



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA
DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Ch.mo Prof. Eugenio Baraldi

TESI DI LAUREA

**ANALISI DELL'ANDAMENTO DELLO STUDIO
SEMPLIFICATO DI CONDUZIONE NERVOSA
MOTORIA IN PAZIENTI PEDIATRICI RICOVERATI IN
TERAPIA INTENSIVA: RISULTATI PRELIMINARI DI
UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO**

RELATORE:
PROF. STEFANO SARTORI

CORRELATORI:
D.SSA ANGELA AMIGONI

D.SSA CLARISSA TONA

LAUREANDO:
PIETRO MAZZARO
Matricola: 1204011

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Al mio babbo Milo e a mio nonno Neno

“I’ve built my dreams around you”

INDICE DEI CONTENUTI

Abstract

1. Introduzione

- 1.1 ICUAW e PICS-p: definizioni
 - 1.1.1 Critical Illness Polyneuropathy
 - 1.1.2 Critical Illness Miopathy
 - 1.1.3 Post-Intensive Care Syndrome in critically ill children (PICS-p)
- 1.2 Epidemiologia
 - 1.2.1 Epidemiologia nella popolazione pediatrica
- 1.3 Fisiopatologia e fattori di rischio
- 1.4 Presentazione clinica
- 1.5 Diagnosi differenziale
- 1.6 Diagnosi di ICUAW
 - 1.6.1 Utilizzo di marker sierici
- 1.7 Tecniche elettrofisiologiche
 - 1.7.1 Studi di conduzione nervosa
 - 1.7.1.1 Caratteristiche del NCS pediatrico
 - 1.7.2 Elettromiografia ad ago
 - 1.7.3 Ulteriori metodiche elettrofisiologiche
- 1.8 Utilizzo dell'imaging nella ICUAW
- 1.9 Diagnosi di CIP e CIM
 - 1.9.1 Critical Illness Polyneuropathy
 - 1.9.2 Critical Illness Miopathy
- 1.10 Studi di conduzione nervosa nel setting intensivo per la diagnosi precoce di CIP/CIM
- 1.11 Trattamento
- 1.12 Prognosi di ICUAW, CIP e CIM

2. Scopi dello studio

- 2.1. Obbiettivi primari
- 2.2 Obiettivi secondari

3. Materiali e metodi

- 3.1 Materiali e metodi dello studio
 - 3.1.1 Criteri di inclusione

3.1.2 Criteri di esclusione

3.1.3 Studi semplificati di conduzione nervosa

3.1.3.1 Tempistica ed attrezzature per gli studi di conduzione nervosa

3.1.3.2 Tecnica d'esecuzione

3.1.3.3 Raccolta dei dati delle NCS e valutazione dei risultati

3.1.4 MRC-SS per la valutazione della forza muscolare

3.1.5 Raccolta dei dati clinici dei pazienti arruolati nello studio

3.1.6 Raccolta dei dati

3.2 Materiali e metodi della revisione della letteratura

4. Analisi statistica

5. Risultati

5.1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti reclutati

5.2 Tempistiche d'esecuzione di NCS e parametri rilevati

5.3 Analisi dell'andamento nel tempo dell'ampiezza del CMAP

5.4 Confronto fra pazienti con calo di ampiezza significativo del CMAP e senza

5.5 Valutazione clinica della forza muscolare mediante scala MRC

5.6 Revisione della letteratura

6. Discussione

7. Limitazioni

8. Conclusioni

9. Bibliografia

10. Indice di immagini e tabelle

ABBREVIAZIONI PRINCIPALI

ICUAW: *Intensive Care Unit Acquired Weakness*

PICS-p: *Post Intensive Care Syndrome in pediatrics*

CIP: *Critically Ill Polyneuropathy*

CIM: *Critically Ill Myopathy*

CINM: *Critically Ill Neuromyopathy*

TI: *Terapia Intensiva*

TIP: *Terapia Intensiva Pediatrica*

NCS: *Studi di conduzione nervosa*

EMG: *Elettromiografia*

SPE: *Nervo sciatico popliteo esterno*

CMAP: *Compound Muscle Action Potential*

SNAP: *Sensory Nerve Action Potential*

MRC-SS: *Medical Research Council Sum Score*

PIM: *Pediatric Index of Mortality*

ABSTRACT

Introduzione. L'*Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW)* è la più comune causa di debolezza neuromuscolare generalizzata acquisita in terapia intensiva (TI) con significativo impatto prognostico (Stevens et al., 2009; Woodruff & Choong, 2021). La diagnosi si basa su segni clinici di debolezza muscolare, causata da una disfunzione nervosa e/o muscolare – *Critical Illness Polyneuropathy (CIP)* e *Critical Illness Myopathy (CIM)*, rispettivamente - nel contesto di una malattia critica (Z'Graggen & Tankisi, 2020). L'incidenza di ICUAW nell'adulto varia tra il 30% e il 100%; invece, i dati epidemiologici sulla ICUAW pediatrica risultano carenti (Latronico et al., 2005; Tennilä et al., 2000). Sebbene il timing esatto di esordio dei disturbi neuromuscolari acquisiti in TI non sia noto, i primi segni elettrofisiologici di CIP/CIM rilevabili agli studi di conduzione nervosa (NCS) si verificano già nelle prime 24-48 ore dall'ingresso in TI (Latronico et al., 2007). In molte TI, studi neurofisiologici semplificati sono diventati parte della pratica clinica e vengono eseguiti come test di screening nei pazienti con elevato rischio di sviluppare ICUAW, poiché il riconoscimento precoce di tali disordini permette di avviare tempestivi interventi riabilitativi e migliorare la prognosi di questi soggetti (Latronico et al., 2014).

Obiettivi.

- Valutare l'andamento dei parametri elettrofisiologici di NCS motori semplificati eseguiti in modo seriato sui nervi mediano e sciatico popliteo esterno (SPE) in bambini ricoverati presso la Terapia Intensiva Pediatrica (TIP) dell'Azienda Ospedale Università di Padova per più di 48 ore, per evidenziarne eventuali alterazioni durante la degenza.
- Correlare la comparsa di alterazioni dei parametri elettrofisiologici all'outcome a breve termine e ricercare possibili fattori di rischio indipendenti associati a tali modifiche.
- Effettuare una revisione della letteratura riguardante lavori che analizzino l'incidenza di sviluppo di alterazioni agli studi di conduzione nervosa (NCS) motoria indicative di CIP e CIM in pazienti pediatrici ricoverati in TIP.

Risultati. 22 bambini, ricoverati presso la nostra TIP per più di 48 ore, sono stati sottoposti a NCS motorie seriate durante il ricovero.

Il 32% di questi pazienti ha sviluppato una riduzione significativa dell'ampiezza del CMAP (*Compound Muscle Action Potential*) del nervo mediano e/o SPE entro un tempo mediano di 3 giorni dal ricovero in TIP. Lo SPE è stato il nervo più comunemente e precocemente colpito.

I pazienti con alterazioni significative hanno presentato una maggiore durata della ventilazione meccanica, più prolungata durata del ricovero in TIP e in ospedale e più frequente necessità di nutrizione enterale artificiale alla dimissione dall'Ospedale.

