

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

Corso di Laurea Triennale in Tecniche di Neurofisiopatologia

Presidente: Prof. Angelo Antonini

TESI DI LAUREA

VALUTAZIONE DEL CMAP NEI PAZIENTI PEDIATRICI IN  
TERAPIA INTENSIVA: DATI PRELIMINARI

Relatore

Prof.ssa Elena Bizzaro

Laureanda

Letizia Scolari

Matricola

2012527

Anno Accademico 2022-2023



*A coloro che mi sono stati accanto lungo questo percorso,  
e a chi non ha potuto.*



## Sommario

L' *Intensive Care Unit- Acquired weakness* (ICUAW) è una sindrome sempre più riconosciuta nei pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva: essa è caratterizzata da una debolezza muscolare degli arti e respiratoria, principalmente originata da disfunzioni nervose e muscolari (rispettivamente *Critical Illness Polyneuropathy*, o CIP, e *Critical Illness Myopathy*, o CIM) non imputabili ad altre cause se non alla malattia critica del paziente e il suo trattamento. Sebbene questa condizione sia stata ampiamente documentata in pazienti critici adulti, in ambito pediatrico la letteratura è limitata: un solo studio prospettico ha stimato un'incidenza dell'1,7% basandosi unicamente su criteri clinici.

La diagnosi di ICUAW, peraltro di esclusione, può essere definita tramite la valutazione della forza muscolare con scala MRC. Tuttavia, questa metodica presenta diversi limiti, specie nella popolazione pediatrica dove non risulta ancora validata. Pertanto, su pazienti adulti, sono stati condotti esami neurofisiologici semplificati che si sono rivelati essere buoni test di screening per ICUAW su pazienti adulti. In particolare, un'ottima tecnica in termini di sensibilità risulta essere il PENT, o Peroneal Nerve Test, in cui è ritenuta significativa una riduzione d'ampiezza del CMAP peroneale del 25% rispetto al momento del ricovero. Questa valutazione longitudinale elettrofisiologica si è rivelata essere affidabile per il riconoscimento precoce di pazienti potenzialmente affetti da ICUAW, e, se integrata successivamente con un esame elettrofisiologico completo, ha permesso di diagnosticare precocemente CIM e/o CIP.

Pertanto, il presente elaborato ha come obiettivo principale la valutazione dello sviluppo di alterazioni dei parametri di conduzione nervosa del nervo peroneale e del nervo mediano in pazienti pediatrici ricoverati in TIPed tramite studi di conduzione motoria seriali. In concomitanza sono stati raccolti dati per creare dei valori di riferimento per i pazienti pediatrici ricoverati in terapia intensiva.

Ad oggi la numerosità campionaria è limitata e non sufficiente a trarre delle conclusioni definitive, ma dall'analisi preliminare svolta, risulta che i casi in cui si è verificato un calo dell'ampiezza sono significativamente più numerosi rispetto a quanto riportato in letteratura.



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW)</b>	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologia	2
1.1.2	Fattori di rischio	3
1.1.2.1	Fattori di rischio non modificabili	3
1.1.2.2	Fattori di rischio modificabili	4
1.1.3	Patofisiologia	5
1.1.4	Clinica	6
1.1.5	Diagnosi	7
1.1.5.1	Elettrofisiologia	8
1.1.5.2	Altri strumenti diagnostici	10
1.1.6	Classificazione	11
1.1.6.1	Critical Illness Polyneuropathy (CIP): caratteristiche e diagnosi	11
1.1.6.2	Critical Illness Myopathy (CIM): caratteristiche e diagnosi	12
1.1.6.3	Critical Illness PolyNeuroMyopathy (CIPNM): caratteristiche e diagnosi	13
1.1.6.4	Differenze elettrofisiologiche tra CIP e CIM	14
1.1.8	Diagnosi differenziale	15
1.1.8	Outcome e prognosi	16
1.1.9	Prevenzione e possibili trattamenti	17
1.2	Studi di conduzione nervosa	18
1.2.1	Richiami di anatomia e fisiologia	19
1.3	Velocità di Conduzione Motoria (VCM)	22
1.3.2	Esecuzione	22
1.3.3	Parametri valutati	24
1.3.4	Fattori tecnici	26
1.3.5	ENG pediatrica e maturazione delle risposte	28
1.3.6	Esecuzione in UTI	30

<b>2</b>	<b>Obbiettivi dello studio</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>33</b>
3.1	Casistica.....	33
3.2	Dati clinici.....	34
3.3	Protocollo ed acquisizione dei dati.....	38
3.4	Metodi di analisi Statistica.....	40
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>41</b>
4.1	Valori di riferimento.....	41
4.2	Valutazione longitudinale.....	43
4.3	Valutazione di fattori di rischio e fattori prognostici.....	46
<b>5</b>	<b>Discussione</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>51</b>
6.1	Prospettive future.....	51
	<b>Acronimi</b>	<b>53</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>55</b>



# Capitolo 1

## Introduzione

### 1.1 Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW)

Il paziente ricoverato nell'Unità di Terapia Intensiva è un individuo considerato critico, ossia che presenta un'insufficienza acuta di uno o più organi o sistemi che porta alla compromissione di almeno una delle tre funzioni vitali, con conseguente rischio per la vita. Coloro che sopravvivono alle malattie critiche sviluppano complicanze a breve e lungo termine, tra cui una marcata disabilità fisica oltre che ad una compromissione delle capacità cognitive, con una conseguente riduzione della qualità di vita (1). Nel 2010 è stato coniato dalla Society of Critical Care Medicine del 2010 il termine Post-Intensive Care Syndrome o PICS per descrivere il declino della salute fisica, cognitiva e mentale successivo ad un ricovero in terapia intensiva necessario nella fase acuta della malattia (2). La maggior parte delle disabilità fisiche della PICS originano dalla sindrome nota come Intensive Care Unit- Acquired Weakness (ICUAW) ovvero una debolezza muscolare acquisita in Terapia Intensiva.

La “perdita di forza e carne” (“loss of strenght and flesh”) in pazienti con quadri settici fu descritta per la prima volta nel XIX secolo da Osler. Nel 1984 Bolton et al. presentò gli aspetti clinici, elettrofisiologici e istopatologici della debolezza acquisita da pazienti ricoverati in TI (3). Successivamente sono stati scoperti vari meccanismi patogenetici alla base di ICUAW, identificando diverse entità patologiche che possono sottostare alla manifestazione clinica della debolezza: Critical Illness Polyneuropathy o CIP (4), Critical Illness Myopathy o CIM, Critical Illness PolyNeuroMyopathy o CIPNM e Critical Illness Myopathy and Neuropathy o CRY.MY.NE.

I quadri patologici sopracitati tendono però a identificare una sindrome con manifestazioni cliniche uniformi, e per questo motivo si parla di un'unica etichetta diagnostica clinica che le racchiude: l' Intensive Care Unit – Acquired Weakness (5). Ad oggi l'acronimo ICUAW è definito come un termine “ombrello” che racchiude diversi disordini neuromuscolari che non hanno altre cause plausibili se non la malattia critica del paziente e il suo trattamento (6–8).

Dalla letteratura emerge chiaramente come l'occorrenza di ICUAW, CIP e CIM possa determinare un prolungamento dei tempi di ventilazione invasiva, di degenza in T.I. e di ospedalizzazione, oltre che un aumento della mortalità dei pazienti critici e di morbidità nei sopravvissuti. Pertanto, il riconoscimento precoce di questi disordini risulta fondamentale per avviare tempestivi interventi

riabilitativi che attualmente sembrano essere la principale strategia per migliorare la prognosi di questi pazienti.

È importante diagnosticare precocemente l'ICUAW al fine di migliorare gli outcome a breve termine, quali la durata del ricovero in UTI e della ventilazione meccanica, e quelli a lungo termine, tra cui una debolezza prolungata che porta ad una riduzione delle capacità funzionali e conseguentemente della qualità di vita.

### **1.1.1 Epidemiologia**

Un numero sempre maggiore di pazienti ricoverati in ICU sopravvive a malattie critiche gravi, con percentuali che arrivano fino all'80% (5). Il ricovero, spesso prolungato, di questi individui comporta però il sommarsi di vari fattori di rischio che portano ad una maggiore incidenza di disturbi dell'apparato neuromuscolare, primo fra tutti la debolezza acquisita in terapia intensiva o ICUAW.

La prevalenza della ICUAW varia ampiamente a seconda della popolazione di pazienti studiati e dei relativi fattori di rischio, ma differisce anche in base ai metodi usati per la diagnosi e il timing della diagnosi stessa (9). Secondo vari studi l'ICU-Acquired Weakness si sviluppa nel 26-65% dei pazienti adulti ricoverati in UTI e ventilati meccanicamente per 5-7 giorni, fino ad arrivare al 67% di coloro che vengono ventilati a lungo termine (>10 giorni) (10-12).

Lo studio di Appleton et al. sull'incidenza dell'ICUAW che ha revisionato un totale di 33 studi (2686 pazienti totali) ha evidenziato che l'incidenza della sindrome quando questa era diagnosticata clinicamente (32%) era significativamente minore rispetto a quando essa era diagnosticata tramite studi elettrofisiologici (47%). Probabilmente ciò è dovuto alla scarsa compliance del paziente durante la valutazione clinica, che circa un quarto dei pazienti non era in grado di completare, mentre lo studio elettrofisiologico era eseguibile sulla quasi totalità del gruppo (5).

Da altri studi è risultato che l'11% dei pazienti ricoverati nelle UTI per almeno 24 ore manifesta ICUAW (10,13). Infine, è stato evidenziato che quadri subclinici sono presenti ma non diagnosticati nella quasi totalità dei pazienti ricoverati nelle terapie intensive. Non è ancora stato definito a quale livello di severità la debolezza acquisita in ICU diventa clinicamente evidente e rilevante (14,15).

I dati epidemiologici su ICUAW in ambito pediatrico sono ancora carenti e si limitano alla descrizione di poco più di 40 bambini in tutto il mondo. L'incidenza stimata nel più ampio studio prospettico risulta pari a 1.7% (16), di gran lunga inferiore a quella rilevata nella popolazione adulta. Tale dato potrebbe essere dovuto alla mancanza di consapevolezza e alla difficoltà nel riconoscere questa sindrome come un'entità clinica distinta nei pazienti pediatrici (17,18).

## 1.1.2 Fattori di rischio

L'incidenza dell'ICUAW varia notevolmente in base ai fattori di rischio del gruppo di pazienti in esame, che comprendono la severità della patologia di base, la durata del ricovero nell'UTI e della ventilazione meccanica, l'infiammazione, la sepsi e la disfunzione multiorgano, oltre che l'immobilizzazione, l'iperglicemia e l'uso di steroidi e di bloccanti neuromuscolari (19–21).

La figura 1 schematizza i vari fattori di rischio suddividendoli in modificabili e non modificabili.

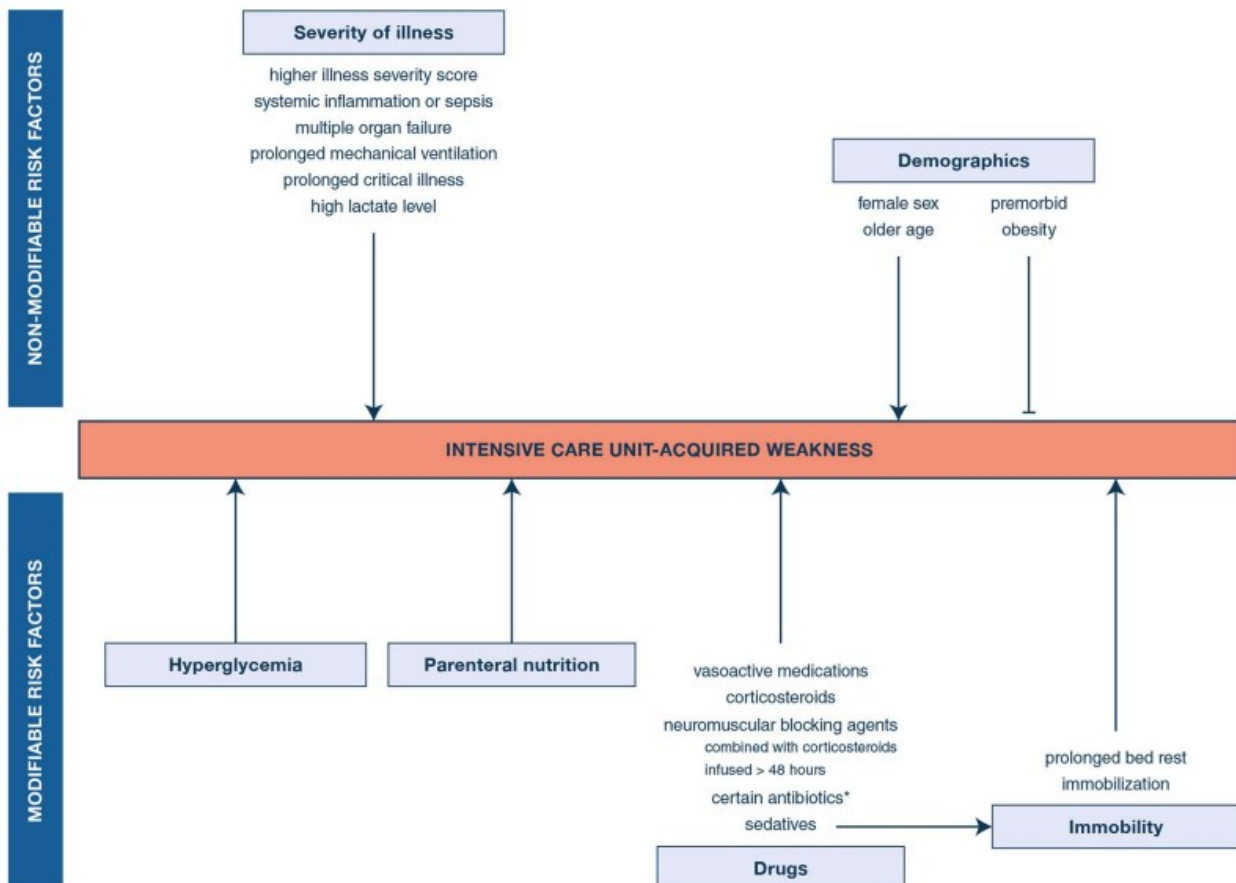


Figura 1. Overview dei fattori di rischio per ICUAW, tratto da Vanhorebeek I. et al., *ICU-acquired weakness* (9)

### 1.1.2.1 Fattori di rischio non modificabili

Fattori di rischio non modificabili sono il sesso e l'età dei soggetti: infatti, risultano maggiormente a rischio le donne rispetto agli uomini e gli anziani rispetto a pazienti più giovani (22) (20). È emerso invece che l'obesità risulta essere un fattore protettivo indipendente verso lo sviluppo di ICUAW e atrofia muscolare (23).

Uno dei fattori di rischio più significativamente correlati a questa patologia è la severità della malattia critica di base. Infatti, punteggi maggiori alle scale di valutazione (quali gli indici di mortalità in TI come il PIM3), lo stato settico, l'infezione, l'insufficienza multi-organo (MOF), nonché una durata prolungata della ventilazione meccanica e del ricovero in UTI, predicono in modo indipendente lo sviluppo della sindrome (20,22). L'associazione con la ventilazione meccanica potrebbe essere reciproca: essa aumenta il rischio di ICUAW e disfunzione diaframmatica o DW (Diaphragmatic Weakness), e, viceversa, l'ICUAW aumenta il rischio di ventilazione prolungata e fallimento dello svezzamento da essa (24).

Molteplici studi hanno evidenziato come i pazienti più inclini allo sviluppo di questa condizione siano principalmente affetti da sepsi grave, infiammazione sistemica o MOF: in questa categoria di soggetti si raggiungono percentuali pari al 70-100% di casi di ICUAW (5,10,25). Si ipotizza che l'ICUAW sia la manifestazione clinica di una disfunzione neuromuscolare causata dagli effetti dell'infiammazione sistemica generalizzata (19).

#### 1.1.2.2 Fattori di rischio modificabili

Oltre agli effetti dati dalla risposta dell'organismo agli stati settici e MOF, potenziali fattori di rischio associati in modo indipendente a ICUAW sono alcuni interventi, trattamenti o procedure utilizzati per trattare tali condizioni: immobilizzazione, antibiotici, amino glicosidi, corticosteroidi, neuro bloccanti muscolari (9).

Per quanto riguarda l'immobilizzazione, il suo ruolo nella patogenesi dell'ICUAW è difficilmente quantificabile, in quanto è una condizione costante nei pazienti ricoverati in UTI, ma deve essere comunque considerata soprattutto per le potenzialità terapeutiche di un'eventuale mobilizzazione precoce (26). Nei pazienti allettati i muscoli sono attivati meno frequentemente e con minor carico, determinando una perdita di tono e favorendo la debolezza. Inoltre, l'immobilizzazione del paziente predispone allo sviluppo di alterazioni a livello del microcircolo, riduce la resistenza all'insulina e aumenta la sintesi di citochine pro infiammatorie e specie reattive all'ossigeno, con conseguente proteolisi e ulteriore debolezza muscolare (27).

Un fattore di rischio correlato all'ICUAW che risulta anche essere frequentemente riscontrato in corso di sepsi è l'alterato controllo glicemico (9). Più studi riportano l'iperglicemia come fattore di rischio per i disordini neuromuscolari (13,25), e dimostrano come il trattamento con insulina possa ridurre l'incidenza di ICU-AW (7,28). Studi su animali o in vitro mostrano come l'insulina abbia effetti positivi sul muscolo scheletrico, in quanto ha un ruolo anabolico, è neuroprotettiva e potenzialmente antinfiammatoria (26).

La terapia con corticosteroidi (GCS), comunemente usata e molto spesso essenziale nel trattamento di patologie critiche quali stato settico refrattario e Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), è stata associata allo sviluppo di ICUAW in diversi studi. Nei modelli sperimentali essi indurrebbero una perdita selettiva dei filamenti di miosina (6) e una ridotta eccitabilità della membrana muscolare (7). Tuttavia, gli studi clinici hanno mostrato risultati contrastanti riguardo il ruolo degli steroidi: alcuni concludono che sono deleteri, altri che non hanno alcun effetto, ed un solo studio sostiene che siano protettivi quando l'iperglicemia conseguente all'uso di questi era evitata (29).

