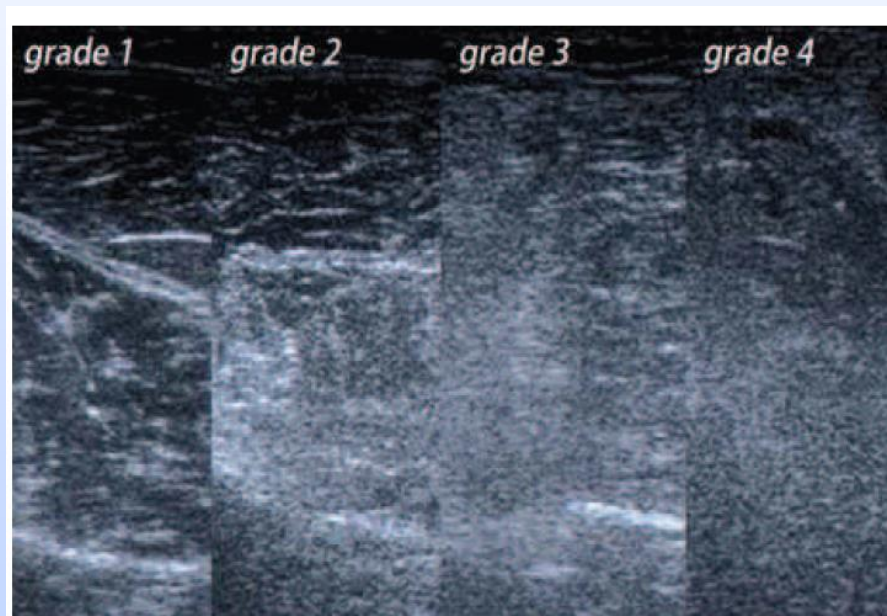
EMG:

- erst nach 2 Wochen schlüssig,
- Gerinnungsstörungen
- Willküraktivierung nicht möglich
- Zwerchfell-EMG

Biopsie: nur Ausnahmefälle (DD!)

US: Übersicht 12 Studien: sicher: Faszikulationen

- Widersprüchlich: Spezifität und Sensitivität von Echogenitätsveränderungen der Muskeln
- Hilfreich? Attraktiv !!!



Bunnell A et al. Muscle Nerve 2015;52:701-708

N = 71 Beatmete (> 48 Stunden);

- ICU-AW: 41 (=60%) (neurophysiologisch validiert)
- Keine gute Übereinstimmung im US an d 7
- **Sensitivität für Muskel-/Nervenparameter: 50-70%**
- Autoren: US = keine geeignete Diagnosemethode bei der ICU-AW.

Witteveen E et al. Ann Intensive Care 2017;7:40.



Medication

M

Medications: Steroide, Muskelrelaxanzien, Aminoglykoside, Imipenem, Statine, Amiodaron ...

Undiagnosed

U

Undiagnosed neuromuscular disorders: Myasthenia gravis, LEMS, inflammatorische o. mitochondriale Myopathien, Motoneuronerkrankung ...

Spinal

S

Spinal cord disease: Spinale Ischämie, Abszess, Vaskulitis, Myelitis ...