Abbiamo identificato uno studio pubblicato che abbia valutato tramite NCS seriati l'incidenza di sviluppo di CIP/CIM in pazienti pediatrici, non riuscendo a dimostrare alcuna significativa alterazione dei parametri elettrofisiologici in 97 bambini reclutati (Kasinathan et al., 2021).

Conclusioni.

Valutazioni neurofisiologiche semplificate sono eseguibili nei bambini ricoverati in TIP come screening per rilevare precocemente segni di CIP e CIM e individuare i candidati per indagini diagnostiche più approfondite.

1. INTRODUZIONE

1.1 ICUAW e PICS-p: definizioni

Il termine Intensive Care Unit-Acquired Weakness (ICUAW) designa una sindrome clinica, una disfunzione neuromuscolare acquisita, che si sviluppa nei pazienti affetti da malattia critica.

La sindrome si manifesta con debolezza ed atrofia muscolare che si riscontrano, prevalentemente, al risveglio del paziente dopo un ricovero prolungato in un setting intensivo. Vi è solitamente interessamento degli arti e dell'apparato respiratorio (Hermans et al., 2015) che spesso si traduce in una difficoltà a svezzare il paziente dalla ventilazione invasiva e all'estubazione. Spesso questa difficoltà nello svezzamento dal ventilatore rappresenta il segno che suggerisce la diagnosi clinica; tale difficoltà dipende dallo sviluppo della debolezza e dell'atrofia muscolare a carico del diaframma.

Il quadro clinico è in realtà conosciuto da diverso tempo; nel 1892 Sir William Osler descrisse “*a rapid loss of flesh*” in pazienti affetti da sepsi (Osler, 1892).

Tuttavia, solamente in tempi più recenti tale sindrome è stata maggiormente studiata e caratterizzata. Sono state sviluppate ipotesi fisiopatologiche, sono stati studiati fattori di rischio correlati ed è stato coniato un termine specifico che la definisce.

Il miglioramento tecnologico in ambito intensivo e nel supporto alla funzionalità cardiopolmonare ha permesso una drastica riduzione della mortalità e un aumento nel tempo del numero di pazienti in grado di sopravvivere alla malattia critica; contestualmente si è però osservato un aumento dell'incidenza di disabilità ed una riduzione della qualità di vita, in parte dovute alla ICUAW sviluppata nei reparti di terapia intensiva (Latronico et al., 2011).

La debolezza muscolare è il principale sintomo di ICUAW, e può comparire rapidamente, manifestandosi precocemente già entro i primi due giorni dall'ingresso in terapia intensiva. Tuttavia, spesso il riconoscimento della sintomatologia è tardivo o assente, a causa della sedazione, dell'utilizzo di miorilassanti muscolari o da alterazione dello stato di coscienza legato alla patologia causa del ricovero (Kramer, 2017).

L'ICUAW viene sospettata qualora sia presente debolezza muscolare, flaccida, prossimale simmetrica coinvolgente i quattro arti. Deve essere stato escluso che i

sintomi siano associati o diretta conseguenza della patologia preesistente; qualora questi sintomi siano già presenti nella patologia di base, se ne valuta l'eventuale decorso ingravescente.

I soggetti con diagnosi di Intensive Care Unit Acquired Weakness vanno maggiormente incontro a complicanze secondarie durante il periodo di ricovero presso la terapia intensiva, con una maggiore incidenza di necessità di rianimazione cardiopolmonare e maggiore durata dei periodi di riabilitazione (Meyer-Frießem et al., 2021).

Nello specifico dell'ambito pediatrico, si è osservato come i pazienti con diagnosi di ICUAW presentino maggiore durata media del ricovero, vengano maggiormente sottoposti a tracheotomia ed abbiano un maggior numero di episodi di intubazione. La diagnosi sembra comportare la necessità di un maggiore livello delle cure alla dimissione dalla terapia intensiva, con maggiore necessità di essere indirizzati a strutture di riabilitazione (Field-Ridley et al., 2016).

I pazienti con ICUAW dovrebbero inoltre essere monitorati per la possibile comparsa di complicanze, quali depressione, atrofia muscolare, atelettasia e polmoniti, ulcere da decubito e trombosi venosa profonda (Kramer, 2017).

La disfunzione nervosa e muscolare nel setting intensivo è riconosciuta da tempo come la principale causa di ICUAW, rispettivamente definite *Critical Illness Neuropathy* (CIN) (Bolton et al., 1984) e *Critical Illness Miopathy* (CIM) (Zochodne et al., 1986).

Queste due forme, pur rimanendo entità cliniche distinte, spesso si presentano contemporaneamente nello stesso paziente. È stato pertanto successivamente introdotto il concetto e termine *Critical Illness Neuromiopathy* (CINM) per definire lo spettro clinico in cui tali condizioni si sovrappongono (Bolton, 2005).

ICUAW è una definizione clinica che non differenzia tra diverse entità e che definisce la debolezza nel paziente critico. CIN, CIM e CINM invece rappresentano delle sotto classificazioni basate sulla diagnosi fisiopatologica di interessamento prevalente della componente neurologica, muscolare o di entrambe, rispettivamente (Figura 1.1.1).

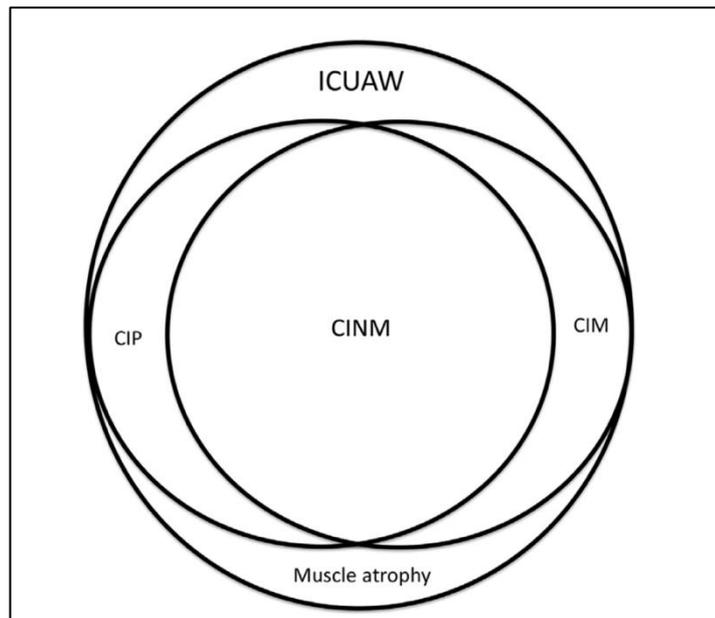


Figura 1.1.1: associazione tra ICUAW, CIP, CIM, CINM ed atrofia muscolare (da Kramer, 2017)

1.1.1 Critical Illness Polyneuropathy (CIP)

La “Critical Illness Polyneuropathy”, nota con la sigla CIP, è una polineuropatia sensitiva e motoria assonale distale, che interessa gli arti e i muscoli respiratori, solitamente risparmiando i muscoli facciali. Si presenta a livello clinico con una debolezza degli arti e dei muscoli respiratori, possibile riduzione dei riflessi osteotendinei profondi ed è fortemente associata ad un fallimento nell’estubazione dei pazienti dal ventilatore. Tuttavia, la presenza di riflessi osteotendinei conservati non deve escludere il sospetto di CIP (Eriksson, 2002).