Farmaci bloccanti neuromuscolari o Neuromuscular Blocking Agents (NMBAs) sono comunemente usati nelle UTI, specie nei pazienti critici con ARDS. La somministrazione di questi può avere effetti avversi sui muscoli, aumentando il rischio di atrofia muscolare e il peggioramento di debolezza diaframmatica indotta dalla ventilazione meccanica (30). Inoltre, i bloccanti neuromuscolari aumentano la suscettibilità del muscolo ai GCS, determinando una riduzione dell'eccitabilità, e ovviamente portano all'immobilizzazione dei pazienti che risulta essere anch'essa implicata nello sviluppo di ICUAW. Tuttavia, l'elevata presenza di fattori di rischio concomitanti quali sepsi, iperglicemia, MOF e somministrazione di GCS non ha permesso di trarre evidenze certe sul loro ruolo (7).

Non essendovi ancora trattamenti e terapie specifiche per l'ICUAW, minimizzare l'esposizione a questi fattori risulta essere molto importante per prevenire questa complicanza e migliorare l'outcome del paziente critico.

### **1.1.3 Patofisiologia**

L'ICUAW si presenta in pazienti ricoverati in terapia intensiva per periodi di tempo più o meno prolungati e che sono esposti ai fattori di rischio sopra descritti, i quali innescano probabilmente una serie di meccanismi fisiopatologici che determinano la debolezza muscolare acquisita.

La patofisiologia di questa sindrome non è, tuttavia, ancora completamente conosciuta, in parte anche a causa dei problemi pratici ed etici che si incontrano nello studio dei meccanismi sottostanti in pazienti umani, che richiederebbe la biopsia del nervo e del muscolo. Nonostante ciò, gli studi su modelli animali hanno aiutato a comprendere come la debolezza generalizzata acquisita in terapia intensiva sia correlata ad alterazioni strutturali e funzionali del sistema nervoso centrale, dei nervi periferici e delle miofibre (9). I principali meccanismi che sarebbero risultati coinvolti in tale disordine della struttura e della funzionalità di nervi e muscoli comprendono:

- atrofia muscolare, causata dallo stato catabolico e il mancato carico meccanico dei muscoli;
- alterazioni muscolari strutturali, come la sostituzione fibroadiposa, segni di infiammazione e necrosi;
- disturbi del microcircolo, tra cui vasodilatazione e aumento della permeabilità;
- fallimento bioenergetico dato da un insufficiente apporto di ossigeno ai mitocondri;
- insufficiente attivazione dell'autofagia, che porta all'accumulo di danni ai mitocondri e ad altri componenti cellulari;
- disfunzioni della membrana e dei canali ionici, coinvolte nell'ipo/in-eccitabilità delle membrane nervose e muscolari (9)

Riassumendo, i cambiamenti strutturali e funzionali che avvengono in nervi e muscoli nell'ICUAW sembrano primariamente causati da un'inflammazione sistemica, a sua volta data dalla critical illness del paziente. L'inflammazione innesca una moltitudine di meccanismi, tra cui una disfunzione del microcircolo, con rilascio di sostanze pro-infiammatorie che penetrano nel tessuto nervoso e muscolare e causano un'alterata funzione mitocondriale, con relativo fallimento bioenergetico (1, 6, 27, 28).

#### **1.1.4 Clinica**

Spesso il sospetto di ICU-AW sorge al momento della sospensione della sedazione, quando viene riscontrato un elevato grado di debolezza agli arti. Un segno precoce risulta essere la ridotta responsività alla stimolazione dolorosa, che provoca un'evidente risposta della muscolatura mimica del viso ma movimenti limitati o assenti degli arti (6). La gravità del quadro clinico è molto variabile, comprende limitazioni lievi fino a paresi e tetraplegia, che una volta terminato il periodo di ricovero in UTI possono portare alla compromissione dello svolgimento delle attività quotidiane (33). Un altro segno che può portare all'ipotesi di ICUAW è la debolezza dei muscoli respiratori con conseguente difficoltà nello svezzamento dalla ventilazione meccanica, causata dal coinvolgimento dei nervi frenici e dei muscoli respiratori quali il diaframma, i muscoli intercostali e i muscoli respiratori accessori (33), che si verifica nell'80% dei pazienti con ICUAW (34). Questi riscontri portano ad indagare le diverse diagnosi differenziali [vedi paragrafo 1.1.6] di disordini neuromuscolari giungendo così alla possibile diagnosi di ICU-AW (6).

Le manifestazioni cliniche di questa patologia sono una debolezza generalizzata e simmetrica agli arti, con risparmio dei muscoli del distretto facciale, e una debolezza dei muscoli respiratori con difficoltà di svezzamento dalla ventilazione meccanica. I riflessi osteo-tendinei (ROT) sono solitamente ridotti o assenti, ma se normali non escludono la patologia. Nelle forme miopatiche la

debolezza è prossimale con riflessi assenti o diminuiti ma nessun deficit sensitivo, mentre nelle forme neuropatiche la debolezza è più distale con riflessi ridotti o normali e deficit sensitivi distali (35,36).

La valutazione clinica del paziente in UTI dipende dalla sua collaborazione, e questa può essere compromessa dalla sedazione, dal delirio, dall'encefalopatia e da altri fattori che influenzano la funzione cerebrale corticale (6,27). Le condizioni del ricovero e le patologie associate possono mascherare il quadro di debolezza, e per questo motivo solo un quarto dei pazienti con ICUAW viene individuato dalla presentazione clinica (37).

### **1.1.5 Diagnosi**

La diagnosi di ICUAW (Tabella 1) dovrebbe essere considerata in tutti i casi di debolezza generalizzata degli arti che si sviluppa in assenza di eziologie o condizioni esterne alla critical illness sottostante (35).

Un criterio fondamentale per la diagnosi di questa patologia è che la debolezza deve essere successiva all'esordio della critical illness, infatti, sintomi che precedono il ricovero in ICU dovrebbero dirigere l'attenzione verso altre eziologie. La storia clinica generalmente rivela vari fattori di rischio, che sono stati precedentemente trattati in questo elaborato.

Lo strumento più utilizzato per valutare la forza muscolare è la scala MRC (Medical Research Council), che è considerato il gold standard per la diagnosi di ICUAW: l'esame consiste nella valutazione bilaterale di 3 gruppi muscolari dell'arto superiore (abduzione della spalla, flessione del gomito, estensione del polso) e 3 dell'arto inferiore (flessione anca, estensione del ginocchio, flessione dorsale della caviglia). Si attribuisce un punteggio da 0 a 5 per ciascun item, dove lo zero indica nessuna contrazione muscolare e il 5 indica una forza muscolare normale. Uno score < 48 è stato considerato come cut-off da diversi studi (38), e se evidenziato in almeno due valutazioni separate da un periodo minimo di 24 ore è segno di ICUAW (39).

Un successivo criterio che rientra nella diagnosi di ICU-Acquired Weakness è la concomitante debolezza dei muscoli respiratori che determina difficoltà allo svezzamento della ventilazione invasiva ed eventuale sviluppo di insufficienza respiratoria di origine neuromuscolare in caso di estubazione.

Infine, la diagnosi di ICUAW è una diagnosi clinica di esclusione, quindi è necessario escludere le cause di debolezza non correlate alla critical illness del paziente [vedi paragrafo 1.1.7].

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) Debolezza generalizzata sviluppatasi successivamente all'onset della critical illness</li><li>2) Debolezza diffusa (sia prossimale che distale), simmetrica, flaccida e generalmente con risparmio dei nervi cranici</li><li>3) Punteggio totale alla scala MRC &lt; 48, con punteggio medio &lt; 4 in tutti i gruppi muscolari testabili, evidenziato in almeno 2 occasioni separate da un periodo minimo di 24 ore</li><li>4) Dipendenza dalla ventilazione meccanica</li><li>5) Esclusione delle cause di debolezza non correlate alla critical illness sottostante.</li></ol> |
|--|

Criteria minimi per la diagnosi di ICUAW: 1, 2, 3 o 4, 5
--

Tabella 1. Criteri diagnostici per ICUAW. Adattata da Stevens RD et al., *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness* (35)

La valutazione della forza tramite scala MRC è facilmente applicabile al letto del paziente, e i risultati ottenuti correlano con i tempi di ospedalizzazione, la mortalità e la durata della ventilazione meccanica in pazienti adulti critici (40). Tuttavia, l'applicazione della scala MRC è operatore-dipendente, essendo basata sulla percezione di un esaminatore dell'attivazione muscolare contro diversi gradi di resistenza applicata, ed inoltre richiede che il paziente sia vigile, collaborante e capace di contrarre in modo massimale i muscoli esaminati, condizioni che nelle UTI sono difficilmente riscontrabili. A differenza degli adulti, l'utilizzo della scala MRC non è validato nei bambini, specie se di età inferiore a 5 anni (21), a causa di fattori che includono il comportamento e le abilità psicomotorie e percettive del bambino. Pertanto, la diagnosi clinica di ICUAW in pazienti pediatriche risulta essere discutibile e difficilmente applicabile, ancor di più in bambini ricoverati in terapia intensiva, che spesso presentano uno stato di vigilanza alterato. In alternativa alla scala MRC, in letteratura viene proposto anche l'utilizzo del dinamometro per valutare la forza muscolare, metodica che tuttavia presenta i medesimi limiti dello score: è diagnostico per ICUAW quando il valore della presa risulta <11 kg per gli uomini e <7 kg per le donne (9).

Per i motivi precedentemente citati, i clinici si servono di altre metodiche strumentali quali studi elettrofisiologici, analisi tissutali e tecniche di imaging. Questi test, oltre che rappresentare dei possibili criteri complementari nella diagnosi di ICUAW aiutano nel classificare le forme con cui essa si presenta.

#### 1.1.5.1 Elettrofisiologia

La diagnostica elettrofisiologica è utilizzata per valutare il sistema nervoso periferico e si serve di studi sulla conduttività dei nervi (NCS) o elettroneurografia (ENG), dell'elettromiografia (EMG) e di



test sulle giunzioni neuromuscolari (38). Queste tecniche nel contesto di ICUAW possono identificare la presenza di alterazioni neuropatiche o miopatiche, ed escludere altre diagnosi.

L'elettromiografia ad ago (EMG) viene registrata in condizioni di riposo, di contrazione intermedia e di contrazione massimale, per cui dev'essere effettuata nel paziente sveglio e collaborante. Se il soggetto non è in grado di contrarre volontariamente i muscoli, l'EMG dà informazioni solo sull'attività elettrica a riposo del muscolo: possono essere presenti potenziali di fibrillazione e onde positive (PSW) che sono evidenze aspecifiche di recente denervazione o necrosi del muscolo (41). Con l'attivazione volontaria del muscolo si registrano invece i potenziali di unità motoria o MUP. MUPs di breve durata e bassa ampiezza sono segno di perdita di fibre muscolari funzionali all'interno di ciascuna unità motoria, verosimile indice di miopatia. Nel caso di neuropatia inizialmente si avranno MUP normali o ridotti, mentre risulteranno essere polifasici, di lunga durata ed elevata ampiezza dopo l'inizio del processo di rinnervazione collaterale delle fibre denervate. Infine, durante la contrazione volontaria massimale si dovrebbe registrare un pattern interferenziale dove più MUPs si sovrappongono: questo pattern è ridotto nei processi neuropatici, mentre nel caso di miopatie si avrà un tracciato di ridotta ampiezza con reclutamento precoce dei MUPs, ovvero si otterrà il tracciato interferenziale con sforzi non massimali (39).

Un limite dell'EMG ad ago è che il soggetto deve essere vigile, collaborante e in grado di contrarre volontariamente i muscoli, condizioni non richieste invece per l'esecuzione di studi di conduzione nervosa (NCS) [vedi paragrafo 1.2]. Quest'ultimi rappresentano infatti una valida alternativa alla valutazione clinica per indagare la funzionalità del sistema nervoso periferico. Nello specifico vengono analizzati il potenziale d'azione muscolare composto (CMAP), il potenziale d'azione del nervo sensitivo (SNAP) e la velocità di conduzione del nervo motoria (VCM) [vedi paragrafo 1.3] e sensitiva (VCS). I cambiamenti elettrofisiologici possono essere rilevati già 24-48 ore dopo l'inizio della malattia critica e spesso tali reperti precedono lo sviluppo di segni clinici (42,43). Ciò dimostra che l'esame neurofisiologico risulta essere uno strumento potenzialmente efficace nel riconoscimento precoce dell'ICUAW.

Tuttavia, lo studio elettrofisiologico è dispendioso sia in termini di tempo che di personale specializzato, e per questo motivo sono stati sviluppati studi NCS semplificati che possano comunque diagnosticare accuratamente la presenza di ICUAW (44,45). Ad esempio, il test semplificato del nervo peroneale (PENT) è stato convalidato in due studi prospettici multicentrici condotti in Italia, ovvero lo studio CRIMYNE-1 (44) e lo studio CRIMYNE-2 (46): entrambi hanno confermato che una riduzione del CMAP peroneale di più di due deviazioni standard dal valore di normalità identifica i pazienti con ICUAW con una sensibilità del 100% e una specificità dell'85% rispetto a studi

EMG/NCS completi. Anche seguendo il criterio di riduzione del CMAP del 25% rispetto ai valori di base, il PENT si è rivelato un efficace test di screening con valori di specificità e sensibilità altrettanto elevati. Verosimilmente, il test sul nervo peroneale si dimostra così accurato rispetto a studi di conduzione svolti su altri nervi in quanto lo SPE, essendo una via nervosa di lunghezza considerevole, risulta essere particolarmente suscettibile ai danni di natura meccanica e chimico-fisica. Nel presente elaborato, che usa un protocollo molto simile a quello usato nello studio CRIMYNE, si è scelto di seguire il criterio di riduzione del CMAP del 25% rispetto ai valori al giorno 0 in quanto non si hanno valori normativi definiti per i pazienti pediatrici ricoverati in terapia intensiva. Per questo motivo per cui si è posto come obiettivo secondario lo sviluppo di valori di riferimento per questa categoria di individui, ma per ottenere valori affidabili la numerosità del campione dovrà essere aumentata.

Infine, la giunzione muscolare può essere valutata tramite metodiche come la stimolazione ripetitiva e l'EMG di singola fibra, che sono utili nell'escludere disturbi della trasmissione neuromuscolare postsinaptica (es. Miastenia Gravis o effetti dei NMBA) e presinaptica (es. sindrome di Lambert-Eaton) (39).

#### 1.1.5.2 Altri strumenti diagnostici

Un altro strumento diagnostico utilizzato per la diagnosi di ICUAW e delle sue sottocategorie è la biopsia del nervo e del muscolo, che a seconda dei quadri clinici presenta segni di neuropatia e/o di miopatia. Tuttavia presenta dei limiti: è un esame invasivo, non è riproducibile, non ha chiare indicazioni e non permette di ottenere informazioni prognostiche (6).

I marker sierologici sono un altro elemento utile alla diagnosi di ICUAW, fra questi il livello di creatinichinasi (CK) risulta essere il più analizzato. In uno studio sono stati riscontrati livelli elevati di CK nel 76% dei pazienti ventilati meccanicamente, questi dati non sono però stati confrontati con studi elettrofisiologici e solo la metà dei soggetti ha sviluppato debolezza acquisita (39). Fondamentalmente i livelli di CK sono aumentati di poco ed in modo transitorio nell'ICUAW, quindi nei casi di un incremento notevole e persistente si dovrebbe sospettare un altro tipo di miopatia (19).

Un ulteriore strumento impiegato in diversi studi per la diagnosi di questa patologia è l'ecografia, una tecnica di imaging che permette di valutare la struttura dei muscoli esaminati in termini di quantità, quindi di massa muscolare, e di qualità, quindi di composizione tissutale. Vari studi hanno individuato un decremento tempo-dipendente dello spessore di vari muscoli (tra cui quadricipite femorale, bicipite e altri muscoli dell'avambraccio) correlato a perdita di tono e declino clinico significativi (47,48). Tuttavia non è ancora stata delineata la sicura correlazione tra cambiamenti ecografici e la valutazione clinica o neurofisiologica (39).

### 1.1.6 Classificazione

Come spiegato in precedenza, l'ICU- Acquired Weakness è una definizione clinica indifferenziata che descrive la debolezza generalizzata in pazienti critici che non ha altre cause plausibili se non la malattia critica (critical illness) e il suo trattamento. Le disfunzioni neuromuscolari nel contesto della critical illness, riconosciute ancor prima della formulazione del termine ICUAW, ne rappresentano la principale causa.

In relazione a quanto evidenziato dai test elettrofisiologici e dalla biopsia muscolare e del nervo, l'ICUAW può essere sotto classificata rispettivamente come Critical Illness Myopathy (CIM), come Critical Illness Polyneuropathy (CIP) o come Critical Illness PolyNeuroMyopathy (CIPNM o CINM). Quest'ultima rappresenta una combinazione delle due ed è la forma più comune con cui si presenta l'ICU- Acquired Weakness. Anche l'atrofia muscolare risulta coinvolta nello sviluppo di debolezza acquisita, e potrebbe coesistere con la CIPNM (Figura 2).

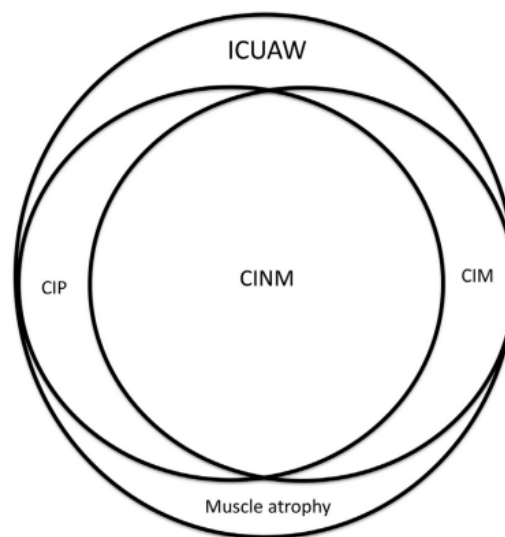


Figura 2. Associazione tra ICUAW, CIP, CIM e CINM. Tratta da Kramer CL. *Intensive Care Unit-Acquired Weakness* (19)

Come per l'ICUAW, l'incidenza di CIP, CIM e CIPNM varia in base alla popolazione studiata, ai criteri diagnostici e al timing delle valutazioni eseguite. Nello studio di Koch et al. che includeva 53 pazienti con critical illness CIM e CIP erano state diagnosticate rispettivamente nel 68% e nel 38% dei casi. Inoltre le evidenze neurofisiologiche di CIM erano evidenziate prima di quelle di CIP, in un tempo medio di circa 3 giorni dall'esordio della critical illness (49). In un altro studio 33 pazienti su 45 mostravano segni di CIM e solo 4 di CIP (50). La CIP isolata rimane una condizione rara, ma l'incidenza di CIM e CIPNM risulta compresa tra il 25% e l'83%, a seconda della malattia critica di base dei soggetti (36).