C

C

Critical illness Myopathie, Critical illness Polyneuropathie

Loss

L

Loss of muscle mass: kachektische Myopathie, Rhabdomyolyse

Elektrolyte

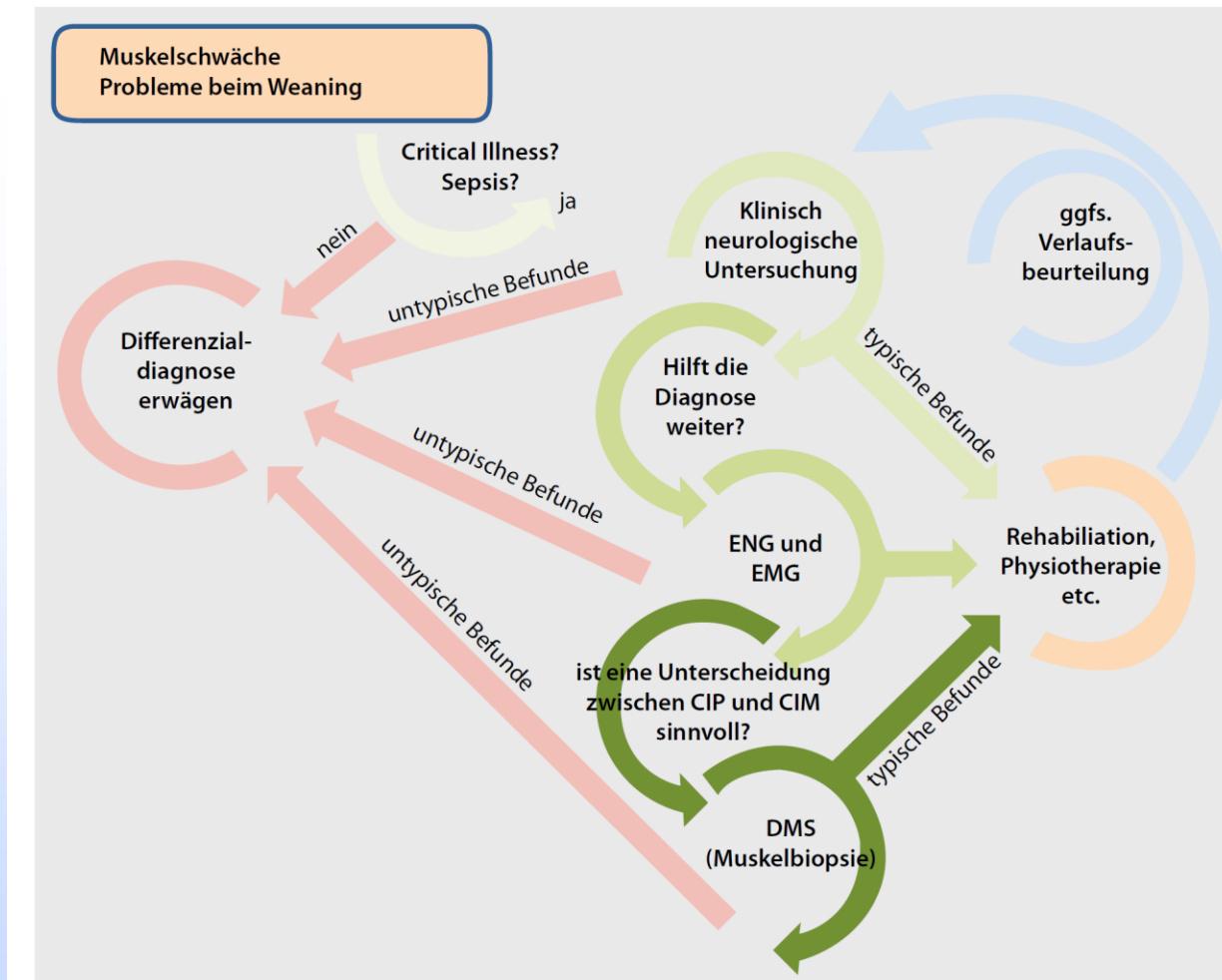
E

Electrolyte disorders: Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypermagnesiämie

Systemic

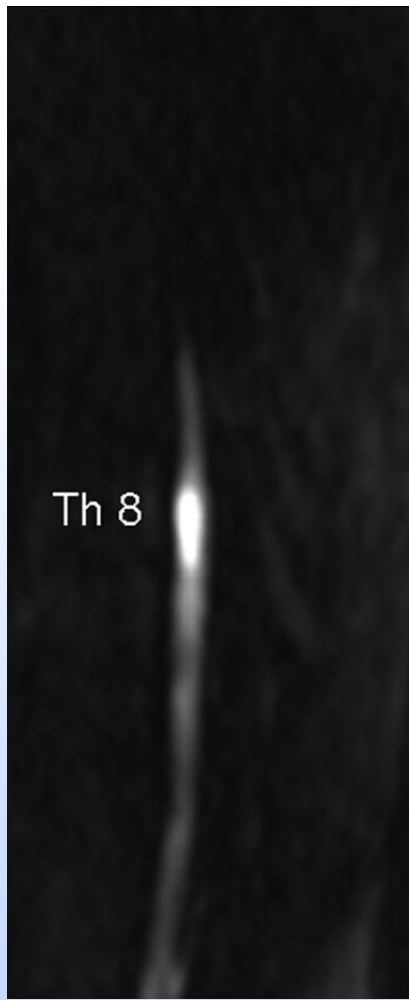
S

Systemic illness: Porphyrie, AIDS, Vaskulitis, paraneoplastische Syndrome, toxische Störungen



Problem: weniger die verpasste Diagnose CIP-CIM, sondern übersehene kausal therapiebare andere Ätiologie

Konsilfrage: CIP / CIM



Spinaler Abszess bei Sepsis



Epidurale Blutung bei MOV mit Gerinnungsstörung



Pathomechanistisch-ätiologische Perspektive

- **Demaskierung / Aggravierung** vorbestehender neuro-muskulärer Erkrankungen
(„Klassiker“: z.B. ALS, Myasthenie, Myopathien;
z.T. umgekehrte Kausalität: NM-Erkrankung – Aspiration –
Pneumonie – Sepsis – NM-Symptome; z.B. Botulismus)
- **Triggerung** durch „ICU-Erkrankung“
(„Klassiker“: z.B. GBS, Myasthenie, Myelitis)
- **Andere Komplikation** der ICU-Erkrankung
(Klassiker: Rhabdomyolyse, metabolische Myopathien,
Blutungen / Ischämien neuronal – spinal, CPM)
- Unabhängige Erkrankung mit sensorischen / motorischen
Symptomen



Spinal	Ischämie, Blutung, mechanisch, RF, Abszesse, zervikale Myelopathie, autoimmune bzw. erregerbedingte Myelitiden (z. B. ED, FSME, West-Nil-Virus)
Hirn (stamm)	z. B. bilateral, zentrale pontine Myelinolyse (ODS)
NM-Übertragung	Myasthenie, LES, Botulismus, Intoxikationen
Medikamente	Muskelrelaxanzien, neuromuskuläre Blockaden, Steroidmyopathie, Chemo-PNP,
Elyte	Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypermagnesiämie
System-KH (Neuro-Myopathien)	Diabetische Neuropathie, Autoimmunneuropathien / Myopathien z. B. GBS, Hirnstammenzephalitis, Vaskulitiden, CMV-/HIV-Infektion, Porphyrie, paraneoplastische Syndrome
Myopathien	Rhabdomyolysen, Muskeldystrophien, mitochondriale Myopathien, genetische Myopathien



- Dominante Beteiligung von Hirnnerven
- Sensibilitätsstörungen im Vordergrund
- Pyramidenbahnzeichen (z.B. Babinski)