L’interessamento degli arti è simmetrico, maggiore a livello distale, in particolar modo negli arti inferiori, e può essere severo (Tankisi et al., 2020). La CIP sembra maggiormente responsabile di disabilità permanente rispetto a CIM; i pazienti affetti da CIP sembrano recuperare più lentamente rispetto ai pazienti affetti da CIM o, talvolta, non recuperare affatto (Guarneri et al., 2008).

Tale entità clinica è frequentemente osservabile in quadri di sepsi in cui vi è un deterioramento dello stato di coscienza per encefalopatia correlata allo stato settico (Bolton et al., 1993). Poiché generalmente l’encefalopatia è transitoria e non strutturale (Bolton et al., 1994), il recupero neurologico è rapido e spesso, al termine dell’evento settico, si rende rapidamente manifesta la debolezza muscolare e/o le difficoltà respiratorie (Zochodne et al., 1987).

1.1.2 Critical Illness Miopathy (CIM)

La “Critical Illness Miopathy”, nota con la sigla CIM, è una miopatia primaria, cioè non secondaria a denervazione muscolare. Le manifestazioni cliniche sono sovrapponibili alla CIP, con difficoltà nello svezzamento dal ventilatore, debolezza muscolare e possibile riduzione dei riflessi osteotendinei; a differenza della CIP, la sensibilità risulta conservata. Inoltre, presenta reperti elettrofisiologici e morfologici distintivi (Lacomis et al., 2000).

1.1.3 Post-Intensive Care Syndrome in critically ill children (PICS-p)

La ICUAW è la principale manifestazione fisica della Post-Intensive Care Syndrome (PICS), definita come un interessamento, *de novo* o un peggioramento, della salute fisica, cognitiva o mentale, che si sviluppa in seguito ad una patologia grave e che persiste dopo il periodo acuto di ospedalizzazione (Needham et al., 2012). Le sequele non riguardano quindi solamente la disabilità fisica, ma vi è un impatto sul recupero funzionale in tutti questi ambiti citati ed anche sulla famiglia del paziente (Figura 1.1.3). Inoltre, lo sviluppo di complicanze può avere un impatto importante sull’outcome a lungo termine (Maddux et al., 2020).

Lo spettro delle manifestazioni è ampio, a seconda di età e stadio dello sviluppo del paziente. Il paziente pediatrico critico può andare incontro a manifestazioni più varie e outcome diversi rispetto all’adulto (Colville et al., 2012; Ong et al., 2016).

Le manifestazioni cognitive includono deficit di attenzione, memoria o della velocità di processazione delle informazioni. Queste risultano probabilmente sottostimate, perché spesso test neurocognitivi volti a diagnosticarle non sono disponibili, o non vengono eseguiti (Maddux et al., 2020).

Difficoltà ancora maggiori si incontrano nei pazienti in età non verbale (Kachmar et al., 2018) per la difficoltà di interpretazione e classificazione dello sviluppo cognitivo e di eventuali deficit associati.

Studi di follow-up a lungo termine indicano che questi deficit potrebbero essere permanenti e sottolineano la necessità di non trascurarli poiché rappresentano uno dei più importanti fattori nel determinare la qualità di vita futura del paziente (Mestrovic et al., 2007).

Tra le sequele emotive si possono riscontrare alterazioni del tono dell’umore, alterazioni psicologiche o disordini psichiatrici sviluppati durante la permanenza in terapia intensiva, che persistono dopo la dimissione. Sono stati osservati casi di

Post Traumatic Stress Disorder (PTSD). La sepsi è stata indicata come fattore di rischio per lo sviluppo di PTSD (Als et al., 2015). In alcuni studi un aumentato numero di procedure o interventi è stato associato ad un aumentato rischio di disturbi psicologici (Muranjan et al., 2008; Rennick et al., 2002).

Inoltre, sono stati riscontrati depressione, ansia, alterazioni dell'autostima, ma anche iperattività e problematiche comportamentali (Herrup et al., 2017).

Molti pazienti hanno riportato disordini del sonno ed altri sono risultati a rischio per “*fatigue*” cognitiva (Als et al., 2015).

Anche la famiglia, e quindi più globalmente il benessere e il funzionamento familiare, giocano un ruolo molto importante nel determinare l'outcome del bambino (Figura 1.1.3.1). Allo stesso modo, la PICS-p ha un importante impatto sulla famiglia. Le problematiche che possono svilupparsi spaziano dall'isolamento del bambino, allo stress dei genitori che possono sviluppare ansia e sintomatologia depressiva (Rodriguez-Rey et al., 2018). Sono anche possibili problematiche riguardanti il lavoro, come la perdita dello stesso, o della casa. Tali problematiche possono essere predittive del recupero del bambino (Rennick et al., 2014).

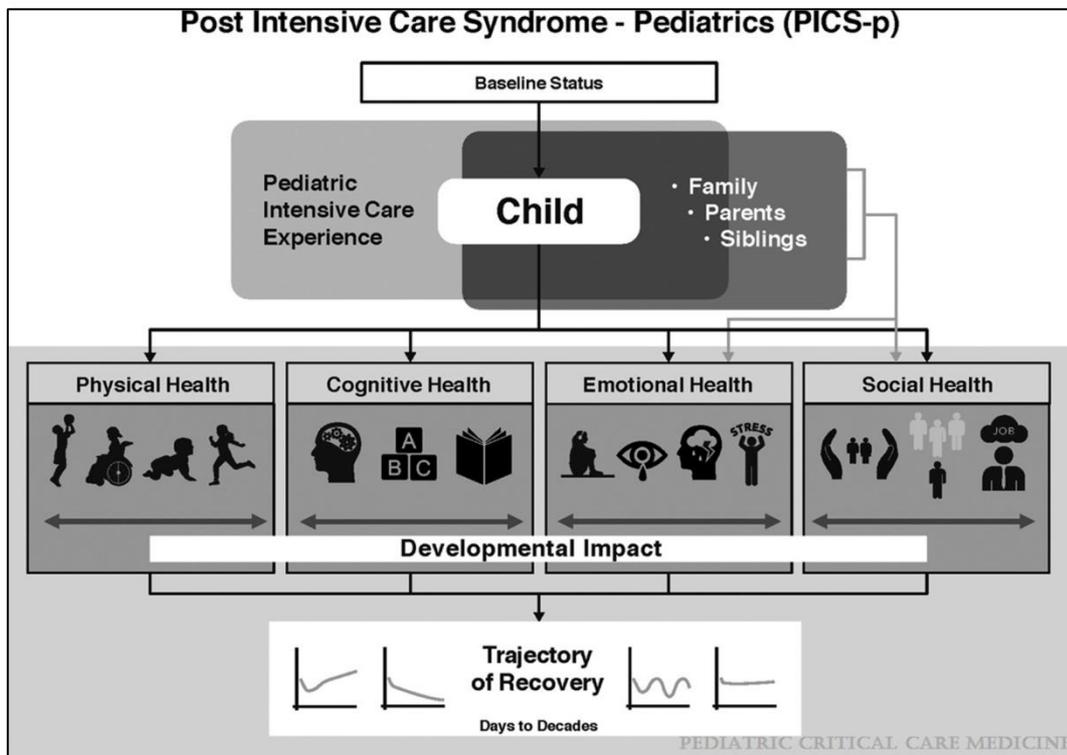


Figura 1.1.3.1: Caratteristiche di PICS-p (da Manning et al., 2018)