#### 1.1.6.1 Critical Illness Polyneuropathy (CIP): caratteristiche e diagnosi

La critical illness polyneuropathy è una polineuropatia assonale distale motorio-sensitiva tipicamente simmetrica e maggiormente distale, a carico degli arti e dei muscoli respiratori ma con risparmio del distretto facciale (3). CIP spesso si sviluppa precocemente (2-5 giorni) in presenza di SIRS e sepsi, o frequentemente dopo una settimana di ventilazione meccanica (51).

La polineuropatia da critical illness è diagnosticata in pazienti che soddisfano i criteri per ICUAW e che all'esame elettrofisiologico presentano segni di polineuropatia assonale sensitivo-motoria (tabella 2). Alla valutazione clinica viene evidenziata la debolezza tipica dell'ICU-Acquired Weakness, associata ad un deficit prevalentemente distale della sensibilità dolorifica, della temperatura e della vibrazione. La compromissione del sistema sensitivo è una delle caratteristiche che differenzia CIP dalla CIM, tuttavia, è difficile da documentare in pazienti sedati e/o non collaboranti.

Agli studi di conduzione nervosa la CIP è principalmente caratterizzata da una ridotta ampiezza del potenziale d'azione del nervo sensitivo (SAP) e del potenziale d'azione composto del muscolo (CMAP), con velocità di conduzione del nervo normale o leggermente diminuita.

<ol style="list-style-type: none"><li>1) Paziente incontra i criteri per ICUAW</li><li>2) CMAP ridotti al &lt;80% del limite di norma in almeno 2 nervi</li><li>3) SNAP ridotti al &lt;80% del limite di norma in almeno 2 nervi</li><li>4) Velocità di conduzioni normali o vicine ai valori di norma senza blocchi di conduzione</li><li>5) Assenza di risposta decrementale alla stimolazione ripetitiva</li></ol>
---

Tabella 2. Criteri diagnostici per CIP. Adattata da Stevens R.D. et al., *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness* (35)

Nelle fasi iniziali della critical illness si hanno alterazioni all'esame neurofisiologico ma non alla biopsia, che invece mostra evidenze di CIP più tardivamente, come dimostrato dallo studio di Latronico et al (52) dove su 22 pazienti con segni di neuropatia agli studi di conduzione nervosa solo il 36% presentava anormalità alla biopsia del nervo. Ciò è la dimostrazione di come i cambiamenti funzionali precedono sia le alterazioni strutturali che i segni clinici.

La diagnosi di CIP richiede la differenziazione da altre cause di debolezza generalizzata quali CIM e altre polineuropatie. La sindrome di Guillain Barre (GBS) è spesso considerata in quanto frequente causa di ricovero in ICU: GBS è distinguibile attraverso la storia clinica, il coinvolgimento dei nervi cranici, l'elevata quantità di proteine nel liquor e i blocchi di conduzione con onde F prolungate o assenti all'esame neurofisiologico (39).

#### 1.1.6.2 Critical Illness Myopathy (CIM): caratteristiche e diagnosi

La critical illness myopathy è una miopatia acuta primaria caratterizzata da atrofia muscolare non secondaria a denervazione. Si presenta come debolezza muscolare più prossimale che distale, con possibile coinvolgimento dei muscoli facciali (36). È stato recentemente dimostrato che la miopatia

da critical illness ha un'incidenza maggiore rispetto alla CIN, e che nella CIPNM si sviluppa prima la miopatia e poi la neuropatia (27,39,51).

La miopatia da critical illness è diagnosticata nei pazienti che rispettano i criteri per ICUAW e presentano evidenze miopatiche all'EMG e/o alla biopsia del muscolo (tabella 3).

Alla valutazione clinica, si riscontra debolezza generalizzata, ma in pazienti non collaboranti risulta difficile valutare la funzione muscolare e la capacità di generare forza; quindi, la conferma di CIM viene data dalla biopsia del muscolo o dalla stimolazione diretta del muscolo (DMS).

1) Pazienti incontrano criteri per ICUAW
2) SNAP con ampiezza >80% del limite di norma in almeno due nervi
3) EMG mostra in almeno due gruppi muscolare MUPs con breve durata, bassa ampiezza e reclutamento precoce o normale con o senza potenziali di fibrillazione
4) DMS dimostra una ridotta eccitabilità (rapporto Muscolo/nervo >0.5) in almeno due gruppi muscolari
5) Esame istologico è coerente con miopatia
CIM probabile: criteri 1, 2, 3 o 4; o 1 e 5
CIM definita: criteri 1, 2, 3 o 4, 5

Tabella 3. Criteri diagnostici per CIM. Adattata da Stevens RD et al., *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness* (35)

All'esame istologico vi sono alterazioni strutturali peculiari, vengono infatti osservati segni di atrofia delle fibre prevalentemente di tipo 2, insieme ad una perdita selettiva dei filamenti spessi, mentre dal punto di vista funzionale si ha una ridotta eccitabilità della membrana muscolare (6,53).

CIM deve essere differenziata da altre cause di debolezza generalizzata, in particolare dalla cachessia e dalla miopatia da disuso, che sono comuni in pazienti con critical illness.

#### 1.1.6.3 Critical Illness PolyNeuroMyopathy (CIPNM): caratteristiche e diagnosi

La critical illness polyneuromyopathy è caratterizzata da una combinazione tra le due forme sopracitate (tabella 4), e sembrerebbe avere una prevalenza maggiore rispetto a CIP e CIM considerate singolarmente (52,54). È descritta come una polineuropatia assonale acuta sensitivo-motoria con coinvolgimento primario sia del muscolo che del nervo. La debolezza muscolare conseguente ad essa risulta più prossimale che distale, mentre la sensibilità è ridotta specie nelle estremità distali (27).

1) Pazienti rispettano criteri per ICUAW (vedi tabella 1)
2) Pazienti rispettano criteri per CIP (vedi tabella 2)
3) Pazienti rispettano criteri per CIM probabile o definita (vedi tabella 3)
CINM è diagnosticata con tutti e tre i criteri presenti

Tabella 4 Criteri diagnostici per CINM o CIPNM. Adattata da Stevens RD et al., *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness* (35)

#### 1.1.6.4 Differenze elettrofisiologiche tra CIP e CIM

Negli studi di conduzione nervosa i CMAPs sono significativamente ridotti sia nella critical illness polyneuropathy sia nella critical illness myopathy. Vi è però una caratteristica che differenzia le due patologie, ovvero la durata del CMAP, che è correlata alla conduzione dell'impulso elettrico lungo la fibra muscolare. In pazienti affetti da CIM essa è prolungata, e ciò supporta la teoria dell'ineccitabilità del muscolo data dalla canalopatia del sodio come meccanismo patofisiologico della malattia (19,55,56). Viene considerato indicativo di CIM o CIPNM un aumento della durata del CMAP di 8 ms nelle velocità di conduzione motoria effettuate su tutti i nervi ad eccezione del nervo peroneo comune, in cui l'aumento della durata deve essere di almeno 15 ms (57). I SAP invece risultano ridotti in ampiezza nella CIP, mentre sono inalterati nella CIM.

All'EMG può essere presente attività spontanea a riposo in entrambe le patologie, mentre durante la contrazione si hanno tipicamente MUPs di durata ridotta e reclutamento precoce nel caso di CIM (19), mentre nel caso di CIP nelle fasi iniziali della critical illness si riscontrano MUPs normali o lievemente ridotti, mentre a seguito del processo di reinnervazione collaterale si osservano MUPs prolungati, polifasici e di ampiezza aumentata con reclutamento ridotto. L'esame neurofisiologico tuttavia ha un importante limite: in pazienti sedati, non collaboranti o non capaci di contrarre in modo massimale i muscoli, le evidenze dell'EMG ad ago non sono attendibili (41).

Questo problema può essere ovviato grazie alla stimolazione diretta del muscolo o DMS (figura 3)(58). Essa mette a confronto i CMAPs elicitati dalla stimolazione del nervo motorio (neCMAP) con i CMAPs elicitati dal muscolo stesso (dmcMAP). Il parametro ricavato è un rapporto tra le due ampiezze ricavate (neCMAP/dmcMAP): se  $< 0.5$  indica un processo neuropatico, se  $> 0.5$  e relativo dmcMAP ridotto suggerisce un disturbo miopatico (59).

Studi recenti combinano il rapporto nervo/muscolo e ampiezza del CMAP negli algoritmi diagnostici per ICUAW, anche se l'interpretazione della DMS nei casi di CIPNM risulta difficoltosa (31,54).

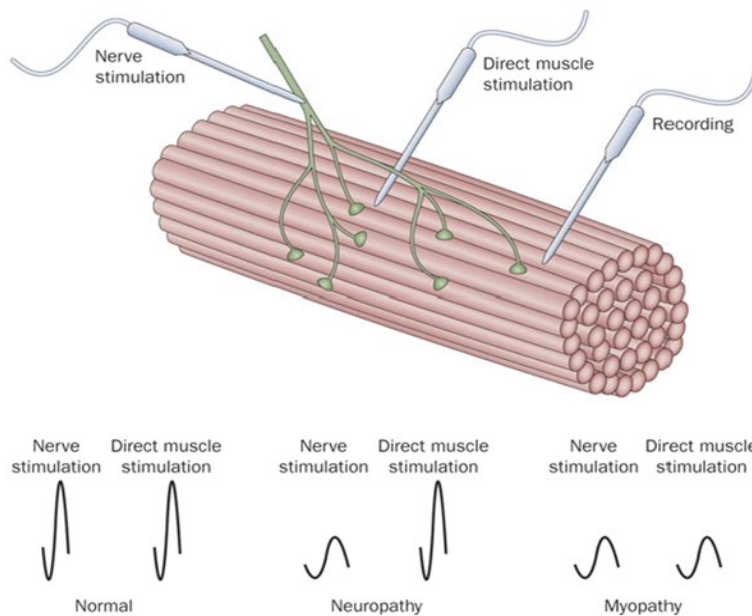


Figura 3. Direct Muscle Stimulation (DMS), durante la quale gli elettrodi di stimolazione e di registrazione sono entrambi posizionati nel muscolo. Nella CIN i potenziali d'azione muscolare composti sono ridotti o assenti dopo la stimolazione del nervo, ma normale dopo la stimolazione diretta del muscolo. Nella CIM i potenziali d'azione muscolari composti sono ridotti o assenti dopo entrambe le stimolazioni.

Tratta da Zink W. et al., *Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit* (55)

### 1.1.8 Diagnosi differenziale

Diversi processi patologici possono portare alla debolezza muscolare o alla paresi in pazienti critici. La debolezza generalizzata in pazienti ricoverati nelle UTI può essere dovuta a disturbi neuromuscolari primari che rappresentano anche la causa del ricovero in terapia intensiva, quali la sindrome di Guillain-Barrè, la Miastenia Gravis e la SLA, ma ciò accade raramente, in percentuale inferiore allo 0,5% di tutti i ricoveri in UTI negli adulti. Più frequentemente la debolezza deriva da disordini neuromuscolari secondari, che si sviluppano cioè durante il ricovero in terapia intensiva: tra questi le più frequenti sono le disfunzioni neuromuscolari da critical illness (CIP, CIM e CIPNM).

Le più comuni patologie neuromuscolari che si presentano come debolezza generalizzata sono (35):

- Patologie/lesioni bilaterali cerebrali o del tronco: Traumi, stroke ischemico o emorragico, encefaliti infettive e non infettive, ascessi, mielinolisi pontina centrale
- Patologie del midollo spinale: traumi, infarti midollari, ascessi epidurali, mielopatie immuno-mediate (mielite trasversa, neuromielite ottica), mielopatie compressive non traumatiche, mielopatie infettive (HIV, West Nile virus)
- Patologie delle corna anteriori: SLA, poliomielite, infezioni (West Nile virus, HIV), poliradicolopatie, disturbi paraneoplastici dei motoneuroni
- Neuropatie periferiche: Critical Illness Polyneuropathy (CIP), Sindrome di Guillain-Barrè, neuropatia difterica, polineuropatie demielinizzanti croniche idiopatiche, poliradicolopatie, neuropatie tossiche, neuropatie associate a linfoma, vasculiti, porfiria, neuropatie paraneoplastiche

- Patologie della placca neuromuscolare: Miastenia gravis, debolezza indotta da farmaci (bloccanti neuro-muscolari), sindrome di Lambert Eaton, ipermagnesemia, botulismo
- Patologie del muscolo: Critical Illness Myopathy (CIM), miopatie infettive e infiammatorie, miopatia ipokaliemica, miopatia da disuso, miopatia tossica o indotta da farmaci, rabdomiolisi, cachessia, miopatie congenite

L'acronimo MUSCLES (tabella 5) è utile nel ricordare le cause più comuni di debolezza muscolare primaria e secondaria dei pazienti ricoverati in terapia intensiva (51).

M	Medications: steroidi, bloccanti neuromuscolari, Zidovudine, Amiodarone
U	Undiagnosed neuromuscular disorders (Miastenia, LEMS, miopatie infiammatorie, miopatie mitocondriali, deficit maltasi acida)
S	Spinal Cord Disease (ischemia, compressione, trauma, vasculiti, demielinizzazioni)
C	Critical Illness Myopathy (CIM), Polyneuropathy (CIP) o PolyNeuroMyopathy (CIPNM)
L	Loss of muscle mass (miopatia cachettica, rabdomiolisi)
E	Electrolyte disorders (ipokaliemia, ipofosfatemia, ipermagnesemia)
S	Systematic Illness (Porfiria, AIDS, Vasculiti, paraneoplastiche, tossiche)
LEMS: Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, AIDS: Acquired ImmunoDeficiency Syndrome	

Tabella 5. Possibili cause di debolezza muscolare in ICU, adattato da Maramattom B.V. et al., *Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit* (48)

### 1.1.8 Outcome e prognosi

Nei pazienti con ICUAW si hanno una serie di complicanze a breve e lungo termine, che influenzano la prognosi in base anche al quadro clinico iniziale e alla severità della debolezza acquisita.

Innanzitutto si riscontrano maggiori difficoltà nello svezzamento da ventilazione meccanica e durata della degenza aumentata, con un relativo aumento dei costi del ricovero (10,25). L'aumento della mortalità associato all'ICU-Acquired Weakness è ancora un aspetto controverso, anche se la correlazione è stata dimostrata da diversi studi (11,12): in uno di questi il tasso di mortalità durante il ricovero era aumentato del 30% nei pazienti con ICUAW rispetto a pazienti con malattie critiche simili, così come la mortalità ad un anno del ricovero che arrivava al 13% (25).

La prognosi a lungo termine dei pazienti sopravvissuti a malattie critiche e ICUAW comprende debolezza prolungata con conseguente riduzione della capacità funzionale e della qualità di vita (27).



Nei 6 mesi successivi alla dimissione si ha un marcato recupero funzionale, che tende però a raggiungere un plateau a distanza di un anno dal ricovero. In questo periodo si hanno outcome variabili: la prognosi risulta peggiore in soggetti più anziani, con pregresse comorbidità e con una durata del ricovero in UTI maggiore (29).

### **1.1.9 Prevenzione e possibili trattamenti**

Dato che l'eziopatogenesi dell'ICUAW non è ancora del tutto compresa, la riduzione dei fattori di rischio associati ad essa rimane l'unico modo per prevenire la sua insorgenza o evitare peggioramenti.

Le terapie volte a ridurre l'infiammazione sistemica purtroppo non sono associate ad una riduzione dell'incidenza e della gravità della patologia, tuttavia, il riconoscimento e il trattamento precoce della sepsi sono ritenuti essere preventivi (19). Come spiegato in precedenza, un fattore di rischio associato all'ICUAW è l'iperglicemia: uno stretto controllo glicemico attuato evitando momenti di ipoglicemia sembra essere una strategia di cura ragionevole. Il livello di glucosio ottimale non è ancora stabilito, anche se alcuni studi adottano come range di riferimento un livello di glucosio pari a 80-110 mg/d (19,60).

La riabilitazione precoce è un altro fattore da considerare nella prevenzione dell'ICUAW: se progressiva è risultata essere sicura e praticabile, ed è stata associata ad una riduzione della durata della ventilazione meccanica e dell'incidenza di ICUAW, ed a miglioramenti negli outcome funzionali (19,28). La mobilizzazione del paziente critico, che spesso non può spostarsi dal letto, può essere effettuata mediante manovre di stimolazione muscolare se il paziente è sedato, o attraverso il cicloergometro se è vigile e collaborante, un macchinario che permette all'individuo di pedalare da fermo anche in posizione supina (61).

Infine, i pazienti con diagnosi di ICUAW dovrebbero essere seguiti per le possibili complicanze mediche, quali depressione, neuropatie da compressione date dall'allattamento, atrofia muscolare, polmoniti, piaghe da decubito e trombosi venose profonde (TVP) (19).

## 1.2 Studi di conduzione nervosa

L'esecuzione della Velocità di Conduzione dei Nervi (NCS) o Elettroencefalografia (ENG) e dell'Elettromiografia ad ago (EMG) riveste un ruolo fondamentale nello studio e nella diagnosi delle malattie neuromuscolari, costituendo un'estensione dell'esame clinico del paziente. Lo scopo di un esame elettrofisiologico è di localizzare la lesione, fornire informazioni sul processo patologico sottostante, valutare la gravità e l'andamento temporale della malattia formulando una relativa prognosi.