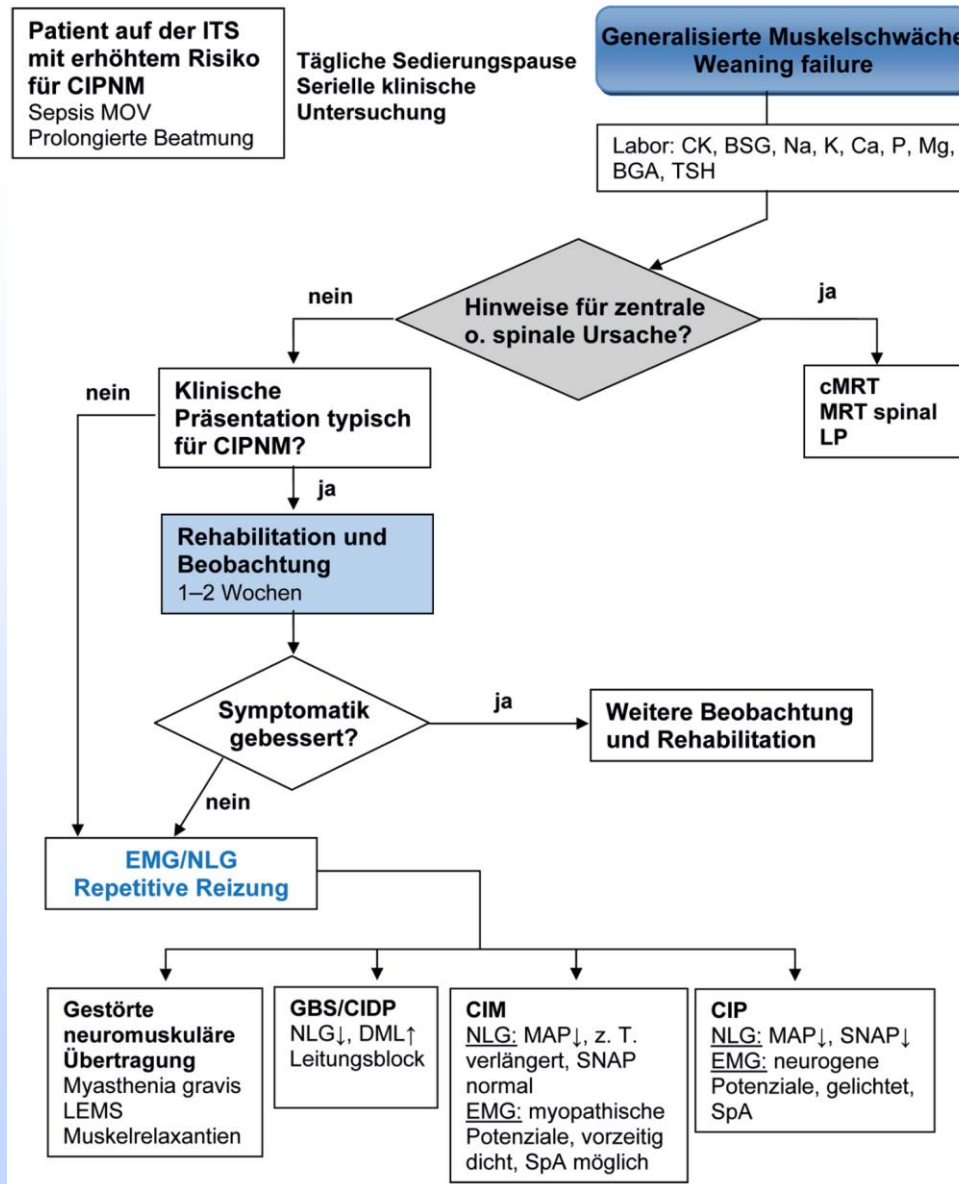


- Erhöhter Muskeltonus / Spastik
- Gesteigerte MER
- Reflexsprung o.E. ↔ u.E.

- o.E. „ausgespart“



- Progredienz nach Intensivphase





- Geschichte, Terminologie u. Definition des Syndroms
- Epidemiologie
- Risikofaktoren, Pathophysiologie und –mechanismen
- Diagnose und Differentialdiagnose
- Prävention und Therapie
- Prognose und Langzeitfolgen