1.2 Epidemiologia

L'esatta incidenza della ICUAW nella popolazione generale non è nota, con studi che riportano un'incidenza di ICUAW nell'adulto a breve termine variabile dal 9% al 82% (Kemp et al., 2019; Appleton et al., 2015). In uno studio di Meyer-Frießem del 2021 è stata osservata un'incidenza di sintomi di ICUAW a 5 anni dalla dimissione fino al 75% (Meyer-Frießem et al., 2021). Tuttavia, solo il 11.6% aveva ricevuto una diagnosi di ICUAW (Kaarlola et al., 2003; Herridge et al., 2003; Clavet et al., 2008).

L'incidenza varia in maniera considerevole a seconda delle metodiche utilizzate per la diagnosi e a seconda del sottogruppo di pazienti studiato. Viene riportata in percentuale variabile dal 30% al 50% dei pazienti, con incidenza che aumenta al 67% nei pazienti con sepsi (Piva et al., 2019).

Diversi studi hanno indicato come queste condizioni possano raggiungere un'incidenza superiore al 50% i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per almeno 7 giorni (Jolley & Bunnell & Hough, 2016; Vincent et al., 2014).

In altri studi, l'incidenza varia dal 50 al 100% in pazienti gravi con sepsi e *Multi Organ Failure* (Witt et al., 1991; Tepper et al., 2000). Inoltre, il 60% dei pazienti con Sindrome da Distress Respiratorio Acuto va incontro a debolezza neuromuscolare (Bercker et al., 2005).

In alcuni studi, l'incidenza di CIM risulta maggiore (68%) rispetto a CIP (38%) (Tankisi et al., 2020).

In pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per 4-7 giorni, o con aumentato rischio di *Multi Organ Failure*, l'incidenza di ICUAW è risultata del 25-33% (de Jonghe et al., 2004) su base clinica, del 30-58% se diagnosticata su base elettrofisiologica.

In sottogruppi di pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) o sepsi, le percentuali aumentano considerevolmente.

1.2.1 Epidemiologia nella popolazione pediatrica

In ambito pediatrico, l'ICUAW è ancora poco studiata: il più ampio studio prospettico presente in letteratura riporta una incidenza dell'1.7%, di gran lunga minore rispetto all'adulto (Banwell et al., 2003). La letteratura disponibile è limitata principalmente ad alcuni case reports (Petersen et al., 1999; Tabarki et al., 2002).

Secondo Field-Ridley e colleghi questo comporta un'ulteriore difficoltà nella diagnosi nella popolazione pediatrica, con il rischio di non ricevere adeguati trattamenti. In questo studio è stata valutata l'incidenza di ICUAW nella popolazione pediatrica attraverso il database del *Virtual PICU Systems* (VPS). Su più di 200.000 ricoveri in terapia intensiva pediatrica (TIP) sono state riscontrate solo 55 diagnosi di CIM e nessuna di CIN (Field-Ridley et al., 2016).

1.3 Fisiopatologia e fattori di rischio

La fisiopatologia dell'ICUAW non è ancora perfettamente chiarita, e probabilmente è la manifestazione clinica della disfunzione di nervi e muscoli, parte a sua volta della insufficienza multiorgano che spesso si presenta nei pazienti con patologia critica (Kukreti et al., 2014).

Sono state sviluppate più ipotesi su meccanismi fisiopatologici (Figura 1.3.1) che possono essere coinvolti e che probabilmente insieme concorrono a determinare il quadro clinico.

- Alterazioni del microcircolo; durante la “malattia critica” e gli eventi settici, il microcircolo risulta alterato a causa di un processo di ipossia su base ischemica (Latronico & Bolton, 2011) e tale alterazione determina una riduzione della perfusione dei capillari del muscolo striato e dei nervi (Piper et al., 1996; Nevier et al., 1996).

Bolton ha proposto che nei pazienti con CIP le modificazioni microvascolari giochino un ruolo chiave nello sviluppo di assonopatia distale (Bolton et al., 2005). L'espressione di E-selectina, un marker di attivazione delle cellule endoteliali, è aumentata nell'endotelio vascolare di epinervio ed endonervio dei pazienti con CIP (Fenzi et al., 2003). Questa aumentata espressione potrebbe attivare i leucociti nell'endonervio, con produzione locale di citochine, aumentata permeabilità microvascolare e formazione a tale livello di edema.

Tali alterazioni condurrebbero ad ipoperfusione dei capillari afferenti ai nervi e a perdita della normale funzione di barriera tra sangue e nervo (Dos Santos & Batt, 2012).

L'aumentata permeabilità capillare permetterebbe, inoltre, il passaggio di sostanze neurotossiche nell'endonervio. Inoltre, in corso di stato settico e infiammatorio, vi è aumentata adesione dei leucociti all'endotelio e

successiva extravasazione dei leucociti attivati all'interno dello spazio endonevrile, dove tali cellule possono indurre un danno tissutale attraverso la produzione locale di citochine (Fenzi et al., 2003).

Inoltre, iperglicemia ed ipoalbuminemia possono favorire ulteriormente la formazione di edema (Latronico et al., 2005); l'iperglicemia può anche causare alterazione del microcircolo dei nervi periferici.

L'iperglicemia e, conseguentemente, l'aumentato ingresso di glucosio nelle cellule possono contribuire al processo di crisi bioenergetica, con successiva degenerazione assonale (Latronico et al., 2007; Witt et al., 1991).

- Alterazioni mitocondriali e metaboliche; nel contesto dell'ICUAW, anche la funzione mitocondriale è alterata con riduzione della sintesi di ATP, della produzione di energia e del suo successivo utilizzo (ipossia citopatica). Queste alterazioni sono considerate una causa di disfunzione cellulare e d'organo nel paziente critico (Sibbald et al., 1998; Fink et al., 2002).

Le alterazioni metaboliche riscontrate, invece, comprendono una riduzione della secrezione di ormone dello stress, citochine e ossido nitrico, causando una condizione di insulino-resistenza con iperglicemia. Più tardivamente si assiste ad una inibizione mitocondriale diretta causata da ossido nitrico e specie reattive dell'ossigeno (ROS) ed una ridotta stimolazione ormonale, con ridotto feedback positivo per via di una riduzione delle richieste nutritive, che esitano in una ridotta produzione energetica (Singer et al., 2004).