L'elettroencefalografia nello specifico è una procedura diagnostica non invasiva, tecnicamente affidabile e riproducibile. Essa è in grado di esplorare funzionalmente il nervo periferico, sia prossimalmente che distalmente, stimolandolo tramite un impulso elettrico che determina l'insorgenza di un potenziale d'azione che si propaga lungo il tronco nervoso.

Gli studi di conduzione nervosa comprendono varie tecniche:

- Velocità di Conduzione Motoria (VCM): si ottiene registrando, da un muscolo innervato dal nervo motorio stimolato, una risposta elettrica detta potenziale d'azione muscolare composto (Compound Muscular Action Potential – CMAP) o risposta M
- Velocità di Conduzione Sensitiva (VCS): La conduzione sensitiva si analizza registrando una risposta evocata (Sensory Nerve Action Potential – SNAP) dalla parte prossimale (metodo ortodromico) o dalla parte distale (metodo antidromico) del nervo stesso
- Onda F: è una risposta tardiva che si colloca dopo il CMAP a seguito di una stimolazione distale con intensità sovramassimale del nervo. Essa rappresenta l'attivazione dei motoneuroni spinali attivati antidromicamente, e la sua latenza indica il tempo impiegato dallo stimolo per giungere alle corna anteriori del midollo e ritornare al muscolo in esame per via ortodromica.
- Riflesso H: è un vero riflesso generato da un circuito costituito da una via afferente sensitiva (fibre Ia degli spindles muscolari), una sinapsi ed un segmento motorio efferente (a-motoneuroni). Il percorso dell'impulso è simile a quello del riflesso miotatico (riflessi osteo-tendinei o ROT) generato dallo stiramento tendineo, con la differenza che l'attivazione mediante stimolo elettrico consente di saltare i meccanocettori delle fibre Ia

Come accennato in precedenza [vedi paragrafo 1.1.5.1], l'utilità dell'esame neurofisiologico nella diagnosi di ICUAW è indiscussa. Il fatto che i cambiamenti elettrofisiologici possano essere rilevati già 24-48 ore dopo l'inizio della malattia critica e che precedano i segni clinici, rende gli studi di conduzione nervosa un potenziale strumento per la diagnosi precoce di ICUAW (42,43).

### 1.2.1 Richiami di anatomia e fisiologia

Una buona conoscenza dell'anatomia e della fisiologia del sistema nervoso periferico e dell'apparato muscolare è sicuramente necessaria a pianificare, eseguire ed interpretare correttamente l'esame neurofisiologico (62).

Si definisce sistema nervoso periferico (SNP) l'insieme di tutte le parti del sistema nervoso al di fuori dell'encefalo e del midollo spinale. La funzione principale del SNP è quella di collegare il SNC, in particolare il midollo, agli arti e ai vari organi e tessuti presenti nell'organismo, e ciò è reso possibile dai nervi. Il nervo è una struttura cordoniforme composta da numerose fibre nervose (assoni) in grado di trasmettere informazioni grazie alla conduzione elettrica del segnale, che a livello molecolare è data da una complessa serie di eventi elettrochimici. La velocità di conduzione del potenziale d'azione dipende essenzialmente da due fattori: dal diametro delle fibre, infatti, maggiore è il diametro dell'assone più rapida è la conduzione, e dalla presenza o assenza di mielina, una sostanza isolante che accelera la conduzione dei segnali nervosi.

Le fibre mieliniche sono caratterizzate dalla presenza di cellule di Schwann, che si avvolgono attorno all'assone formando strati concentrici di mielina. Ognuna di esse avvolge una porzione specifica di assone, lasciando scoperti dei tratti di assone fra una cellula di Schwann e l'altra denominati nodi di Ranvier che permettono la conduzione saltatoria, ovvero una propagazione "a salti" dell'impulso. Le fibre mieliniche del nervo periferico conducono con una velocità di conduzione pari a 35-75 m/s e veicolano le afferenze ed efferenze motorie oltre che le sensazioni tattili e articolari.

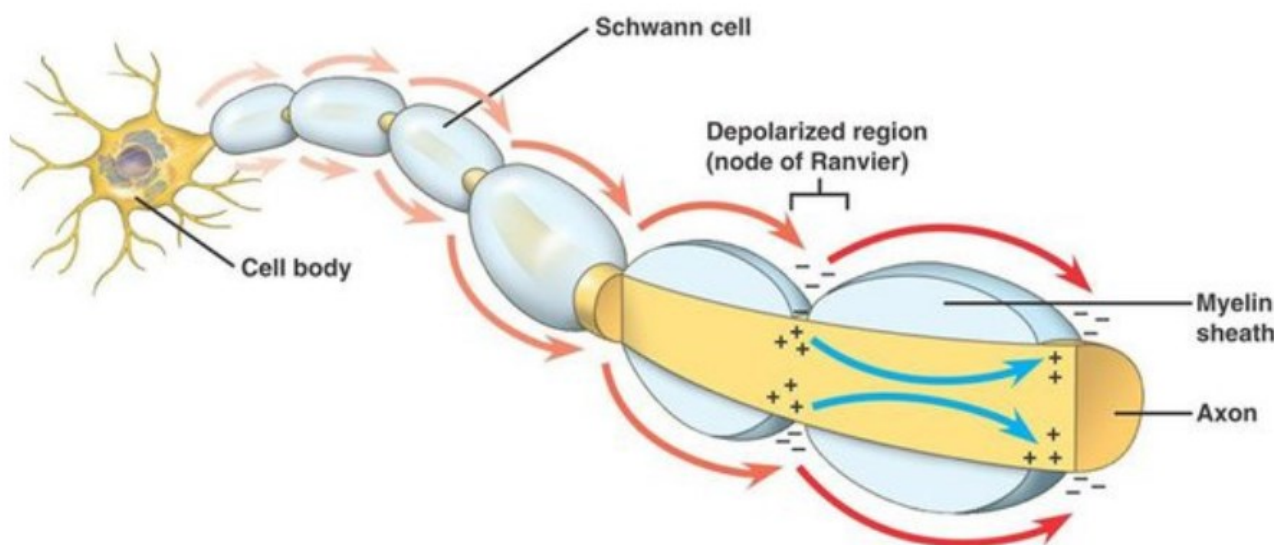


Figura 4. Cellule di Schwann, nodi di Ranvier e conduzione saltatoria. Fonte: <https://it.quora.com/Come-viaggiano-gli-impulsi-neuronali>

I nervi spinali sono composti da fibre motorie, o efferenti, e fibre sensitive, o afferenti, e vengono perciò detti nervi misti. Essi sono formati dalle radici ventrali (motorie), date dagli assoni dei motoneuroni collocati nelle corna anteriori del midollo spinale, e dalle radici dorsali (sensitive), date dalle proiezioni centrali dei neuroni sensitivi con soma nei gangli spinali (figura 4). Le due tipologie di radici si uniscono ad ogni livello spinale, formando così 31 coppie di nervi spinali: 8 cervicali, 12 toracici, 5 lombari, 5 sacrali ed uno coccigeo.

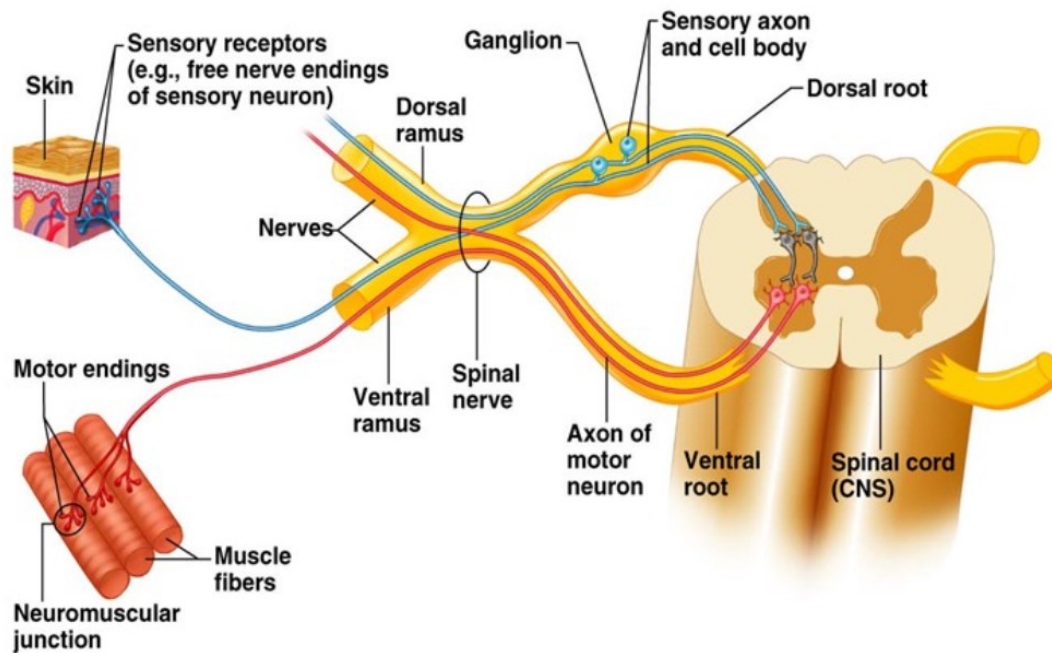


Figura 5. Radici spinali e nervi spinali. Fonte: <https://slideplayer.com/slide/11708821/>

Ogni nervo spinale presenta due diramazioni: un ramo dorsale, o posteriore, che innerva la cute soprastante ed i muscoli paravertebrali del segmento di emergenza, ed un ramo ventrale o anteriore, che invece crea delle anastomosi con altri rami ventrali formando i plessi nervosi.

Nell'ambito di ogni plesso le fibre motorie e sensitive di diverse radici si mescolano fra loro, per dare origine ai vari nervi periferici che innervano un determinato numero di muscoli e/o una specifica area cutanea. A causa di questa riorganizzazione, fibre di una medesima radice motoria possono innervare i muscoli tramite nervi periferici diversi, e analogamente, fibre sensitive della stessa radice sensitiva possono innervare aree cutanee per mezzo di nervi diversi. Si parla quindi di miotomo per indicare tutti i muscoli innervati dalla medesima radice motoria, e di dermatomero per identificare tutte le aree cutanee innervate dalla stessa radice sensitiva (63).

Il controllo delle funzioni motorie è deputato ad una serie di sistemi complessi che interagiscono tra loro a diversi livelli del SNC e del SNP, come ad esempio le vie dirette dei riflessi, il sistema piramidale e il sistema extrapiramidale. L'effettore finale del movimento è il muscolo, composto da migliaia di fibre muscolari che, in risposta agli stimoli provenienti dal sistema nervoso, si contraggono e provocano l'accorciamento del muscolo.

Il punto di collegamento tra muscoli e sistema nervoso è dato dalla giunzione o placca neuromuscolare (NMJ), una struttura sinaptica specializzata costituita dal terminale presinaptico del secondo motoneurone e dalla membrana post-sinaptica della fibra muscolare. (62)

L'insieme del motoneurone e delle fibre muscolari innervate da esso prende il nome di unità motoria (figura 5). Essa rappresenta l'unità funzionale minima dell'apparato neuromuscolare, in quanto, una volta attivata, tutte le fibre appartenenti facenti parte di essa si contraggono contemporaneamente. Attraverso la variazione delle unità motorie attivate e il tasso di reclutamento delle fibre muscolari, il sistema nervoso può regolare la forza e il tipo di movimento, permettendo di eseguire movimenti grossolani di potenza ma anche minimi e precisi.

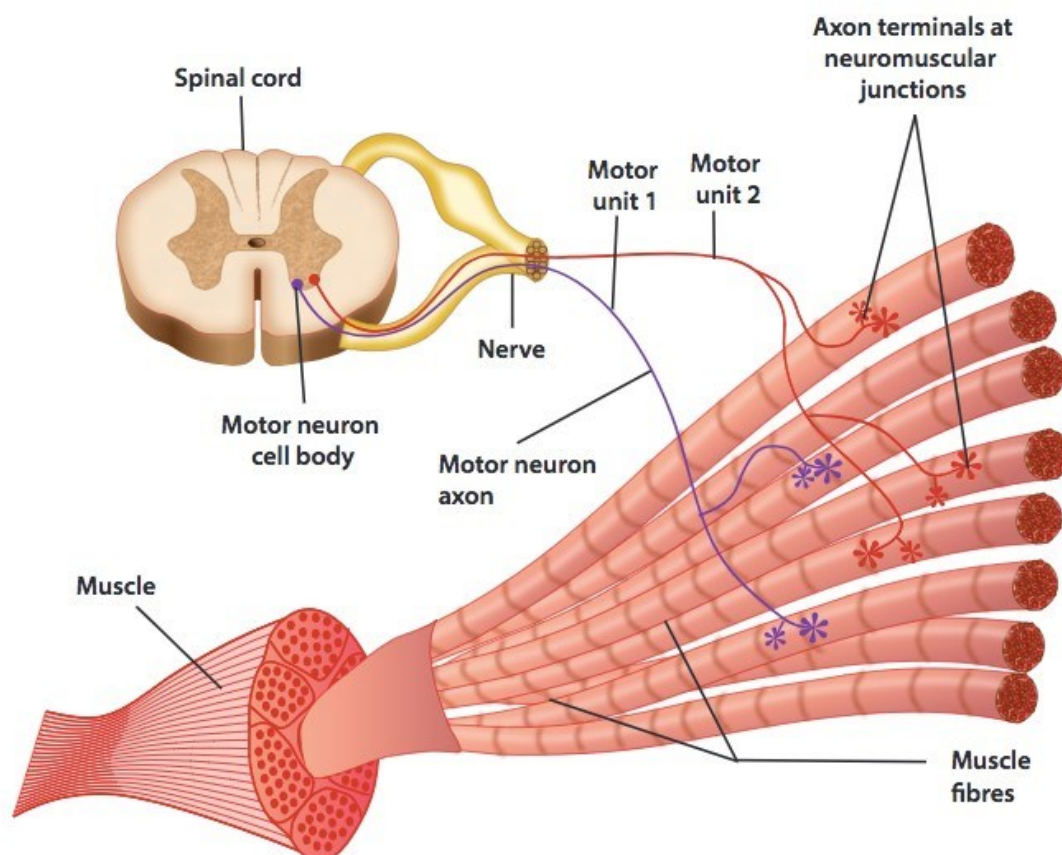


Figura 6. Struttura dell'Unità motoria. Fonte: <https://github.com/iandanforth/pymuscle>

## 1.3 Velocità di Conduzione Motoria (VCM)

Lo studio della velocità di conduzione motoria (VCM) è la metodica più usata per valutare l'integrità morfologica e funzionale dell'Unità Motoria, oltre che per ottenere informazioni sulla struttura e la funzione dell'assone nervoso e delle fibre muscolari (63).

Le fibre nervose motorie vengono stimulate in almeno due punti del percorso del tronco nervoso, mentre la registrazione della risposta muscolare è effettuata in un unico punto di uno stesso muscolo innervato dal nervo in esame. Si ottiene così un potenziale evocato muscolare composto o CMAP (Compound Muscle Action Potential). Esso è tipicamente nell'ordine dei millivolt (mV), contrariamente alle risposte sensitive che vengono espresse in microvolt ( $\mu\text{V}$ ). Pertanto, le risposte motorie sono meno inficiate da interferenze elettriche ed artefatti e presentano segnali più stabili e facilmente riproducibili.

### 1.3.2 Esecuzione

#### REGISTRAZIONE

L'esecuzione degli studi di conduzione motoria prevede la registrazione del CMAP con elettrodi di superficie. Questi possono essere elettrodi monouso dotati di un gel adesivo e conduttore (più pratici), o elettrodi a coppetta, mentre vengono utilizzati elettrodi ad ago se il muscolo da esaminare è profondo e quindi difficilmente raggiungibile da elettrodi superficiali.



Figura 7. Elettrodo di superficie monouso

Fonte:

<https://www.ambu.it/neurologia/elettrodi-per-emg/prodotto/ambu-neuroline-710>



Figura 8. Elettrodi a coppetta

Fonte:

<https://www.ambu.it/neurologia/elettrodi-per-eeeg/prodotto/ambu-neuroline-cup>



Figura 9. Elettrodo ad ago subdermali

Fonte:

<https://bionen.it/it/prodotti/elettrodi-ad-ago-subdermali/>

La risposta evocata è derivata come differenza di potenziale, pertanto sono necessari un elettrodo attivo  $E_a$  (catodo) posizionato sul ventre muscolare, e un elettrodo di riferimento  $E_r$  (anodo) posto

distalmente su un'area il più possibile inattiva ma non distante, normalmente sul tendine distale del muscolo in esame (montaggio *belly-tendon*).

Viene poi posizionato un elettrodo di terra, preferibilmente fra l'elettrodo di registrazione e l'elettrodo di stimolazione, con l'obiettivo di minimizzare l'artefatto da stimolo e le interferenze elettriche, oltre che ad evitare il rischio elettrico dovuto alla connessione del paziente con il macchinario.

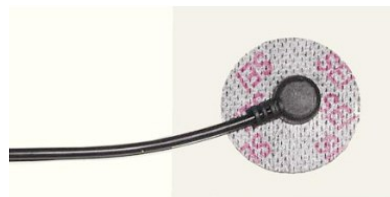


Figura 10. Elettrodo di terra a bottone con cavo di collegamento

Fonte:  
<http://www.sanakron.it/connettore-con-attacco-a-bottone/>



Figura 11. Elettrodo di terra

Fonte:  
<https://www.ambu.it/neurologia/elettrodi-per-emg/prodotto/ambu-neuroline-ground>

È importante pulire e sgrassare la cute prima del posizionamento degli elettrodi, oltre che assicurarsi che vi sia del gel o della pasta conduttrice fra cute ed elettrodo in modo da favorire il contatto tra di essi e diminuire l'artefatto da stimolo.

## STIMOLAZIONE

Il nervo motorio viene attivato superficialmente con un impulso elettrico tramite uno stimolatore bipolare. Esso può essere piatto (ponte) o a manipolo, entrambi con un elettrodo attivo a polarità negativa (catodo), e un elettrodo di riferimento a polarità positiva (anodo). Per convenzione vengono identificati rispettivamente dal colore nero e rosso.