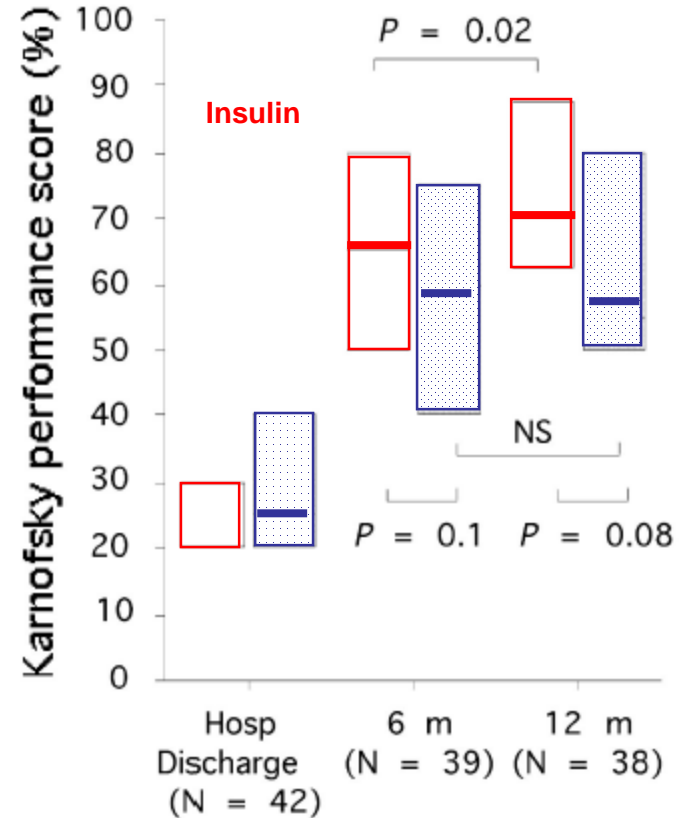
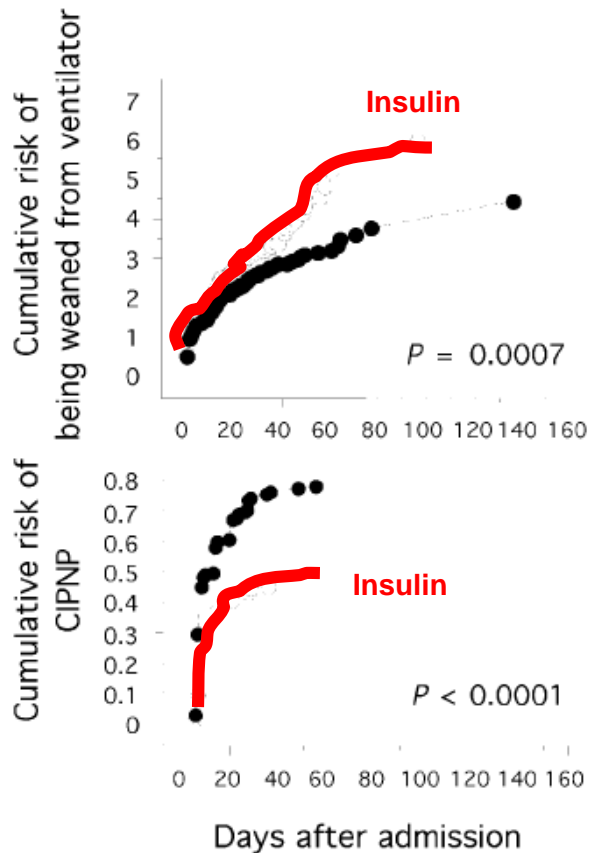


- Keine spezifische „Therapie“ möglich außer Management der Risikofaktoren – v.a. Sepsis
- Glukosesenkung bei Vermeidung von Hypoglykämien
- Homöostase (metabolisch, Elyte [K+], Ernährung)
- Normoalbuminurie
- Kritischer Einsatz: M-relaxantien / Kortikosteroide
- Möglichst kurze Analgosedierung auf geringstem Level
- Verhinderung von Sekundärschäden und frühe passive und aktive Mobilisierung (Lagerung, Physiotherapie, Stehapparat, Bettfahrrad)
- Evtl. neuromuskuläre elektrische Stimulation



Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients

G. Van den Berghe, MD, PhD; K. Schoonheydt, MD; P. Beex, MD; F. Bruyninckx, MD; and P.J. Wouters, MSc



Fallbeschreibungen und Serien hatten für IVIG's einen Nutzen proklamiert

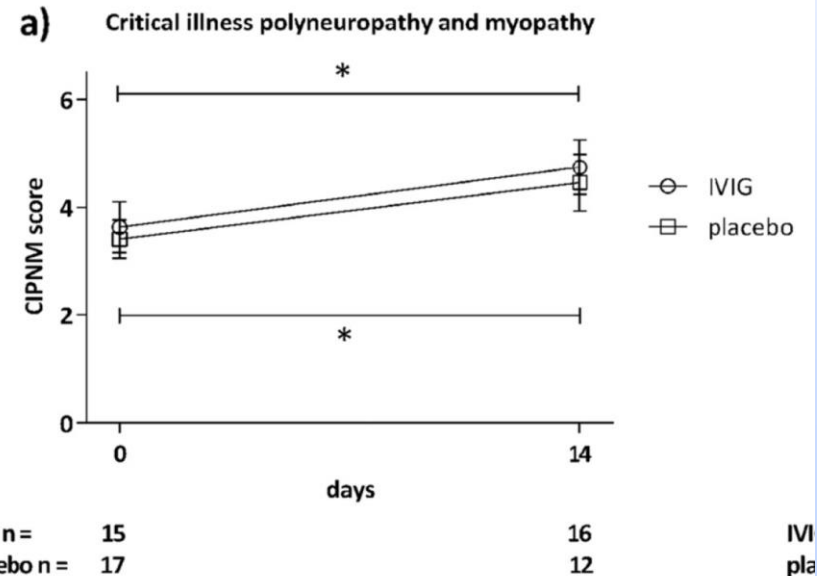
- Prospektive Studie (MOV + Sepsis)
19 Plc vs. 19 IVIG
- Keine Unterschiede

RESEARCH

Open Access

Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial

Richard Brunner^{1†}, Walter Rinner^{2†}, Christine Haberler³, Reinhard Kitzberger¹, Thomas Sycha², Harald Herkner⁴, Joanna Warszawska¹, Christian Madl¹ and Ulrike Holzinger¹



Brunner R et al. Crit Care 2013

ICUAW als Risikomarker:

- KH-Überleben - 30%
- 1-J-Sterblichkeit: +10–20% abs. (z. B. 29,3 vs. 48,2%)

Prognose der ICUAW:

- KH-Entlassung: 33%
- 3-Monate: 20-30%
- 6-12 Monate: 10–15%
- 2 J.: ca. 10%

Gute Besserungen im Mittel:

Barthel-Index 20 (akut) => 85 (1 Jahr)

CIP – CIM-Unterschiede:

- Remission CIM: 80–100 %
- CIP: 50–70 %.



Systematische Dx: klinische Tests, Fiberoptisch

20/22 (= 91%): Schluckstörungen

Bei 75%: Rückbildung < 4 Wo.

- Pürierte Kost: 82% geschluckt
- Flüssigkeiten: 78% Aspiration
- Speichel. 45% Aspiration

Konsequenzen für die „Sonden-Logistik“

Ponfick M et al. Crit Care Med. 2015, 43:365-372



- „Schwäche“ (Paresen +Ataxie)
- Stand- und Gangstörungen, Mobilität, Ataxie, Gleichgewicht ↓
- Schluckstörungen (= meist gut)
- Angst und Depression (50 vs. 25%)
- Sensibilitätsstörungen (Ataxie)
- Missempfindungen / neuropath. Schmerzen (Latenz)
- Autonome Störungen (Ödeme, Schweißsekretion)

Problem: 10-30% Kombination mit enzephalopathisch bedingten kognitiven Defiziten => Reha-Kooperation ↓

- Bei beatmeten Patienten v.a. bei Sepsis und MOV ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer neuromuskulären Schädigung im Sinne der ICUAW zu rechnen.
- Das Management von Risikopatienten für eine ICUAW ist supportiv und besteht aus der Vermeidung/ Bekämpfung der Risikofaktoren, früher Mobilisation, Lagerung und möglichst frühem Weaning.
- Die klinische Verdachtsdiagnose sollte differenzialdiagnostisch mit einer neurologischen ggf. neurophysiol. Untersuchung überprüft werden, um **keine anderen kausal therapierbaren Ursachen zu übersehen**

- Für ICUAW-Patienten ist eine (neurologische) Rehabilitation der Phase B anzustreben.
- Grundsätzlich ist die Prognose bei reiner Myopathie sehr gut, während die motorischen Schwächen und Sensibilitätsstörungen je nach Ausprägung der Neuropathie über längere Zeiträume persistieren.
- **Also: don't give up bei Tetrapeses**
- Bei etwa 10% der Betroffenen ist auch nach einem Jahr mit deutlichen **Langzeitresiduen** zu rechnen.