Un'alterata espressione dell'ossido nitrico sintetasi può inoltre ridurre l'eccitabilità di membrana, contribuendo l'ossido nitrico, in situazioni fisiologiche, a mantenere il potenziale di membrana dei miociti (Capasso et al., 2008).

Durante la sepsi, il metabolismo energetico subisce un cambiamento, vi è infatti un passaggio dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi, noto come effetto Warburg (Venet et al., 2018). L'insufficienza energetica a livello di fosforilazione ossidativa è associata alla mortalità da sepsi (Brealey et al., 2002).

Nell'ICUAW, valutando l'espressione delle componenti mitocondriali, si è osservato che un'alterazione del profilo bioenergetico dal giorno uno al

giorno sette di ricovero in pazienti gravi si associa a riduzione della massa muscolare (Puthuchery et al., 2018).

Il metabolismo mitocondriale e bioenergetico risulta ridotto nei pazienti settici che hanno ricevuto diagnosi di ICUAW in seguito alla dimissione dalla terapia intensiva (Walsh et al., 2016).

La crisi bioenergetica durante lo stato di malattia critica è dovuta alla prolungata infiammazione, presente all'interno di un quadro noto come sindrome catabolica con immunosoppressione e infiammazione persistente (Hawkins et al., 2018).

Nello studio di Kobara et al., si è osservato come una down-regolazione dei geni associati ad ICUAW aumenti la rigenerazione di NADH. Questo suggerisce che una disfunzione energetica, in particolare a livello mitocondriale, possa essere presente nei pazienti settici che vanno incontro ad exitus (Kobara et al., 2022)

Sebbene alcuni studi abbiano riportato un'interruzione della glicolisi nella ICUAW, gli ampi difetti del metabolismo energetico, con alterazioni nella fosforilazione ossidativa e nella glicolisi, evidenziano la paresi immunometabolica causata dalla sepsi (Cheng et al., 2016).

Nella fase di paresi immunometabolica della sepsi si assiste ad un ulteriore cambiamento: il signaling di HIF-1 e il metabolismo glicolitico sono down-regolati e il metabolismo energetico cellulare inizia a sfruttare l'ossidazione degli acidi grassi (Fitzpatrick, 2019).

Nel sopracitato articolo di Kobara et al., si è notato una down-regolazione della glicolisi e del signaling di HIF-1 nei pazienti settici andati incontro a morte. Questo suggerisce che tali pazienti possano presentare un'alterazione della fosforilazione ossidativa e della glicolisi entro ventiquattro ore dall'insorgenza della sepsi (Kobara et al., 2022).

- Alterazione del meccanismo di autofagia e del catabolismo muscolare; si è osservato un'inefficace attivazione del meccanismo di autofagia, con accumulo di danni a livello dei mitocondri ed altri componenti cellulari (Vanhorebeek et al., 2011).

La mancata eliminazione degli organelli danneggiati conduce a degenerazione alterando la funzionalità muscolare e così contribuendo allo sviluppo di ICUAW (Derde et al., 2012; Hermans et al., 2013).

Oltre alla presenza di alterazioni funzionali, anche alterazioni strutturali di nervi e muscoli sono state riscontrate nella patogenesi dell'ICUAW.

Infatti, ad esempio, in corso di sepsi è possibile una perdita di massa muscolare a causa di un aumento della degradazione delle proteine muscolari. Le proteine degradate vengono veicolate al fegato, allo scopo di fornire energia, fungere da substrato per la sintesi di glutazione e delle proteine di fase acuta (Latronico et al., 1998).

Le proteine che vengono degradate sono principalmente miofibrillari (actina, miosina), che rappresentano il 60-70% delle proteine muscolari. Il risultato è una perdita dei filamenti di miosina, una disorganizzazione dei sarcomeri e l'atrofia muscolare (Callahan & Supinski 2009).

Nella CIM si sono dimostrate l'attivazione della degradazione proteica e l'inibizione della sintesi delle proteine muscolari (Zink et al., 2008).

Klaude e colleghi infatti hanno riportato un aumento della proteolisi, con attivazione del sistema ubiquitina-proteasoma nel muscolo scheletrico di pazienti con atrofia associata a CIM (Klaude et al., 2007). L'atrofia muscolare può essere causata, oltre che dallo stato catabolico appena descritto, anche dalla prolungata immobilizzazione, tipica dei pazienti ricoverati nelle terapie intensive (Kramer, 2017).

Si stima che in un soggetto sano la degenerazione muscolare inizi appena quattro ore dopo l'immobilizzazione, con una perdita di circa 1-1.3% della forza muscolare ogni giorno (Convertino et al., 1997; Kortebein et al., 2007).

- Alterazioni dei canali ionici; sono presenti alterazioni funzionali a carico dei canali che regolano la conduzione delle cellule eccitabili (Friedrich et al., 2015):
 - inattivazione dei canali del calcio che può contribuire ad una, seppur reversibile, ridotta o assente eccitabilità delle cellule nervose e muscolari. La ridotta eccitabilità muscolare si presenta come (i) riduzione della velocità di conduzione nervosa delle fibre muscolari – che spiega la durata prolungata del *Compound Muscle Action Potential* (CMAP) negli studi elettrofisiologici effettuati sui pazienti con CIM –, (ii) aumentato periodo di refrattarietà e (iii) ridotta

eccitabilità delle fibre muscolari in risposta alla stimolazione muscolare diretta;

- alterata omeostasi intracellulare del calcio che contribuisce all'alterazione della contrattilità muscolare agendo a livello dell'accoppiamento eccito-contrattile;
- inattivazione dei canali del sodio, l'ineccitabilità muscolare è stata osservata in modelli murini sottoposti a denervazione e somministrazione di steroidi (Rich et al., 1998).

La depolarizzazione della membrana muscolare nel paziente critico è stata proposta come meccanismo soggiacente legato a sepsi, SIRS e *Multi Organ Failure* (Wagenmakers, 2001; Allen et al., 2008). È stato ipotizzato il ruolo di un fattore depolarizzante circolante (Button et al., 2001) e di endotossine (Haeseler et al., 2008) in grado di ridurre la disponibilità sulla membrana muscolare dei canali del sodio (Z'Graggen et al., 2020).

È stata osservata una modifica nei canali del sodio NaV1.4, con uno spostamento della conformazione inattiva a voltaggi più negativi ed una depolarizzazione del potenziale di membrana a riposo, che sembra rappresentare il principale meccanismo causale (Rich & Pinter, 2003; Filatov & Rich, 2004).

Questo spostamento verso potenziali più negativi delle modifiche conformazionali dei canali del sodio a livello muscolare e nervoso supporta le osservazioni secondo cui CIP e CIM rappresentino diverse manifestazioni di una stessa patologia (Khan & Harrison & Rich, 2008).