Figura 12. Ponte stimolatore bipolare piatto, con elettrodi in acciaio o in feltro

Fonte: <https://www.datocms-assets.com/15777/1589362318-stdm012-istimolanti-registranti-mds.pdf>



Figura 13. Manipolo per stimolazione superficiale bipolare

Fonte: <https://www.datocms-assets.com/15777/1589362318-stdm012-istimolanti-registranti-mds.pdf>

Lo stimolatore deve essere posizionato sopra al nervo in esame con catodo prossimale e anodo distale rispetto agli elettrodi di derivazione. È utile ricordare che “il nero guarda il nero”, ovvero che il catodo stimolante dovrebbe essere rivolto verso l'elettrodo registrante attivo.

Lo stimolo generato è di tipo rettangolare, di durata pari a 100-200 ms, che può essere aumentata nel caso di nervi profondi difficilmente raggiungibili e stimolabili. L'intensità dello stimolo è nell'ordine dei mA e viene gradualmente aumentata fino a raggiungere una stimolazione sovramassimale del nervo, in modo da stimolare tutti gli assoni del nervo. Essa è ottenuta con uno stimolo elettrico d'intensità aumentata del 20% rispetto a quella necessaria ad evocare la risposta evocata motoria (CMAP) d'ampiezza massima.

### 1.3.3 Parametri valutati

Il potenziale registrato, noto come potenziale d'azione muscolare composto o CMAP, rappresenta la somma di tutti i singoli potenziali d'azione delle fibre muscolari sottostanti all'elettrodo registrante. È un potenziale difasico, con una fase iniziale negativa (verso l'alto) e una successiva fase positiva (verso il basso).

Esso viene valutato attraverso vari parametri:

- Latenza: misurata in millisecondi (ms) è data dall'intervallo di tempo fra l'inizio dello stimolo e la deflessione iniziale del CMAP dalla baseline. Rappresenta tre processi separati: 1) il tempo di conduzione nervosa dal sito di stimolazione alla giunzione neuromuscolare, 2) il delay dato dalla giunzione neuromuscolare, 3) il tempo di depolarizzazione delle fibre muscolari. La latenza dipende dal grado di mielinizzazione e dal diametro dell'assone, perciò, nel caso di lesioni demielinizzanti, essa risulterà prolungata.
- Ampiezza: può essere misurata dall'isoelettrica al picco negativo oppure da picco negativo a picco positivo. È l'espressione del numero di fibre muscolari attivate, pertanto una sua diminuzione deriva dalla perdita di una certa quantità di assoni (danno assonale) o dalla presenza di un blocco di conduzione dovuto a processi demielinizzanti tra il sito di stimolazione e muscolo, oltre a possibili disturbi della giunzione neuromuscolare e miopatie.
- Area: è calcolata automaticamente dalle moderne apparecchiature come la superficie sottesa alla curva della componente negativa. È considerata la misura più efficace ad esprimere il numero delle fibre motorie attivate, e in particolare, differenze nell'area del CMAP tra siti di

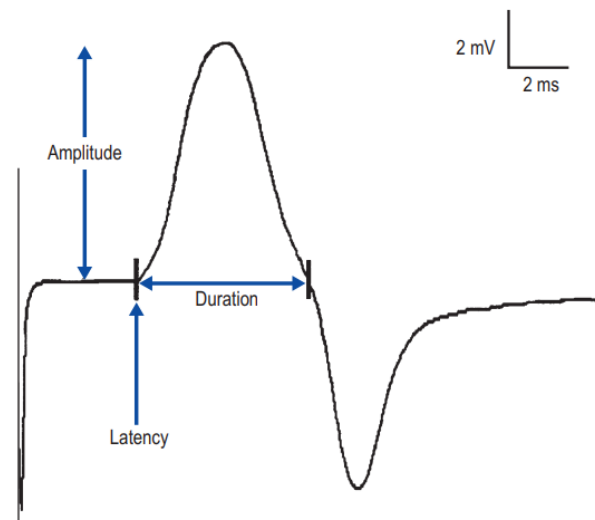


Figura 14. Potenziale d'azione muscolare composto o CMAP, tratto da Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations* (62)



stimolazione distali e prossimali sono verosimilmente espressione di un blocco di conduzione da lesione demielinizante.

- Durata: solitamente è definita dal tempo che intercorre dall'onset della prima fase negativa a quello in cui la fase negativa riattraversa l'isoelettrica. È l'espressione della sincronia delle fibre, ovvero del grado in cui ciascuna si attiva contemporaneamente. Tipicamente aumenta nelle condizioni dove si ha un rallentamento di alcune fibre motorie ma non di altre.
- Velocità di Conduzione Motoria o VCM: è la velocità di conduzione delle fibre motorie a conduzione più rapida del nervo esaminato, ed è calcolata dividendo la distanza percorsa per il tempo impiegato ad attraversarla. Per calcolare esattamente la VCM escludendo i tempi di trasmissione della giunzione neuromuscolare e di depolarizzazione muscolari, è necessario stimolare in due punti diversi il nervo, uno distale (P1) e uno prossimale (P2), e derivare la risposta dal medesimo muscolo da esso innervato. L'unica differenza tra CMAP distale e CMAP prossimale, in condizioni di normalità, è data dalla latenza, che è maggiore nel CMAP prossimale proprio per la maggiore distanza che il potenziale d'azione deve compiere. La sottrazione matematica del tempo minore, quindi la latenza distale (LD), al tempo maggiore, ovvero la latenza prossimale (LP), permette di ottenere il tempo necessario all'impulso per passare dal punto di stimolazione prossimale a quello distale. In questo modo, conoscendo la distanza tra i due punti di stimolazione grazie a un metro da sarta, è possibile calcolare la velocità di conduzione nel segmento di nervo esaminato adattando la formula della velocità ( $V = s/t$ ):

$$VCM \text{ m/sec} = \frac{D2 - D1 \text{ (distanza in mm)}}{LP - LD \text{ (latenza in msec)}}$$

La velocità di conduzione, come la latenza, dipende dal grado di mielinizzazione del nervo esaminato, per cui valori ridotti della VCM saranno indice di processi demielinizanti.

- Dispersione temporale: è la variazione in aumento della durata del CMAP ottenuto con la stimolazione che si sposta progressivamente in senso disto-prossimale. Accade quando le fibre si attivano, ma la gamma di velocità a cui conducono è molto più ampia del normale per via di processi demielinizanti o di danno assonale (62). Si ottiene quindi un CMAP di durata aumentata e di ampiezza ridotta, definito disperso.
- Stabilità: la stabilità della risposta è espressa dalla riproducibilità della morfologia, dell'ampiezza e della latenza della risposta evocata durante l'esecuzione di una prova ripetuta più volte in un breve lasso di tempo (63).

### 1.3.4 Fattori tecnici

Gli studi di conduzione nervosa si basano sull'acquisire ed amplificare segnali bioelettrici nell'ordine di microvolt e millivolt. Questo processo può essere inficiato da fattori fisiologici e non fisiologici che, se non adeguatamente riconosciuti e risolti, possono essere fuorvianti e condurre a errori diagnostici.

#### FATTORI FISIOLÓGICI

- **Temperatura:** è il fattore fisiologico più comune, importante e sviante. Dal punto di vista fisiologico, temperature più basse portano ad un ritardo nell'inattivazione dei canali del sodio e di conseguenza prolungano il tempo di depolarizzazione. Ciò porta a velocità di conduzione più lente, si parla di un rallentamento pari a 1,5-2 m/s per ogni grado centigrado in meno. Il ritardo nella chiusura dei canali comporta un maggiore afflusso di sodio, rendendo la depolarizzazione di ogni fibra nervosa più ampia e più duratura. Ciò si riflette sul CMAP, che risulta avere maggiore ampiezza e durata.  
Risulta quindi fondamentale monitorare la temperatura e mantenerla tra i 29 e i 34 °C. Sebbene possano essere utilizzati fattori di correzione sui valori registrati, è più affidabile ed efficace riscaldare fisicamente l'arto freddo immergendolo in acqua tiepida (62).
- **Età:** Le velocità di conduzione tendono a diminuire con l'aumentare dell'età negli adulti, probabilmente come conseguenza della normale perdita di neuroni motori e sensitivi che ha luogo con l'invecchiamento. Nei soggetti con più di 60 anni la riduzione è di circa 0.5-4 m/s per decade. L'età influenza anche l'ampiezza delle risposte evocate, in particolare dello SNAP che si stima avere una caduta del 50% in soggetti di età superiore ai 70 anni. Sono state così create tabelle contenenti valori normativi di VCM e ampiezze basati sull'età.
- **Altezza:** influisce soprattutto sulla velocità, infatti individui più alti presentano spesso VCM più lente rispetto a individui più bassi. Verosimilmente ciò è dato dal fatto che i nervi si assottigliano man mano che si avvicinano alle estremità, e poiché la velocità di conduzione è direttamente proporzionale al diametro, i segmenti di nervo più distali conducono più lentamente (62).
- **Peso corporeo:** nei pazienti sovrappeso l'ampiezza delle risposte evocate motorie e sensitive risulta ridotta del 20-40%, a causa della maggiore distanza tra nervo ed elettrodi registranti o stimolanti.

## FATTORI NON FISIOLÓGICI

- Stimolazione sottomassimale: come spiegato in precedenza, per essere certi che tutti gli assoni del nervo siano stati depolarizzati la stimolazione deve essere sovramassimale. La sottostimolazione del nervo genera CMAP non massimali e VCM più lente in quanto non vengono attivate le fibre più veloci
- Iperstimolazione: è altrettanto importante evitare la stimolazione di nervi adiacenti per effetto volume condotto che si verifica quando si raggiungono intensità di stimolo elevate. Questa può essere notata e corretta grazie ai cambiamenti morfologici del CMAP, ma anche osservando le diverse contrazioni muscolari (ad esempio, a livello della fossa poplitea con stimoli di intensità elevata possono essere stimolati sia il nervo peroneale sia il nervo tibiale, ma nel primo caso si osserverà la dorsiflessione della caviglia, mentre nel secondo caso vi sarà una flessione plantare)
- Posizionamento scorretto degli elettrodi: la depolarizzazione del muscolo avviene prima nella zona della placca motrice. Se l'elettrodo di registrazione attivo non è posizionato sopra di essa la depolarizzazione del muscolo si manifesta inizialmente a una certa distanza dall'elettrodo, producendo una deflessione positiva iniziale del CMAP. Ciò può portare ad un'ampiezza del potenziale motorio apparentemente ridotta e ad una misurazione scorretta della latenza. Questo errore può essere corretto spostando l'elettrodo e trovando il punto in cui la deflessione positiva non è più registrata.
- Stimolazione anodica: se l'anodo e il catodo stimolatori vengono inavvertitamente invertiti si avrà una misurazione scorretta della latenza, che aumenterà di 0,3-0,4 ms (tempo necessario a percorrere la distanza fra anodo e catodo dello stimolatore).
- Misurazione della distanza e posizionamento degli arti: La corretta misurazione della distanza interstimolo è fondamentale per il calcolo esatto della VCM. Nella pratica clinica si assume che la distanza superficiale rappresenti la lunghezza effettiva del nervo sottostante, pertanto, la misurazione è effettuata prendendo la più breve distanza fra i due punti di stimolazione senza tendere il metro sulla cute. Per evitare imprecisioni occorre usare sempre lo stesso strumento e lo stesso metodo di misura, seguire l'anatomia del nervo e porre l'arto nella medesima posizione della stimolazione durante la misurazione. È altrettanto importante considerare i reali punti di stimolazione, che possono essere segnati con l'aiuto di una matita dermografica.

### 1.3.5 ENG pediatrica e maturazione delle risposte

Sebbene i principi fondamentali degli studi di conduzione nervosa siano i medesimi in pazienti adulti e in pazienti pediatrici, vi sono delle differenze molto importanti di cui bisogna tener conto quando si ha a che fare con bambini e infanti.

Nel considerare le risposte neurofisiologiche in ambito pediatrico devono essere considerati due fenomeni opposti: il processo di maturazione e mielinizzazione del nervo periferico e la crescita staturale-ponderale. Durante la maturazione del SNP hanno luogo una progressiva mielinizzazione e un aumento del calibro assonale, che dal punto di vista neurofisiologico si traducono in una diminuzione delle latenze ed un aumento della velocità e dell'ampiezza. La crescita staturale-ponderale, al contrario, comporta un allungamento degli arti e dei relativi tronchi nervosi, dando un aumento delle latenze a causa della distanza sito-stimolo aumentata.

Alla nascita la VCM è circa la metà dei valori di normalità dell'adulto, anche se essa è strettamente correlata all'età concezionale, con un incremento di 0,8 m/sec per settimana gestazionale. Successivamente le velocità di conduzione aumentano rapidamente nel primo anno di età fino a raggiungere i valori dell'adulto a 4-5 anni, quando il processo di mielinizzazione è completo. Bisogna ricordare che il processo di mielinizzazione avviene in senso caudo-craniale; quindi, i nervi degli arti inferiori maturano prima dei nervi degli arti superiori. Il nervo peroneo e il nervo tibiale raggiungono i limiti inferiori di normalità dell'adulto al termine del primo anno di vita, mentre il nervo mediano all'inizio del secondo.

Il potenziale evocato motorio o CMAP presenta una grande variabilità durante la maturazione nervosa. Nei neonati ha un'ampiezza che è circa 1/3 di quella dell'adulto nei nervi mediano, ulnare e peroneale, mentre risulta essere la metà nel nervo tibiale. La morfologia è simile a quella nell'adulto, con eccezione dell'eminanza ipotenar che può presentare un picco negativo bifido.

La latenza distale motoria si comporta invece in modo opposto alla VCM: si riduce nel primo anno di vita poiché prevale il fenomeno della mielinizzazione sulla crescita staturale-ponderale, mentre a partire dal secondo anno d'età subisce un rapido aumento data la prevalenza della crescita in altezza.

Queste variazioni nel processo di crescita e di sviluppo del SNP rendono la valutazione neurofisiologica nell'ambito pediatrico più complicata rispetto a quella in soggetti adulti. Durante l'esecuzione degli studi di conduzione nervosa è importante tenere a mente "cosa è normale a che età", in modo da non interpretare in modo scorretto i reperti trovati. Pertanto, è necessario usare valori di riferimento suddivisi in base all'età (tabelle 6,7) (64).

Nerve/age group	Amplitude (mV)			Conduction velocity (m/s)			Distal latency (ms)		
	Mean (SD), 2 SD below	5th percentile	N	Mean (SD), 2 SD below	5th percentile	N	Mean (SD), 2 SD above	95th percentile	N
<b>Ulnar motor nerve</b>									
0 to <1 mo	3.8 (1.6), 0.6	0.8	7	35 (7), 21	29	7	2.2 (0.5), 3.2	3.2	7
1 to <6 mo	4.5 (1.9), 0.7	1.7	13	43 (7), 29	29	13	1.8 (0.3), 2.4	2.6	13
6 to <12 mo	5.4 (1.5), 2.4	2.1	29	51 (7), 37	37	29	1.7 (0.2), 2.1	2.4	29
12 to <24 mo	5.8 (1.8), 2.2	3.5	41	53 (7), 39	45	40	1.7 (0.2), 2.1	2.1	41
2 to <3 y	6.2 (1.9), 2.4	3.0	36	56 (6), 44	45	36	1.7 (0.2), 2.1	2.2	36
3 to <4 y	7.8 (1.9), 4.0	3.8	33	58 (6), 46	44	33	1.9 (0.3), 2.5	2.8	33
4 to <5 y	7.2 (1.7), 3.8	2.8	27	60 (6), 48	46	27	1.9 (0.4), 2.7	3.6	27
5 to <10 y	9.2 (2.7), 3.8	5.7	143	61 (6), 49	53	143	2.1 (0.3), 2.7	2.7	143
10 to <15 y	10.7 (2.4), 5.9	7.0	261	62 (5), 52	54	258	2.5 (0.3), 3.1	3.1	261
15 to <18 y	11.9 (2.5), 6.9	8.0	511	63 (5), 53	54	509	2.6 (0.3), 3.2	3.1	510
<b>Median motor nerve</b>									
0 to <1 mo	2.2 (1.6), 0.0	0.2	5	25 (3), 19	22	5	2.2 (0.2), 2.6	2.5	5
1 to <6 mo	3.3 (0.8), 1.7	2.3	4	37 (9), 19	27	4	1.7 (0.1), 1.9	1.8	4
6 to <12 mo	5.9 (2.5), 0.9	3.2	12	45 (13), 19	36	12	2.1 (0.2), 2.5	2.4	12
12 to <24 mo	5.7 (1.9), 1.9	2.4	18	47 (5), 37	38	17	2.2 (0.2), 2.6	2.7	18
2 to <5 y	7.2 (1.7), 3.8	5.2	18	51 (6), 39	40	17	2.3 (0.3), 2.9	3.0	18
5 to <10 y	8.9 (2.8), 3.3	2.1	34	56 (7), 42	48	32	2.9 (0.6), 4.1	5.2	34
10 to <15 y	10.9 (2.7), 5.5	5.7	78	58 (4), 50	51	77	3.3 (0.4), 4.1	4.9	78
15 to <18 y	11.6 (2.9), 5.8	7.3	240	59 (3), 53	54	239	3.3 (0.4), 4.1	4.0	240

mo, months; y, years.