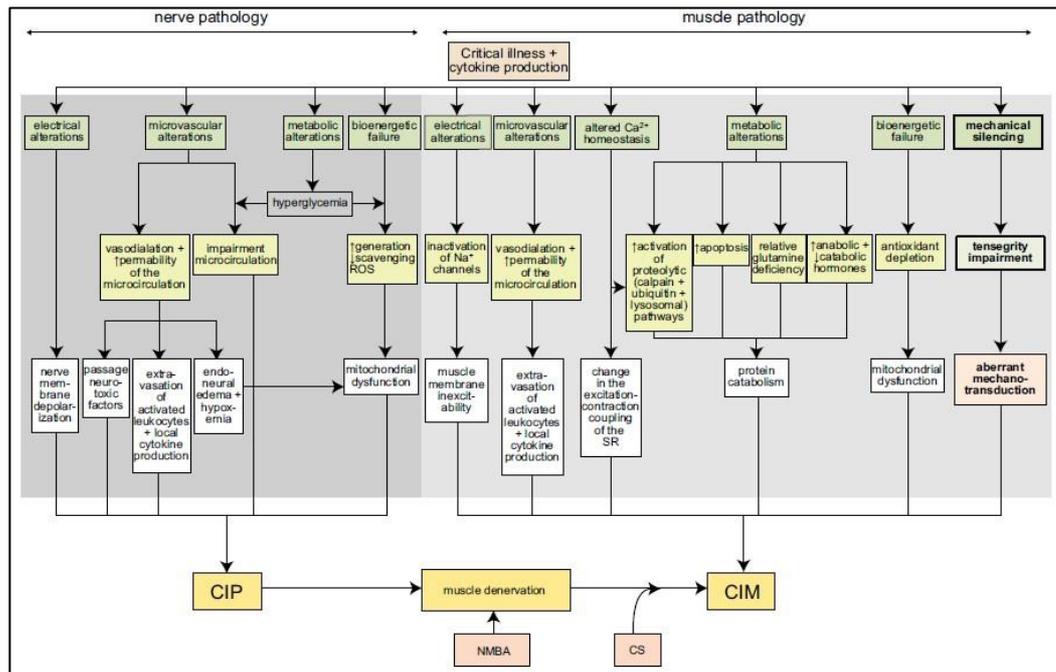


Figura 1.3.1: meccanismi fisiopatologici implicati in ICUAW (da Friedrich et al., 2015)

Inoltre, sono stati delineati altri meccanismi fisiopatologici che svolgono un ruolo nello sviluppo di ICUAW.

Nel contesto del quadro infiammatorio che si sviluppa in corso di sepsi assume un importante ruolo il *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α), in grado di danneggiare in vitro mielina ed oligodendrociti, e così favorire l'insorgenza di ICUAW (Selmaj, 1988). Poiché l'infiammazione è sistemica, anche il sistema nervoso centrale può essere interessato dallo stesso processo fisiopatologico, spiegando così la possibile associazione tra quadro encefalopatico che si manifesta talvolta in corso di sepsi e ICUAW (Bolton et al., 2005).

Recentemente, è stato postulato il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, con un fallimento nella capacità di coordinare le scariche dei motoneuroni che può precedere la disfunzione elettrica assonale e l'accoppiamento nervoso-muscolare (Latronico & Friedrich, 2019) (Figura 1.3.2).

Infine, si ipotizza anche un coinvolgimento nell'ICUAW delle piccole fibre nervose (fibre di tipo C e A δ) alla luce del riscontro, in pazienti sottoposti a ventilazione artificiale per più di due giorni, di una perdita di fibre nervose intraepidermiche e segni di ridotta innervazione delle ghiandole sudoripare, con successivo sviluppo in alcuni dei sopravvissuti di dolore neuropatico cronico (Latronico et al., 2013).

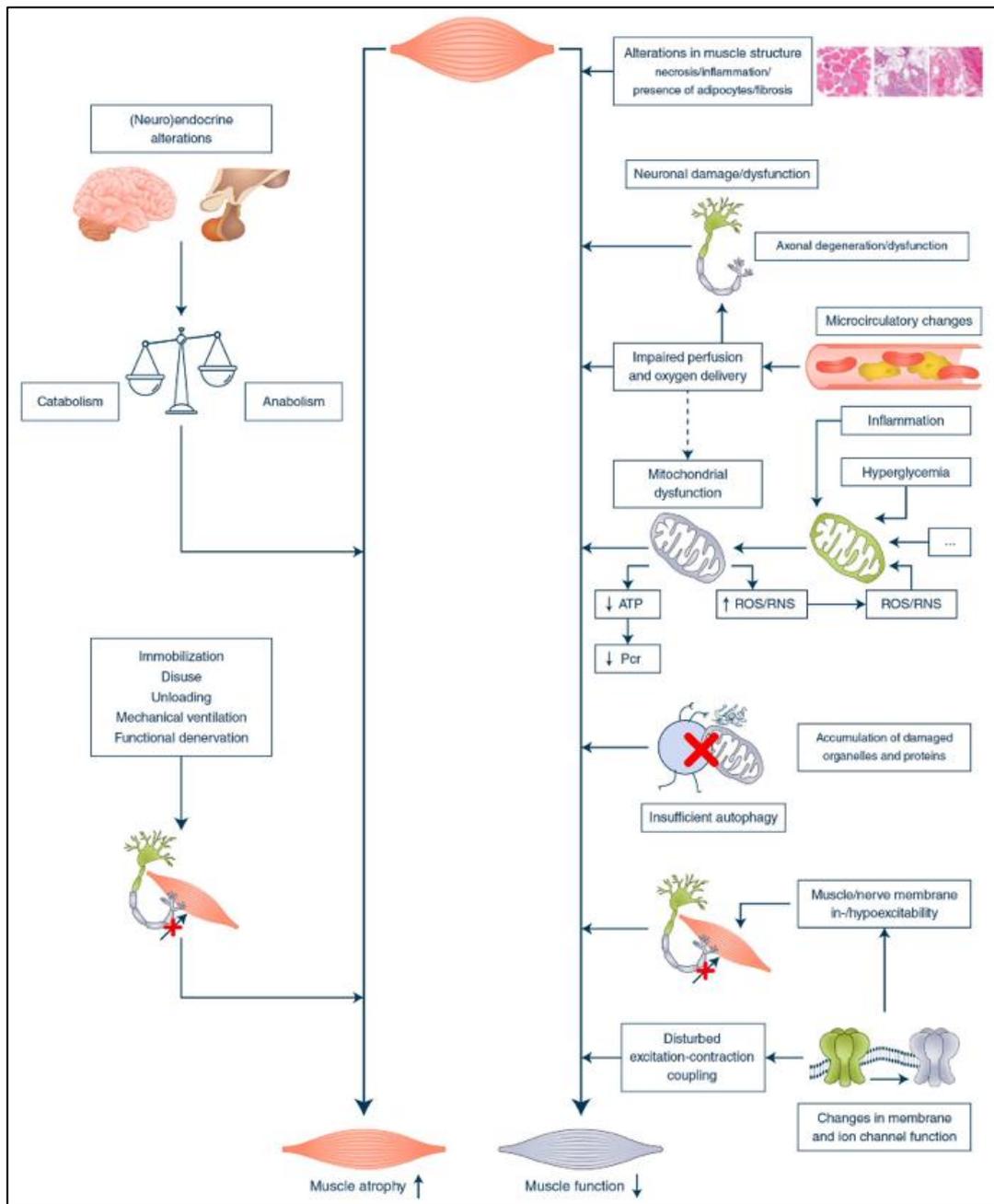


Figura 1.3.2: Meccanismi implicati nello sviluppo di ICUAW (da Vanhorebeek et al., 2020)

Come sopra discusso, la fisiopatologia di questa condizione non è ad oggi chiarita, ma sono stati identificati numerosi fattori di rischio (Figura 1.3.3), suddivisibili in modificabili e non modificabili.

- Fattori di rischio non modificabili:
 - la gravità della patologia sottostante e la sua durata; una maggiore gravità ed alcuni score valutati all'ingresso in terapia intensiva sono stati identificati come fattori predittivi di neuromiopia nel paziente affetto da malattia critica.

In diversi studi, lo score APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II è stato associato significativamente ad ICUAW (Patel et al., 2014; Hermans et al., 2013). In particolare, uno score APACHE II maggiore o uguale di 15 è associato allo sviluppo di ICUAW (Gupta & Mishra, 2016). In uno studio di de Letter e colleghi lo score APACHE III è stato riconosciuto come un fattore predittivo dello sviluppo di CINM in pazienti in terapia intensiva. Insieme allo sviluppo di SIRS, può essere utilizzato per valutare il rischio di sviluppare CINM nei pazienti ventilati meccanicamente (de Letter et al., 2001).

Nella popolazione pediatrica sono stati valutati come score predittivi di rischio il *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) (Pollack et al., 1988), e il *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2) (Slater et al., 2003; Straney et al.,).

La presenza di sepsi, in particolare se sostenuta da ceppi Gram negativi (Nanas et al., 2008), e la durata della stessa rappresentano uno dei principali fattori di rischio, insieme alla presenza di SIRS, specie se di durata superiore a 3 giorni (Tennilä et al., 2000), e di Multi Organ Failure (MOF).

La valutazione della severità della sepsi e della MOF viene effettuata sulla base del SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) score (Lambden et al., 2019). Un SOFA score maggiore di sette, un valore totale dello score nella prima settimana maggiore di quarantacinque (Bednarik et al., 2003; Bednarik et al., 2005), la durata della disfunzione multiorgano (in almeno due organi) (de Jonghe et al., 2002) e la presenza di disfunzione neurologica (Garnacho-Montero

et al., 2001) sono stati tutti considerati fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di ICUAW.

È stato inoltre riportato come i pazienti con disfunzione multiorgano presentino una maggior perdita di massa muscolare alle indagini ultrasonografiche rispetto ai pazienti con disfunzione di un singolo organo (Friedrich et al., 2015).

Altre condizioni ad alto rischio sono ARDS (Berek et al., 1996), pancreatiti (Gross et al., 1988), ustioni (Kowalski et al., 2001), l'insufficienza renale e la necessità di terapia renale sostitutiva (Leijten et al., 1996; Yang et al., 2018), e un maggior numero di procedure o interventi invasivi.

La somministrazione di vasopressori e la durata della somministrazione rappresentano marker surrogati della severità della patologia ed allo stesso tempo fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di alterazioni neuromuscolari legate alla patologia critica (Brunello et al., 2010; Berek et al., 1996; De Jonghe et al., 2009; Wolfe et al., 2018).

Elevati livelli di lattati rappresentano un'ulteriore espressione di maggiore severità della patologia (Yang et al., 2018).

Una durata prolungata della ventilazione meccanica e del ricovero in terapia intensiva sembrano aumentare il rischio di ICUAW (De Jonghe et al., 2002; Fan et al., 2014; Yang et al., 2022); infatti, questi disturbi neuromuscolari risultano più frequenti nei pazienti con patologie gravi e persistenti (Friedrich et al., 2015; Vanhorebeek et al., 2020).

La prolungata ventilazione aumenta il rischio di debolezza e disfunzione diaframmatica che, a loro volta, aumentano il rischio di una ventilazione protratta e del fallimento nello svezzamento dal ventilatore (Fan et al., 2014).

- caratteristiche demografiche; il sesso femminile (De Jonghe et al., 2002) sembra essere maggiormente a rischio ed è stata proposta come ragione la fisiologica minor forza appendicolare nelle donne, legata alla minore massa muscolare (Miller et al., 1993; Berk, 2008).

L'età invece non sembra rappresentare un fattore di rischio secondo gli studi condotti finora (Wieske et al., 2014; Patel et al., 2014), nonostante all'aumentare dell'età vi sia un accumulo di comorbidità, una fisiologica perdita di muscolatura scheletrica ed una riduzione della mobilità.

Anche un basso status socioeconomico è stato associato allo sviluppo di CIP e CIM (Puthuchearry et al., 2010).

- Fattori di rischio modificabili:

- l'iperglicemia è un fattore metabolico dannoso per la trasmissione neuromuscolare e conduce ad apoptosi dei neuroni attraverso molteplici pathways fisiopatologici (Thiele et al., 2000; Feldman et al., 1999), poiché altera il microcircolo a livello nervoso, modifica la conduzione nervosa e favorisce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Infatti, l'utilizzo di terapia insulinica e di uno stretto controllo glicemico permette una riduzione dell'incidenza di ICUAW (Hermans et al., 2007; Patel et al., 2014; De Jonghe et al., 2009; Yang et al., 2018; Yang et al., 2022);
- l'utilizzo precoce della nutrizione parenterale totale rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di CIP e CIM. I meccanismi proposti sono l'alterazione del microcircolo determinata dalla rialimentazione, l'elevato livello di acidi grassi polinsaturi, un'insufficiente attivazione dell'autofagia ed un'eccessiva somministrazione di proteine nella prima settimana di patologia critica, che è associata ad un' aumentata perdita muscolare (Friedrich et al., 2015; Puthuchearry et al., 2013; Vanhorebeek et al., 2011);
- l'immobilizzazione prolungata contribuisce allo sviluppo di atrofia muscolare e di miopatia che si osservano nel paziente critico. La durata dell'immobilizzazione è stata associata in modo indipendente allo sviluppo di complicanze neuromuscolari in terapia intensiva (De Jonghe et al., 2009; Witt et al., 1991). Inoltre, l'uso di sedativi e benzodiazepine può prolungare la durata dell'immobilizzazione (Parry & Puthuchearry, 2015).