Tabella 6. Valori normali e cutoff dei nervi motori degli arti superiori in base all'età, tratta da Ryan CS et al., *Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients* (64)

Nerve/age group	Amplitude (mV)			Conduction velocity (m/s)			Distal latency (ms)		
	Mean (SD), 2 SD below	5th percentile	N	Mean (SD), 2 SD below	5th percentile	N	Mean (SD), 2 SD above	95th percentile	N
<b>Peroneal motor nerve</b>									
0 to <1 mo	2.1 (1.1), 0.0	0.7	7	31 (14), 3	21	7	2.5 (0.5), 3.5	3.3	7
1 to <6 mo	2.8 (1.7), 0.0	1.0	9	41 (4), 33	35	9	2.0 (0.5), 3.0	2.9	9
6 to <12 mo	3.4 (1.2), 1.0	1.4	24	44 (7), 30	32	24	2.0 (0.4), 2.8	2.8	24
12 to <24 mo	3.7 (1.3), 1.1	1.7	65	48 (8), 32	41	65	2.2 (0.4), 3.0	2.9	65
2 to <3 y	3.7 (1.5), 0.7	0.9	51	49 (5), 39	41	49	2.4 (0.4), 3.2	3.3	50
3 to <4 y	4.4 (1.6), 1.2	2.1	46	50 (5), 40	43	46	2.9 (0.7), 4.3	4.7	46
4 to <5 y	4.3 (1.8), 0.7	1.4	38	50 (4), 42	41	38	3.1 (0.4), 3.9	4.2	38
5 to <10 y	4.7 (1.6), 1.5	2.3	204	52 (4), 44	46	202	3.6 (0.6), 4.8	4.7	204
10 to <15 y	5.4 (2.0), 1.4	2.6	410	51 (5), 41	45	408	4.2 (0.7), 5.6	5.6	410
15 to <18 y	6.4 (2.1), 2.2	3.2	559	50 (3), 44	44	558	4.4 (0.7), 5.8	5.8	559
<b>Tibial motor nerve</b>									
0 to <1 mo	5.3 (1.6), 2.1	3.2	4	24 (3), 18	19	4	2.7 (0.2), 3.1	2.9	4
1 to <6 mo	9.5 (0.9), 7.7	8.3	4	40 (5), 30	32	4	2.3 (0.2), 2.7	2.4	4
6 to <12 mo	10.0 (2.8), 4.4	6.2	8	41 (5), 31	32	7	2.7 (0.9), 4.5	4.9	8
12 to <24 mo	11.1 (3.0), 5.0	4.7	22	46 (4), 38	40	22	2.4 (0.4), 3.2	3.3	22
2 to <3 y	11.1 (3.1), 4.8	4.4	20	51 (5), 41	42	20	2.5 (0.4), 3.3	3.4	20
3 to <5 y	13.6 (5.2), 3.2	3.8	36	50 (6), 38	42	35	2.8 (0.4), 3.6	3.7	36
5 to <10 y	12.8 (3.8), 5.2	7.7	119	52 (5), 42	45	118	3.3 (0.6), 4.5	4.5	119
10 to <15 y	11.8 (3.6), 4.6	6.2	274	50 (4), 42	45	273	4.0 (0.7), 5.4	5.6	274
15 to <18 y	13.2 (3.9), 5.4	7.1	414	50 (4), 42	45	413	4.2 (0.6), 5.4	5.4	414

mo, months; y, years.

Tabella 7. Valori normali e cutoffs dei nervi motori degli arti inferiori in base all'età, tratta da Ryan CS et al. *Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients* (64)

Ulteriori accorgimenti devono riguardare il materiale utilizzato, che deve includere elettrodi di registrazione di dimensioni minori e stimolatori con distanza interelettrodoica e superficie di stimolazione inferiori. Infine, l'intensità di stimolazione deve essere mantenuta il più possibile bassa, per evitare la stimolazione di nervi vicini ma soprattutto per non infastidire il bambino.

### **1.3.6 Esecuzione in UTI**

L'esecuzione degli studi di conduzione nervosa nelle Unità di Terapia Intensiva risulta essere più complicata rispetto alla pratica ambulatoriale a causa di fattori che riguardano il paziente critico e l'ambiente che lo circonda.

Innanzitutto, molti dei pazienti in terapia intensiva sono intubati, sedati e quindi non vigili, pertanto non possono collaborare; contrariamente, i pazienti non intubati e con minima vigilanza possono presentare stati di agitazione che rendono difficile l'esecuzione dello studio neurofisiologico. Inoltre, in entrambi i casi, il paziente non può fornire alcun feedback al neurofisiologo, non possono muoversi né per posizionare correttamente gli arti per facilitare le procedure effettuate, né durante la parte di valutazione dell'attività muscolare durante l'esame ad ago.

La presenza di accessi vascolari spesso rende difficile raggiungere e stimolare correttamente i nervi da esaminare: i siti d'accesso più comuni sono infatti il polso e la fossa antecubitale che sono disposti molto vicino ai punti dove normalmente vengono stimolati il nervo mediano e il nervo ulnare. Inoltre, gli accessi venosi periferici possono posizionati anche a livello del piede possono essere di disturbo durante l'esecuzione di studi di conduzione del nervo peroneale e del nervo tibiale.

Infine, numerosi problemi tecnici sono legati ai dispositivi elettromedicali presenti nell'UTI, che possono essere fonte di artefatti durante l'esecuzione dello studio neurofisiologico. Apparecchiature quali ventilatori artificiali, pompe infusionali, materassi ad aria, display per monitoraggio emodinamico e macchinari per ECMO o emodialisi, possono dare origine a interferenze elettriche o magnetiche che alterano i potenziali registrati, specialmente durante la registrazione di risposte sensitive che hanno ampiezze nell'ordine nei microvolt.

## Capitolo 2

### Obbiettivi dello studio

L'ICUAW è stata riconosciuta come una delle condizioni pregiudicanti sia la prognosi a breve che a lungo termine. L'individuazione precoce dei pazienti a rischio, o che hanno già sviluppato la sindrome, acquista quindi un valore fondamentale nella prevenzione e nell'attuazione tempestiva di interventi riabilitativi.

La metodica diagnostica attualmente più utilizzata è la valutazione clinica della forza muscolare, che tuttavia, nel caso di pazienti ricoverati in terapia intensiva, è profondamente inficiata dallo stato di vigilanza del paziente e dalla sua collaborazione, ancor di più nel caso di bambini e infanti. Si rende così necessaria l'individuazione di una tecnica diagnostica di più semplice applicazione che possa individuare precocemente i pazienti a rischio, e numerosi studi hanno analizzato e confermato come gli studi neurofisiologici semplificati possano svolgere con efficacia questo compito.

Lo scopo principale del presente elaborato è quindi quello di valutare l'incidenza dello sviluppo, nell'ambito dell'Intensive Care Unit- Acquired Weakness, di alterazioni di parametri di conduzione nervosa dei principali nervi motori tramite studi elettrofisiologici in pazienti pediatrici durante il ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica. Ciò finalizzato a studiare la rilevanza clinica del problema per avviare interventi riabilitativi precoci e, quindi, ridurre le morbidità neurologiche e i relativi costi.

Obbiettivi secondari dello studio sono:

- Analizzare e creare dei valori di riferimento dei parametri elettrofisiologici nell'ambito della Terapia Intensiva Pediatrica (TIPed)
- Correlare la comparsa di alterazioni dei parametri elettrofisiologici rilevati allo studio di conduzione nervosa motoria con lo sviluppo di ICUAW e l'outcome a breve termine definito come durata della ventilazione meccanica, durata del ricovero in TIPed e mortalità





# Capitolo 3

## Materiali e metodi

La presente tesi nasce dalla volontà di partecipare ad uno studio monocentrico, prospettico, di tipo interventistico senza l'utilizzo di farmaci né di dispositivi e approvato dal comitato etico locale, che è stato condotto nel reparto di Terapia Intensiva Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Lo studio ha una durata prevista di tre anni, ma questo elaborato rappresenta un'analisi preliminare dei dati raccolti su un totale di 43 soggetti.

### 3.1 Casistica

Nel periodo di tempo compreso tra febbraio 2023 e settembre 2023, 43 pazienti ricoverati presso la TIPed dell'AOP sono stati sottoposti a studi ENG semplificati durante la loro degenza nel reparto, per un totale di 102 registrazioni.

I criteri di inclusione nello studio sono stati:

- Età non inferiore ad 1 mese e non superiore a 18 anni
- Pazienti in corso di analgo-sedazione adeguata all'età e alle caratteristiche individuali

I criteri di esclusione dallo studio erano:

- Età inferiore ad 1 mese o superiore a 18 anni
- Patologie neuromuscolari di base o pregresse
- Pazienti affetti da aritmie cardiache o portatori di pacemaker, defibrillatori o dispositivi simili
- Pazienti che presentavano alterazioni dei parametri elettrofisiologici al tempo T0

Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti trattati con bloccanti neuromuscolari, e nel caso di alterazioni degli arti (come edema, lesioni cutanee, fratture, amputazioni) o di presenza di accessi vascolari nelle sedi di rilevazione dei parametri elettrofisiologici, i dati sono stati raccolti in modo incompleto sulla base delle possibilità dell'esecuzione degli studi.

Attraverso gli studi di conduzione nervosa motoria dei 43 pazienti totali al tempo T0 (prima giornata di ricovero), sono stati creati dei valori di normalità e di riferimento per lo studio di conduzione motoria del nervo mediano e del nervo peroneo per i pazienti ricoverati in TIPed.

Se la durata prevista del ricovero superava le 72 ore e si potevano effettuare almeno 2 misurazioni, i pazienti venivano inclusi in un sottogruppo di valutazione longitudinale, finalizzato a monitorare le

variazioni dei parametri legati al CMAP durante il periodo di permanenza in Terapia Intensiva. In base a questo criterio, sono stati reclutati complessivamente 17 pazienti.

### 3.2 Dati clinici

Nei 43 soggetti reclutati nello studio, 27 erano di sesso maschile e 16 di sesso femminile, con età compresa tra 1 mese e 17 anni, per un'età media pari a  $5.8 \pm 5$  anni (vedi tabella 8).

Fasce d'età	Pazienti totali	Pazienti inclusi nello studio longitudinale
1-6 mesi	4 (9.5%)	2 (12%)
6-12 mesi	7 (17%)	2 (12%)
12-24 mesi	3 (7.1%)	1 (5.9%)
2-5 anni	11 (26%)	5 (29%)
5-10 anni	9 (21%)	4 (24%)
10-18 anni	8 (19%)	3 (18%)

Tabella 8. Numerosità per classi d'età del campione totale di 43 pazienti e del sottogruppo di 17 pazienti valutati longitudinalmente

Di ciascun paziente sono stati raccolti i dati riguardanti la rispettiva scheda di ricovero, tra cui la provenienza del soggetto (altro ospedale 28%, altro reparto di AOPD 49%, domicilio/118/PS 23%), se il ricovero era programmato o urgente (il 65% dei pazienti totali è stato ricoverato urgentemente, mentre in tutti i pazienti valutati longitudinalmente si trattava di un ricovero urgente), e il motivo del ricovero (vedi tabella 9). Da notare come nel 40% dei pazienti valutati longitudinalmente il motivo del ricovero sia stato di tipo neurologico o neuromuscolare.

Motivo del ricovero	Tipologia	Pz totali	Pz studio longitudinale
MEDICO	Neurologico/ neuromuscolare	11 (26%)	7 (41%)
	Pneumoallergologico	8 (19%)	5 (29%)
	Cardiaco	4 (9.3%)	2 (12%)
	Infettivologico	3 (7%)	3 (18%)
	Traumatologico	2 (4.7%)	2 (12%)
	Ortopedico	2 (4.7%)	2 (12%)
	Vascolare	1 (2.3%)	1 (5,9%)
	Metabolico-endocrinologico	1 (2.3%)	1 (5,9%)
	Gastroenterologica-epatologica	1 (2.3%)	1 (5,9%)
CHIRURGICO	Chirurgia Generale	7 (16%)	1 (5.9%)
	Neurochirurgia	5 (12%)	-
	Cardiochirurgia	3 (7%)	-
	Chirurgia Epatobiliare	2 (4.7%)	-
	Altro	5 (12%)	1 (5.9%)

Tabella 9. Motivi del ricovero dei 43 pazienti totali e del sottogruppo di 17 pazienti valutati longitudinalmente

Dei 43 pazienti inclusi nello studio, 27 presentavano comorbidità o patologie di base pregresse (63%): nella tabella 10 sono riassunte le categorie più frequentemente riscontrate.

Comorbidità	Pazienti totali	Pazienti inclusi nello studio longitudinale
Neurologica/ neuromuscolare	16 (37%)	4 (24%)
Oncoematologica	8 (19%)	3 (18%)
Gastrointestinale	6 (14%)	1 (17%)
Nefrologica	6 (14%)	2 (17%)
Cardiaca	5 (12%)	2 (12%)
Metabolico-endocrinologica	4 (9.3%)	2 (12%)
Pneumoallergologica	3 (%)	2 (12%)

Tabella 10. Categorie delle comorbidità più frequentemente riscontrate

Sono stati inoltre raccolti i dati relativi alla degenza in Terapia Intensiva (vedi tabella 11):

- Durata del ricovero in TIPed: che risulta essere mediamente più alta nei pazienti seguiti longitudinalmente
- Ventilazione meccanica: tutti i pazienti sono stati sottoposti a ventilazione meccanica invasiva (100%), in media la durata è stata di  $8,9 \pm 23,8$  giorni. I casi di fallimento dell'estubazione sono stati 2 (4,8%), mentre vi è stata una successiva reintubazione in 4 occasioni (9,3%)
- Caratteristiche dell'eventuale malattia critica (tabella 11): indice di mortalità pediatrico (PIM3, con una media del campione totale pari a  $7 \pm 20$ , e del gruppo di studio longitudinale di  $8 \pm 16$ ), presenza di sepsi, disfunzione d'organo, insufficienza renale acuta (ed eventuale necessità di terapia renale sostitutiva o meno)

Caratteristiche della degenza in TIPed	Pazienti totali	Pazienti inclusi nello studio longitudinale
Durata degenza	11 (24), 4 (2, 14)	23 (35), 14 (13, 20)
Ventilazione meccanica	43 (100%)	17 (100%)
- Durata (media $\pm$ 23.8)	$8,9 \pm 23,8$	$19 \pm 36$
- Fallimento estubazione	2 (4,8%)	1 (5,9%)
PIM3	7.4 (19.8), 0.9 (0.5, 2.2)	8 (16), 1 (1, 5)
Nutrizione parenterale	13 (30%)	11 (65%)
- Durata	$10 \pm 9$	$9 \pm 8$
Terapia insulinica	3 (7%)	3 (18%)
- Durata	$4,3 \pm 3,1$	$4,3 \pm 3,1$
Sepsi	6 (14%)	5 (29%)
Disfunzione d'organo	8 (19%)	6 (35%)
- Cardiovascolare	4 (9.3%)	3 (18%)
- Polmone	4 (9.3%)	4 (24%)
- Rene	6 (14%)	4 (24%)
- Fegato	3 (7%)	3 (18%)
- Intestino	2 (4.7%)	2 (12%)
- Cervello	1 (2.3%)	1 (17%)
Insufficienza renale acuta	10 (24%)	7 (44%)

Tabella 11. Caratteristiche della degenza in TIPed e casi di sepsi, disfunzione d'organo ed insufficienza renale acuta nel campione totale di 43 pazienti e nel sottogruppo di valutazione longitudinale di 17 pazienti

- Terapie effettuate: tra cui terapia inotropica e vasopressoria, terapie antimicrobiche con aminoglicosidi e/o vancomicina, terapia steroidea, farmaci bloccanti neuromuscolari (vedi tabella 12)

Terapia	Pazienti totali	Pazienti inclusi nello studio longitudinale	Nome farmaco	Frequenza	Durata in giorni (media $\pm$ DS)
Inotropo	17/43 (40%)	11/17 (65%)	Adrenalina	5/17 (29%)	3.1 $\pm$ 3
			Dopamina	3/17 (18%)	
			noradrenalina	9/17 (53%)	
Antimicrobico	14/43 (32%)	11/17 (64%)	Amikacina	2/14 (14.3%)	8 $\pm$ 1.4
			Vancomicina	12/14 (85.7%)	4.6 $\pm$ 3.3
Steroide	24/43 (56%)	13/17 (76%)	Dexmetasone	3/24 (13%)	14 $\pm$ 30
			Idrocortisone	4/24 (17%)	
			Metilprednisone	16/24 (67%)	
			Prednisone	1/24 (4.29%)	
Curaro	7/43 (16%)	7/17 (41%)	Rocuronio	7/7 (100%)	2.6 $\pm$ 2.2

Tabella 12. Principali terapie somministrate e relative frequenze e durate

- Analgosedazione farmacologica: ad ogni esecuzione NCS era documentata l'analgosedazione in infusione in atto. Nella tabella 13 sono riassunti i farmaci più frequentemente utilizzati.

AS FARMACOLOGICA	Pazienti totali	Dose (media $\pm$ DS)
Midazolam (mg/kg/h)	26 (60%)	0,23 $\pm$ 0,19
Morfina (mcg/kg/h)	19 (44%)	34 $\pm$ 13
Dexmedetomidina (mcg/kg/h)	18 (42%)	0,84 $\pm$ 0,42
Propofol (mg/kg/min)	18 (42%)	3,09 $\pm$ 1,54
Fentanyl (mcg/kg/h)	17 (40%)	1,85 $\pm$ 0,72
Ketamina (mcg/kg/min)	5 (12%)	21 $\pm$ 11

Tabella 13. Farmaci maggiormente utilizzati per l'analgosedazione in infusione

### 3.3 Protocollo ed acquisizione dei dati

Per ogni paziente ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica che risultasse arruolabile secondo i criteri di inclusione ed esclusione riportati precedentemente, è stato eseguito un primo studio di conduzione nervosa entro 24 ore dall'ingresso in TIPed (NCS T0). Tale esame è stato poi ripetuto alla terza (NCS T3) e alla sesta (NCS T6) giornata di ricovero e/o prima della sospensione dell'analgosedazione del paziente. Nel caso in cui il ricovero e l'analgosedazione siano durati più di sei giorni, gli studi di conduzione sono stati ripetuti anche una volta a settimana fino alla sospensione della sedazione o alla dimissione da TIPed.

L'acquisizione dei dati neurofisiologici è stata effettuata utilizzando il macchinario Micromed – sistema di acquisizione per neurofisiologia, modello BRAIN QUICK e modello MYOQUICK, e utilizzando elettrodi di superficie, quindi non invasivi, pregellati monouso (Ambu Neuroline 710), e stimolatori a ponte con varie distanze interelettrodiche, usati a seconda dell'età del paziente e della sua statura

Inizialmente, durante la fase di preparazione veniva accertato che la temperatura degli arti esaminati fosse superiore a 29°, successivamente veniva strofinata sulla cute nei punti di registrazione e di stimolazione una garza di cotone imbevuta con soluzione alcolica, al fine di ridurre le impedenze e agevolare la registrazione e la stimolazione.

I dati elettrofisiologici di conduzione nervosa motoria sono stati rilevati per i nervi mediano e sciatico popliteo esterno con i metodi in seguito riportati:

- Nervo mediano: eseguita registrando il CMAP dal muscolo abduktore breve del pollice (ABP), ponendo l'elettrodo attivo registrante (catodo) al centro del ventre muscolare e l'elettrodo di riferimento (anodo) distalmente a livello del tendine muscolare. La stimolazione del nervo era effettuata in due punti, un punto distale (S1) a livello della superficie volare mediana del polso, e un punto prossimale (S2) a livello della piega del gomito sulla faccia antero-mediale.
- Nervo sciatico popliteo esterno (SPE): eseguita registrando il CMAP dal muscolo estensore breve delle dita (EDB), ponendo l'elettrodo attivo sul ventre muscolare e l'elettrodo di riferimento distalmente sul quinto dito del piede. Il nervo era stimolato distalmente sul dorso del piede fra i tendini dei muscoli estensori (S1), e prossimalmente a lato della fossa poplitea al di sopra della testa della fibula (S2).

Le conduzioni nervose dei nervi sopracitati erano condotte bilateralmente, compatibilmente a eventuali lesioni o accessi vascolari che non rendevano possibile l'esecuzione degli studi di conduzione nervosa.

I parametri rilevati e in seguito analizzati sono stati:

- Ampiezza del CMAP, espressa in millivolt (mV), misurata dalla linea basale al picco della deflessione negativa del potenziale
- Latenza distale del CMAP, espressa in millisecondi (ms), misurata come il tempo tra stimolo e inizio della deflessione negativa del potenziale
- Durata del CMAP, espressa in millisecondi (ms), definita come il tempo intercorso tra l'onset e il ritorno del segnale all'isoelettrica dopo la fase positiva
- Area del CMAP, espressa in microvolt ( $\mu$ Vs), definita come la superficie sottesa alla deflessione negativa
- VCM, espressa in m/s, misurata dividendo la distanza tra il sito di stimolazione prossimale e quello distale per il tempo di conduzione fra i due punti.

Al momento della sospensione della sedazione (qualora il paziente risultasse vigile e collaborante), alla pre-dimissione dalla TIPed e nel corso del ricovero presso il reparto in cui il paziente era trasferito dopo la dimissione dalla TIPed, veniva eseguita la valutazione della forza muscolare tramite la scala Medical Research Council (MRC). Per ciascun arto erano testati muscoli prossimali, medi e distali: per gli arti superiori effettuando abduzione della spalla, flessione del gomito ed estensione del polso; per gli arti inferiori effettuando flessione dell'anca, estensione del ginocchio e dorsiflessione del piede. Ad ogni gruppo muscolare era attribuito un punteggio come sottoelencato:

- 0 = assenza di contrazione
- 1 = contrazione muscolare /accenno di movimento
- 2 = movimento attivo in assenza di gravità
- 3 = movimento attivo contro gravità
- 4 = movimento attivo contro gravità e resistenza
- 5 = normale forza

Era eseguita quindi la somma dei singoli punteggi rilevati, ottenendo uno score totale in sessantesimi.

Infine, per valutare l'outcome del paziente sono stati registrati ed analizzati i punteggi della scala mRS (modified Rankin Scale) pediatrica eseguita nel follow-up, la necessità di nutrizione artificiale per via enterale alla dimissione dall'ospedale e l'eventuale trasferimento presso una struttura riabilitativa alla dimissione dall'ospedale.

### 3.4 Metodi di analisi Statistica

La raccolta dei dati è stata effettuata mediante eCFR (electronic Case Form Report) sulla piattaforma REDCap. Le variabili continue sono state descritte come mediane (range interquartile). Per la latenza distale è inoltre mostrato il novantacinquesimo percentile e per ampiezza e velocità di conduzione il quinto e percentile. Le variabili continue sono state confrontate con il test non parametrico di Wilcoxon. Le variabili categoriche sono state espresse come numeri (percentuali) e analizzate utilizzando il test chi-quadro o il test esatto di Fisher. Un livello significativo è stato considerato  $p < 0.05$  per tutti i test. La stratificazione in base alle classi di età è stata determinata in fase di analisi. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software R utilizzando i pacchetti *tidyverse*, *gtsummary*, *rms* (65).



# Capitolo 4

## Risultati

### 4.1 Valori di riferimento

Attraverso gli studi di conduzione motoria effettuati su ciascun paziente al tempo T0 (corrispondente alla prima giornata di ricovero in TIPed) sono state create delle tabelle con i valori di normalità e di riferimento per lo studio di conduzione motoria del nervo mediano e del nervo peroneo per i pazienti pediatrici ricoverati in TI, in quanto non ancora presenti e convalidati per il nuovo macchinario che è stato utilizzato per il presente studio. Solamente per 3 pazienti è stata utilizzata come baseline l’NCS al tempo T3, in quanto nella prima giornata di ricovero non è stato possibile eseguire il test per curarizzazione o per problemi logistici.

Valori di riferimento n. mediano	1-6 mesi, N = 4	6-12 mesi, N = 5	12-24 mesi, N = 2	2-5 anni, N = 10	5-10 anni, N = 9	10-18 anni, N = 6
Ampiezza	4.45 (1.85), 3.95 (2.96, 6.64)	4.78 (2.25), 4.00 (2.84, 7.68)	6.70 (4.67), 6.70 (3.73, 9.67)	7.56 (2.72), 7.85 (4.15, 10.81)	8.86 (1.93), 8.60 (6.40, 11.46)	8.83 (3.21), 9.00 (4.78, 12.68)
Latenza	2.10 (0.24), 2.15 (1.83, 2.30)	2.43 (0.62), 2.50 (2.08, 3.22)	2.95 (0.92), 2.95 (2.37, 3.54)	2.59 (0.37), 2.55 (2.19, 3.21)	3.08 (0.68), 2.90 (2.54, 4.26)	3.73 (0.65), 3.75 (2.93, 4.45)
Latenza indicizzata	1.37 (0.36), 1.34 (1.02, 1.76)	1.11 (0.43), 0.97 (0.79, 1.54)	0.86 (0.49), 0.86 (0.55, 1.17)	0.68 (0.12), 0.70 (0.49, 0.79)	0.61 (0.12), 0.58 (0.50, 0.80)	0.57 (0.19), 0.61 (0.36, 0.79)
Distanza distale	1.63 (0.48), 1.75 (1.08, 2.00)	2.83 (0.76), 3.00 (2.10, 3.45)	3.75 (1.06), 3.75 (3.08, 4.43)	3.90 (0.70), 4.00 (3.00, 5.00)	5.21 (0.99), 5.00 (4.15, 6.70)	6.90 (1.14), 7.00 (5.60, 8.00)
Distanza	8.3 (1.0), 8.5 (7.2, 9.0)	10.3 (2.9), 10.0 (7.0, 13.6)	13.0 (1.4), 13.0 (12.1, 13.9)	14.4 (1.3), 14.8 (12.5, 16.0)	19.6 (3.2), 20.0 (15.4, 23.7)	24.3 (2.2), 24.5 (21.5, 26.8)
Durata	10.63 (1.79), 10.85 (8.60, 12.34)	10.54 (2.67), 10.60 (7.60, 13.72)	12.30 (1.13), 12.30 (11.58, 13.02)	10.90 (2.78), 10.00 (8.59, 15.77)	11.76 (2.67), 11.00 (8.66, 15.56)	13.97 (3.18), 13.35 (10.38, 17.90)
Area	13 (4), 14 (10, 17)	19 (8), 18 (9, 29)	20 (9), 20 (15, 26)	20 (8), 19 (9, 30)	30 (6), 28 (23, 39)	36 (14), 32 (22, 55)
Velocità	31 (4), 32 (26, 35)	45 (8), 44 (36, 54)	53 (1), 53 (52, 54)	53 (9), 49 (46, 69)	55 (12), 58 (37, 67)	55 (6), 53 (48, 63)
Media (SD), Mediana (5%, 95%)						

Tabella 14. Valori di riferimento per l'esecuzione degli studi di conduzione motoria del nervo mediano suddivisi per fasce d'età.

<b>Valori di riferimento n. SPE</b>	<b>1-6 mesi, N = 4</b>	<b>6-12 mesi, N = 8</b>	<b>12-24 mesi, N = 3</b>	<b>2-5 anni, N = 11</b>	<b>5-10 anni, N = 10</b>	<b>10-18 anni, N = 7</b>
Ampiezza	3.00 (1.42), 2.95 (1.66, 4.41)	3.73 (1.13), 3.50 (2.71, 5.51)	4.20 (3.12), 3.20 (1.85, 7.25)	4.41 (2.75), 3.90 (1.70, 8.60)	5.69 (2.32), 6.40 (2.08, 8.18)	4.90 (2.33), 4.70 (2.64, 8.32)
Latenza	2.23 (0.24), 2.30 (1.95, 2.40)	2.30 (0.53), 2.10 (1.90, 3.19)	2.87 (0.40), 2.80 (2.53, 3.25)	3.01 (0.24), 3.00 (2.70, 3.40)	3.54 (1.10), 3.30 (2.53, 5.47)	4.59 (1.27), 4.50 (2.82, 5.88)
Latenza indicizzata	1.01 (0.19), 1.03 (0.79, 1.19)	0.71 (0.27), 0.60 (0.50, 1.07)	0.74 (0.17), 0.66 (0.63, 0.91)	0.58 (0.09), 0.58 (0.45, 0.71)	0.61 (0.28), 0.55 (0.37, 1.02)	0.64 (0.17), 0.56 (0.53, 0.91)
Distanza distale	2.25 (0.29), 2.25 (2.00, 2.50)	3.40 (0.42), 3.50 (3.00, 3.90)	4.00 (1.00), 4.00 (3.10, 4.90)	5.22 (0.97), 5.00 (4.00, 6.60)	5.58 (1.56), 6.00 (3.38, 6.75)	7.21 (1.73), 7.00 (4.95, 9.40)
Distanza	10 (1), 10 (9, 11)	14 (3), 14 (10, 17)	15 (3), 13 (13, 18)	20 (4), 19 (15, 26)	25 (4), 26 (19, 29)	37 (5), 39 (29, 41)
Durata	9.95 (1.32), 10.00 (8.61, 11.23)	11.13 (2.60), 11.15 (7.77, 14.37)	12.23 (1.63), 12.80 (10.64, 13.43)	9.91 (2.83), 10.10 (6.80, 14.30)	10.71 (1.93), 10.15 (8.20, 13.45)	12.11 (4.16), 10.80 (7.59, 17.79)
Area	9.1 (4.5), 9.8 (4.3, 12.9)	11.2 (5.2), 9.4 (7.6, 19.8)	14.0 (10.2), 9.9 (6.8, 24.1)	12.6 (5.6), 11.8 (6.3, 21.5)	16.2 (5.5), 18.5 (6.1, 20.6)	15.8 (5.8), 16.9 (8.0, 22.7)
Velocita	31 (2), 32 (29, 33)	44 (7), 44 (35, 54)	39 (8), 42 (32, 45)	51 (8), 50 (41, 62)	50 (6), 49 (41, 57)	48 (9), 45 (39, 63)
Media (SD), Mediana (5%, 95%)						

Tabella 15. Valori di riferimento per l'esecuzione degli studi di conduzione motoria del nervo SPE (sciatico popliteo esterno) suddivisi per fasce d'età

## 4.2 Valutazione longitudinale

I dati illustrati nel seguente paragrafo sono riferiti ai soli 17 paziente seguiti longitudinalmente, ovvero i coloro il cui ricovero superava le 72 ore ed era quindi possibile effettuare almeno 2 misurazioni. Nella tabella 16 è riportato il numero di NCS eseguite e non eseguite per ciascuna giornata. Al momento T0 o T3 non sono state eseguite due NCS a causa della curarizzazione del paziente e di problemi logistici, mentre le altre NCS (tempo T6, Pre-stop AS e altre ripetibili) solitamente non sono state eseguite a causa della dimissione del paziente dalla TIPed.

NCS	T 0, N = 17'	T 3, N = 17'	T 6, N = 17'	Altra (ripetibile) N = 17'	Pre-stop AS N = 17'
NCS ESEGUITE	15 (88%)	16 (94%)	13 (76%)	5 (29%)	9 (53%)
NCS NON ESEGUITE	2 (12%)	1 (5.9%)	4 (24%)	12 (71%)	8 (47%)
' n (%)					

Tabella 16. NCS eseguite e non eseguite per giornata di ricovero nei 17 pazienti valutati longitudinalmente

Nella tabella 17 sono stati analizzati i casi in cui era possibile eseguire o meno lo studio di conduzione motoria dei 4 nervi esaminati. Da notare come è stato possibile eseguire l'NCS del nervo mediano solo nella metà dei casi (47,35%, media tra mediano destro e sinistro), mentre lo studio del nervo peroneo è stato eseguito più dell'80% delle volte (83,6%, media tra SPE destro e sinistro).

	NCS eseguite	NCS non eseguite per presenza di accessi vascolari	NCS non eseguite per altri motivi
Mediano dx	62% (n = 36)	38 % (n = 22)	-
Mediano sx	32,7 % (n = 19)	60,3 % (n = 35)	6,9 % (n = 4)
SPE dx	82,7% (n = 48)	13,8 % (n = 8)	3,4 % (n = 2)
SPE sx	84,5 % (n = 49)	6,8 % (n = 4)	8,6 % (n = 5)

Tabella 17. Capacità di esecuzione delle NCS per ciascun nervo esaminato

Le NCS eseguite in modo seriale sono state esaminate al fine di individuare i casi in cui si fosse verificato un calo dell'ampiezza del CMAP di almeno il 25% rispetto all'ampiezza registrata al tempo T0 (baseline). Successivamente, sono stati esclusi i casi in cui tale diminuzione non fosse persistita nelle NCS seguenti. Dall'analisi condotta secondo questi criteri sono stati identificati nove casi di calo dell'ampiezza significativo. Il calo d'ampiezza del CMAP è stato registrato in 7 casi su 9 totali per il nervo SPE (77%), mentre è stato rilevato in soli 2 casi per il nervo mediano (22%), e in nessun'occasione in entrambi i nervi contemporaneamente. In seguito, è stato esaminato se fossero stati registrati cali dell'ampiezza pari o superiore al 50% del CMAP basale: ciò è avvenuto in 4 dei casi pazienti, e la giornata coincideva con quella relativa al calo del 25%.

Nei pazienti che hanno presentato una diminuzione significativa dell'ampiezza, è stato anche verificato se vi fosse un aumento della durata del CMAP del 20% rispetto alle NCS basali. Un aumento di durata significativo concomitante al calo d'ampiezza è stato registrato in 8 casi su 9 totali (vedi tabella 19).

Per correlare i risultati degli studi di conduzione nervosa con la debolezza muscolare dei pazienti inclusi nella valutazione longitudinale, era effettuata una valutazione della forza tramite scala MRC, testando sia muscoli prossimali che distali. Tuttavia, non è sempre stato possibile eseguirla, e molto spesso la motivazione era lo stato di vigilanza alterato e la scarsa compliance del paziente. È stato considerato significativo un punteggio MRC  $\leq 48$ , che dalla letteratura è indicativo di ICUAW (vedi tabella 18).

MRC	MRC Stop AS	MRC Pre-dimissione da TIPed	MRC in reparto degenza
Eseguito	5 / 17 (29%)	6 / 17 (35%)	5 / 17 (29%)
Non eseguito	12 / 17 (71%)	11 / 17 (65%)	12 / 17 (71%)
MRC significativa	3 / 5 (60%)	3 / 6 (50%)	1 / 5 (20%)
<sup>l</sup> n / N (%)			

Tabella 18. Valutazioni con scale MRC eseguite e non eseguite, e casi in cui il punteggio è risultato essere  $\leq 48$ . Se il paziente aveva più di una MRC significativa è stata riportata solo la prima.

ID pz	Calo ampiezza $\geq 25\%$						Scala MRC	
	NCS	Giornata ricovero	Nervo mediano	Nervo SPE	$\geq 50\%$	Aumento durata $\geq 20\%$	MRC	$\leq 48$
2	Altra (ripetibile)	11	No	Si	No	no	Stop AS	Si
6	Pre-stop AS	3	No	Si	Si	Si	Pre-dimissione	Si
10	T3	3	No	Si	Si	Si	Stop AS	No
11	Pre-stop AS	10	No	Si	No	Si	Pre-dimissione	No
15	Altra (ripetibile)	13	No	Si	Si	Si	-	-
17	T3	3	Si	No	No	Si	Stop AS	No
30	Pre-stop AS	11	No	Si	Si	Si	-	-
32	T6	6	No	Si	No	Si	Reparto degenza	Si
40	Pre-stop AS	10	Si	No	No	Si	-	-

Tabella 19. Pazienti in cui è stato rilevato un calo dell'ampiezza  $\geq 25\%$  ed eventualmente  $\geq 50\%$  con relativa giornata in cui è stato registrato, percentuale  $> 50\%$  e aumento della durata  $> 20\%$ , relative scale MRC eseguite e significatività di queste

Inoltre, con lo scopo di analizzare le differenze di outcome dei pazienti con e senza il calo d'ampiezza, era prevista un'analisi delle differenze fra questi due gruppi per quanto riguarda la durata del ricovero in TIPed, i punteggi della scala mRS (modified Rankin Scale) pediatrica eseguita nel follow-up, la necessità di nutrizione artificiale per via enterale alla dimissione e l'eventuale trasferimento presso una struttura riabilitativa. Tuttavia, dato il numero ridotto di pazienti valutati longitudinalmente, non è stato possibile rilevare delle differenze statisticamente significative, pertanto, ci si è limitati a svolgere un'analisi osservazionale. (vedi tabella 20).

Caratteristica	Pazienti senza calo d'ampiezza significativo	Pazienti con calo d'ampiezza significativo
Durata ricovero in TIPed (mediana, IQR)	17, 10-20	14, 14-16
Durata ventilazione meccanica (mediana, IQR)	8, 6-10	11, 8-20
Punteggio mRS significativo	6/6 (100%)	6/7 (86%)
Necessità di nutrizione artificiale per via enterale alla dimissione	1/6 (17%)	0/7 (0%)
Trasferimento in struttura riabilitativa alla dimissione	0/6 (0%)	4/7 (57%)

Tabella 20. Caratteristiche dell'outcome nel gruppo di pazienti con un calo d'ampiezza significativo e nel gruppo che non l'ha presentato

### **4.3 Valutazione di fattori di rischio e fattori prognostici**

Al fine di esaminare i potenziali fattori di rischio e/o i fattori prognostici, è stato condotto un confronto tra il gruppo di pazienti che ha manifestato una riduzione dell'ampiezza del CMAP (n = 9) ed il gruppo di pazienti, sempre valutati longitudinalmente, che non l'hanno presentata (n = 8).

Tuttavia, a causa del numero ridotto di dati, ad oggi non è possibile creare un modello di regressione logistica che stimi la probabilità del verificarsi del calo d'ampiezza, pertanto, ci si è limitati ad osservare e descrivere le differenze tra i due gruppi.

L'unica differenza risultata statisticamente significativa riguarda il motivo del ricovero neurologico o neuromuscolare: i pazienti seguiti longitudinalmente ricoverati per questo tipo di patologia erano in totale 7, e 6 di questi hanno presentato un calo di ampiezza significativo (85%).

# Capitolo 5

## Discussione

Negli ultimi decenni, grazie all'aumento della sopravvivenza dei soggetti ricoverati nelle terapie intensive, si è reso evidente come fino all'80-100% dei pazienti adulti possa presentare difficoltà di svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva, prolungata ospedalizzazione e successivamente disabilità fisica a causa di una sindrome, tutt'oggi sottodiagnosticata, detta *Intensive Care Unit – Acquired Weakness* (ICUAW). In letteratura sono presenti pochi dati riguardanti l'ICU-Acquired Weakness nell'ambito di pazienti pediatriche critiche, di cui viene riportata un'incidenza pari all'1,7% considerando unicamente criteri clinici. Fino ad oggi è stato condotto un unico studio prospettico (*PEDCIMP Study*) in cui è stata eseguita una valutazione longitudinale elettrofisiologica del nervo peroneale, ma su un totale di 97 bambini inclusi non è stato registrato nessun caso di calo d'ampiezza significativo.

Pertanto, il presente studio aveva come obiettivo principale quello di valutare lo sviluppo di alterazioni di parametri di conduzione nervosa dei principali nervi motori tramite studi elettrofisiologici in pazienti pediatriche durante il ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica. Il protocollo seguito in questo elaborato è stato ideato ispirandosi a ricerche svolte su pazienti adulti precedentemente documentate in letteratura, in particolare prendendo come riferimento lo studio *CRIMYNE* che includeva il PENT (Peroneal Nerve Test). Era prevista quindi l'esecuzione di studi di conduzione motoria seriali sul nervo SPE, più sensibile rispetto agli altri nervi, e sul nervo mediano, come confronto con un nervo degli arti superiori.

Sono stati ricercati i casi di calo d'ampiezza del CMAP pari o superiore al 25% rispetto al CMAP di base (registrato giorno 0) poiché questa riduzione indica un coinvolgimento prevalente delle fibre muscolari di medio calibro. Dei 17 pazienti seguiti longitudinalmente, ben 9 hanno avuto un calo d'ampiezza del CMAP del 25% o più entro 13 giorni dall'ingresso in terapia intensiva, di cui il 66% entro il decimo giorno di ricovero. L'intervallo medio tra l'ammissione in TIPed e l'insorgenza di alterazioni dei parametri elettrofisiologici è stato di  $7,8 \pm 3,8$ , un valore poco maggiore rispetto a quello riportato negli studi presenti in letteratura sull'adulto (6 giorni).

Il rischio di sviluppare una diminuzione significativa del CMAP al giorno 13 risulta quindi pari al 53%, percentuale maggiore rispetto a quella trovata nello studio *CRIMYNE* dove invece il rischio al medesimo giorno era pari al 30%.

Il calo d'ampiezza del CMAP è stato registrato primariamente nel nervo SPE (77%), mentre in due casi (22%) nel nervo mediano. Questo ritrovamento è in linea con i riscontri dell'adulto, dove il test del nervo peroneale risulta essere maggiormente sensibile: ciò è verosimilmente dovuto alla sua maggiore suscettibilità a danni meccanici e chimico-fisici, essendo un nervo di lunghezza considerevole. In 4 pazienti (44%) la riduzione è stata addirittura del 50%, suggerendo il coinvolgimento non solo delle fibre di medio calibro ma anche di quelle di più grosso calibro. I dati confermano anche che, come nell'ambito di pazienti adulti, l'esecuzione delle NCS è tecnicamente più limitata agli arti superiori rispetto agli arti inferiori, infatti, spesso sul nervo mediano non era eseguibile per la presenza di accessi vascolari (53% dei casi in media), mentre sul nervo peroneo è stata eseguita in più dell'80% dei casi.

Complessivamente, sono stati identificati 13 pazienti con riduzione dell'ampiezza del CMAP, ma 4 di essi sono stati esclusi in quanto il calo non era presente all'NCS seguente. Questa diminuzione temporanea potrebbe essere attribuita ad una condizione di edema del paziente, frequente nei pazienti ricoverati in Terapia intensiva, risoltasi prima della successiva registrazione dei parametri elettrofisiologici. Dev'essere considerato che in alcuni casi non è stato possibile effettuare ulteriori NCS dopo la rilevazione della riduzione d'ampiezza, spesso a causa della dimissione del paziente, il che potrebbe aver generato dei falsi positivi fra i 9 pz con calo d'ampiezza (solo 3 pazienti presentano un calo persistente).

La durata del CMAP è un altro parametro elettrofisiologico preso in considerazione nell'analisi effettuata: è stato osservato che in otto casi su nove totali è avvenuto un aumento della durata pari o maggiore del 20% in concomitanza con la riduzione d'ampiezza. Questa variazione è stata analizzata in quanto numerose ricerche affermano che in pazienti adulti affetti da CIM sono registrati CMAP di durata aumentata per la ridotta apertura e chiusura dei canali del sodio nella ripolarizzazione del potenziale d'azione che riduce l'eccitabilità di membrana della fibra muscolare. Tuttavia, tali studi erano retrospettivi, riguardavano un numero limitato di pazienti e non sono presenti evidenze in ambito pediatrico riguardanti questo aspetto. Sono quindi necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo dell'aumento della durata come indice di CIM.

Per correlare i risultati degli studi di conduzione nervosa con la debolezza muscolare dei pazienti inclusi nella valutazione longitudinale, era prevista l'esecuzione della valutazione clinica della forza tramite scala MRC. Purtroppo, molto spesso non è stato possibile eseguirla (70% dei casi), e il motivo più frequente era uno stato di vigilanza alterato e/o la scarsa compliance del paziente. Solamente 3 soggetti presentavano un punteggio significativo fra i 6 pazienti con calo d'ampiezza su cui è stata eseguita. Tuttavia, come precedentemente riportato, l'applicazione della scala MRC è soggetta a



errori e non validata nei bambini a causa di fattori quali il comportamento e le abilità psicomotorie del bambino.

In concomitanza alla valutazione della variazione dei parametri del CMAP, attraverso i dati degli studi di conduzione motoria effettuati sui 43 pazienti registrati al tempo T0, sono state create delle tabelle con i valori di riferimento per lo studio di conduzione motoria del nervo mediano e del nervo peroneo per i pazienti pediatrici ricoverati in TI, in quanto non ancora presenti e non convalidati per il macchinario che è stato utilizzato per il presente studio.

Un importante limite del presente studio rimane la ridotta numerosità campionaria, che non permette di trarre delle conclusioni definitive.



# Capitolo 6

## Conclusioni

Le conclusioni che possiamo trarre al termine dell'analisi preliminare svolta rispetto agli obiettivi prefissati nel presente studio sono le seguenti:

- I casi in cui è stato registrato un calo d'ampiezza del CMAP sono significativamente più numerosi rispetto a quanto riportato in letteratura, ed il rischio di sviluppare tale alterazione al tredicesimo giorno di ricovero è pari al 53%.
- I risultati confermano che il test che primariamente mostra delle variazioni dei parametri rimane lo studio di conduzione motoria del nervo peroneo comune, oltre che ad essere maggiormente effettuabile rispetto ai test elettrofisiologici del nervo mediano.
- È stato notato che nel 88% dei pazienti in cui è stato rilevato un calo d'ampiezza, è stato registrato anche un concomitante aumento della durata, possibile indice di danno miopatico.
- È stato possibile creare delle tabelle con i valori di riferimento per lo studio di conduzione motoria del nervo mediano e del nervo peroneo per i pazienti pediatrici ricoverati in TI.

Un limite importante del presente studio è che la numerosità campionaria è limitata e non sufficiente a trarre delle conclusioni definitive. Bisogna considerare inoltre che i risultati di questo studio dovranno essere in seguito confrontati con esami elettrofisiologici completi e valutazioni della forza muscolare, in aggiunta all'esclusione delle altre eventuali cause di debolezza muscolare.

### 6.1 Prospettive future

L'analisi preliminare suggerisce possibili proposte attuabili nel proseguimento dello studio, di seguito elencate:

- Aumentare la numerosità campionaria, al fine di ottenere dati più rappresentativi e trarre conclusioni affidabili.
- Implementare l'esecuzione della valutazione della forza muscolare tramite scala MRC per correlare le riduzioni di ampiezza del CMAP con la debolezza muscolare dei pazienti.
- Condurre ulteriori ricerche mirate alla valutazione dei fattori di rischio e/o predittivi associati, confrontandoli con quelli individuati in pazienti adulti.
- Analizzare i casi in cui il calo d'ampiezza è stato solo temporaneo e non persistente, il che potrebbe essere dato da condizioni di edema del paziente.



## **Acronimi**

ABP: Abduttore Breve del Pollice

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

CIM: Critical Illness Myopathy

CIP: Critical Illness Polyneuropathy

CIPNM: Critical Illness PolyNeuroMyopathy

CMAP: Compound Muscle Action Potential

CRY.MY.NE: Critical Illness Myopathy and Neuropathy

DMS: Direct Muscle Stimulation

ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

EDB: Estensore delle Dita Brevi

ENG: Elettroencefalografia

EMG: Elettromiografia

GBS: Guillain Barre Syndrome

GCS: Glucocorticosteroidi

HIV: Human Immunodeficiency Virus

ICU: Intensive Care Unit

ICUAW: Intensive Care Unit Acquired Weakness

LEMS: Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome

MRC: Medical Research Council

MOF: Multi Organ Failure

MUP: Motor Unit Potential

NCS: Nerve Conduction Studies

NMJ: NeuroMuscular Junction

PICS: Post Intensive Care Syndrome

PIM: Pediatric Index of Mortality

PSW: Positive Sharp Waves

SAP: Sensitive Action Potential

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SLA: Sclerosi Laterale Amiotrofica

SPE: Sciatico Popliteo Esterno

TVP: Trombosi Venosa Profonda

UTI: Unità di Terapia Intensiva

VCM: Velocità di Conduzione Motoria

VM: Ventilazione Meccanica

## Bibliografia

1. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. novembre 2016;150(5):1129–40.
2. Smith S, Rahman O. Post-Intensive Care Syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 5 agosto 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558964/>
3. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. novembre 1984;47(11):1223–31.
4. Bolton CF. The discovery of critical illness polyneuropathy. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2008;42:66–7.
5. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *Journal of the Intensive Care Society*. maggio 2015;16(2):126–36.
6. Schweickert WD, Hall J. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. maggio 2007;131(5):1541–9.
7. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med*. ottobre 2009;37(10 Suppl):S309-315.
8. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 23 ottobre 2007;33(11):1876–91.
9. Vanhorebeek I, Latronico N, Van Den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. aprile 2020;46(4):637–53.
10. Hermans G, Van Den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. dicembre 2015;19(1):274.
11. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 agosto 2008;178(3):261–8.

12. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality\*: *Critical Care Medicine*. dicembre 2009;37(12):3047–53.
13. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriasi M, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurologica Scandinavica*. settembre 2008;118(3):175–81.
14. Vincent JL, Norrenberg M. Intensive care unit-acquired weakness: framing the topic. *Crit Care Med*. ottobre 2009;37(10 Suppl):S296-298.
15. Hough CL, Needham DM. The role of future longitudinal studies in ICU survivors: understanding determinants and pathophysiology of weakness and neuromuscular dysfunction: *Current Opinion in Critical Care*. ottobre 2007;13(5):489–96.
16. Banwell BL, Mildner RJ, Hassall AC, Becker LE, Vajsar J, Shemie SD. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology*. 23 dicembre 2003;61(12):1779–82.
17. Kasinathan A, Sharawat IK, Singhi P, Jayashree M, Sahu JK, Sankhyan N. Intensive Care Unit—Acquired Weakness in Children: A Prospective Observational Study Using Simplified Serial Electrophysiological Testing (PEDCIMP Study). *Neurocrit Care*. giugno 2021;34(3):927–34.
18. Kukreti V, Shamim M, Khilnani P. Intensive care unit acquired weakness in children: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Indian J Crit Care Med*. febbraio 2014;18(2):95–101.
19. Kramer CL. Intensive Care Unit—Acquired Weakness. *Neurologic Clinics*. novembre 2017;35(4):723–36.
20. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. agosto 2018;138(2):104–14.
21. LaRovere K, Tasker RC. Muscle Weakness After Sepsis in the Critically Ill: Identifiable and Functionally Remediable?\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. settembre 2019;20(9):888–9.
22. De Jonghe B. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit A Prospective Multicenter Study. *JAMA*. 11 dicembre 2002;288(22):2859.



23. Goossens C, Marques MB, Derde S, Vander Perre S, Dufour T, Thiessen SE, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. febbraio 2017;8(1):89–101.
24. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit–acquired Weakness in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 dicembre 2014;190(12):1437–46.
25. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 agosto 2014;190(4):410–20.
26. Bloch S, Polkey MI, Griffiths M, Kemp P. Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness. *Eur Respir J*. aprile 2012;39(4):1000–11.
27. Fan E. Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. *Respir Care*. giugno 2012;57(6):933–44; discussion 944-946.
28. Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest*. settembre 2014;146(3):583–9.
29. 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*. 1 marzo 2007;175(5):480–9.
30. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Gosselin N, Deruisseau K, Powers S, et al. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med*. dicembre 2006;34(12):3018–23.
31. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. agosto 2005;32(2):140–63.
32. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med*. 24 aprile 2014;370(17):1626–35.
33. Khilnani P, Shamim M, Kukreti V. Intensive care unit acquired weakness in children: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. febbraio 2014;18(2):95–101.

34. Jung B, Moury P, Mahul M, de Jong A, Galia F. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive care medicine* [Internet]. maggio 2016 [citato 5 agosto 2023];42(5). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26572511/>
35. Howard RS, Tan SV, Z'Graggen WJ. Weakness on the intensive care unit. *Pract Neurol*. ottobre 2008;8(5):280–95.
36. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *The Neurohospitalist*. gennaio 2017;7(1):41–8.
37. Bolton CF, Young GB. Managing the nervous system effects of sepsis. *Chest*. maggio 2007;131(5):1273–4.
38. Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, Segers J, Vanpee G, Robbeets C, et al. Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. gennaio 2012;45(1):18–25.
39. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, De Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness: *Critical Care Medicine*. ottobre 2009;37:S299–308.
40. Siu K, Al-Harbi S, Clark H, Thabane L, Cheng J, Tarnopolsky M, et al. Feasibility and Reliability of Muscle Strength Testing in Critically Ill Children. *J Pediatr Intensive Care*. dicembre 2015;4(4):218–24.
41. Khan J, Burnham EL, Moss M. Acquired weakness in the ICU: critical illness myopathy and polyneuropathy. *Minerva Anestesiol*. giugno 2006;72(6):401–6.
42. Schmidt UH, Knecht L, MacIntyre NR. Should Early Mobilization Be Routine in Mechanically Ventilated Patients? *Respir Care*. giugno 2016;61(6):867–75.
43. Fan E, Zanni JM, Dennison CR, Lepre SJ, Needham DM. Critical illness neuromyopathy and muscle weakness in patients in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care*. 2009;20(3):243–53.
44. 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.

45. Kelmenson DA, Quan D, Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study. *Crit Care*. dicembre 2018;22(1):342.
46. Latronico N, Nattino G, Guarneri B, Fagoni N, Amantini A, Bertolini G, et al. Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000Res*. 2014;3:127.
47. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr*. aprile 2004;23(2):273–80.
48. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. marzo 2008;40(3):185–9.
49. 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*. marzo 2011;82(3):287–93.
50. Crone C. Tetraparetic critically ill patients show electrophysiological signs of myopathy. *Muscle Nerve*. settembre 2017;56(3):433–40.
51. Maramattom BV, Wijdicks EFM. Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit: *Critical Care Medicine*. novembre 2006;34(11):2835–41.
52. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 8 giugno 1996;347(9015):1579–82.
53. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. dicembre 2010;1(2):147–57.
54. Lefaucheur J, Nordine T, Rodriguez P, Brochard L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. aprile 2006;77(4):500–6.
55. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve*. gennaio 2008;37(1):14–22.

56. Goodman BP, Harper CM, Boon AJ. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy: Prolonged CMAP in CIM. *Muscle Nerve*. dicembre 2009;40(6):1040–2.
57. Z'Graggen WJ, Tankisi H. Critical Illness Myopathy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. maggio 2020;37(3):200–4.
58. Zink W, Kollmar R, Schwab S. Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol*. luglio 2009;5(7):372–9.
59. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*. giugno 1997;20(6):665–73.
60. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 gennaio 2014;2014(1):CD006832.
61. Jones S, Man WDC, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A, Maddocks M. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, curatore. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 17 ottobre 2016 [citato 5 agosto 2023];2016(10). Disponibile su: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009419.pub3>
62. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations*. 3rd ed. London ; New York: Elsevier Saunders; 2013. 643 p.
63. Ubiali E. *Elettroencefalografia: testo atlante*. Torino: Scienza medica; 2003.
64. Ryan CS, Conlee EM, Sharma R, Sorenson EJ, Boon AJ, Laughlin RS. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle Nerve*. agosto 2019;60(2):155–60.
65. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [citato 1 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.r-project.org/>