La ventilazione meccanica gioca un ruolo fondamentale nel determinare la debolezza diaframmatica, specie in combinazione

con la sedazione (Ochala et al., 2011). L'ICUAW è spesso associata alla debolezza della muscolatura respiratoria (Jung et al., 2016). Il nervo frenico e il diaframma mostrano alterazioni elettrofisiologiche e anatomopatologiche simili a nervi periferici e muscoli, contribuendo al ritardato svezzamento dalla ventilazione meccanica (De Jonghe et al., 2002). Allo stesso tempo, una durata prolungata della ventilazione meccanica esacerba debolezza ed atrofia del diaframma (Fan et al., 2014; Hermans et al., 2014);

- farmaci: oltre ai sopracitati vasopressori, sono stati associati allo sviluppo di ICUAW gli antibiotici, in particolare gli aminoglicosidi e la vancomicina (Leijten et al., 1995); gli aminoglicosidi sembrano poter alterare la trasmissione neuromuscolare (Bercker et al., 2005). In letteratura sono presenti dati discordanti per quanto riguarda l'utilizzo dei corticosteroidi come fattore di rischio per ICUAW, CIP e CIM. Da un lato possono determinare atrofia e debolezza muscolare riducendo la sintesi proteica ed aumentandone il catabolismo, in particolare se somministrati in combinazione con bloccanti neuromuscolari; possono anche determinare iperglicemia (Friedrich et al., 2015; Rochweg et al., 2018; Yang et al., 2018). D'altro canto, questi farmaci possono ridurre la durata della disfunzione d'organo e downregolare la cascata infiammatoria (Annane et al., 2009; Friedrich et al., 2015; Hermans et al., 2007). Anche i dati riguardanti sui bloccanti neuromuscolari (NMBAs) sono divergenti; il loro utilizzo è stato indicato come fattore di rischio indipendente per la debolezza muscolare, in particolare i composti steroidei come il rocuronio (Garnacho-Montero et al., 2001; Yang et al., 2018). In altri studi non è stato tuttavia possibile accertare un aumento nell'incidenza di debolezza (Papazian et al., 2010).

Sembra che i bloccanti neuromuscolari causino maggiormente modifiche responsabili di disfunzione neuromuscolare evidenziabili a livello biotico o elettromiografico, rispetto alla loro capacità di determinare un correlato clinico (Price et al., 2016).

- altri fattori di rischio identificati sono l'iperosmolarità, l'ipoalbuminemia (Witt et al., 1991) e le alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico. Bassi livelli di albumina sierica potrebbero essere dovuti all'infiammazione ed alla perdita di massa muscolare (Mitch, 2006).

L'ipocalcemia risulta maggiormente pronunciata nei pazienti con CIP/CIM e può peggiorare la disfunzione neuromuscolare. Si è osservato come una riduzione della calcemia alteri la capacità contrattile del diaframma e, viceversa, si ottenga un aumento della forza di tale muscolo dopo la normalizzazione dei livelli di calcio (Aubier et al., 1985).

Nei pazienti pediatrici i fattori di rischio sono analoghi rispetto all'adulto; in questi pazienti sembrano essere fattori di rischio anche il trapianto d'organo e l'asma severo (Williams et al., 2007).

Nello studio di Field-Ridley e colleghi, si è osservato come una maggiore età sia associata a ICU-AW. È possibile che questo dipenda più dalle maggiori difficoltà nella diagnosi nel lattante e nei primi anni di vita, rispetto ad una effettiva maggiore suscettibilità biologica dei bambini più grandi (Field-Ridley et al., 2016).

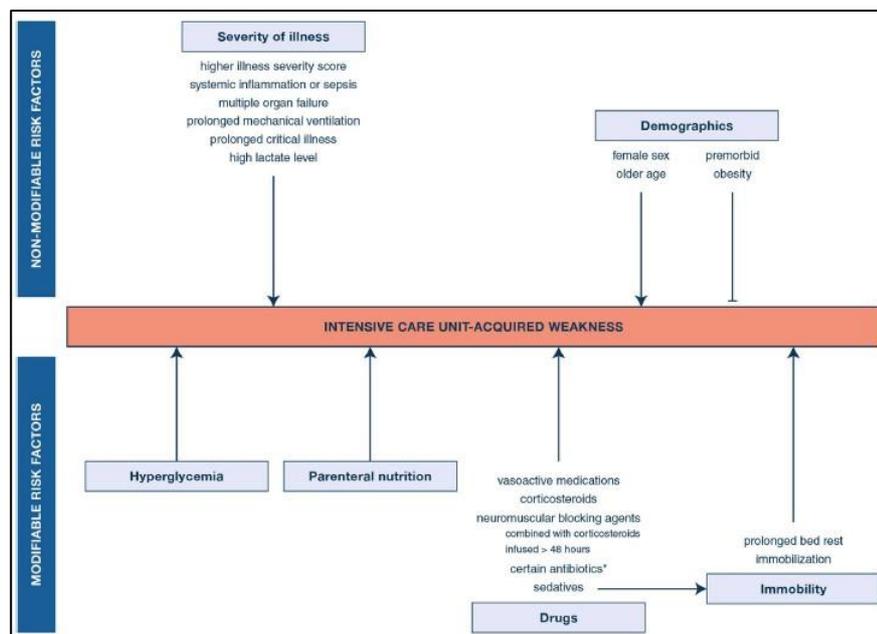


Figura 1.3.3 fattori di rischio per ICUAW (da Vanhorebeek et al., 2020)

1.4 Presentazione clinica

L'ICUAW si presenta a livello clinico come una debolezza diffusa, flaccida e simmetrica, con interessamento degli arti di grado variabile sino alla tetraplegia (Stevens et al., 2009; Vanhorebeek et al., 2011).

Solitamente vengono risparmiati i muscoli facciali, per cui il paziente pur presentando una facies conservata, non risponde agli stimoli tattili o dolorosi applicati agli arti (Latronico & Bolton, 2011).

Il tono muscolare risulta ridotto ed i riflessi tendinei profondi, pur potendo essere presenti, sono generalmente ridotti o assenti (Piva et al., 2019).

L'inizio di questa condizione segue, per definizione, l'insorgenza della patologia critica. Tuttavia, le manifestazioni cliniche vengono generalmente identificate più tardivamente, spesso solo all'interruzione della sedazione o allo svezzamento dal ventilatore (Stevens et al., 2019).

In circa l'80% dei pazienti la debolezza interessa anche il diaframma ed i muscoli respiratori determinando un prolungamento della ventilazione meccanica e potendo portare al fallimento nello svezzamento dal ventilatore (Jung et al., 2016), nonostante l'assenza di cause polmonari o cardiache di insufficienza respiratoria.

La disfunzione, o debolezza, diaframmatica viene definita come una riduzione della forza muscolare del diaframma dopo l'inizio della ventilazione meccanica. È comune nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e al giorno d'oggi è identificabile con tecniche di imaging come l'ecografia diaframmatica o mediante la valutazione dei volumi polmonari (Demoule et al., 2013; Latronico & Bolton, 2011). Si presenta clinicamente nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica come necessità di ventilazione protettiva per via di un basso volume corrente, oppure come necessità di aumentati livelli pressori per mantenere una ventilazione adeguata.

Una volta estubati, i pazienti possono presentare segni di insufficienza respiratoria su base neuromuscolare, con esordio insidioso e rapida progressione, quali tachicardia, tachipnea e ortopnea, diaforesi, uso dei muscoli respiratori accessori, difficoltà nell'eliminare le secrezioni a causa di un deficitario riflesso della tosse e movimenti addominali paradossi, che solitamente peggiorano durante il sonno (Kramer, 2017; Latronico & Rasulo, 2010). L'insufficienza respiratoria può essere tanto pronunciata da determinare la necessità di reintubare il paziente.

La causa determinante sembra essere l'inattività diaframmatica più che la ventilazione meccanica di per sé (Dres et al., 2017), nonostante la possibile implicazione di danni determinati dal ventilatore nello sviluppo di atrofia muscolare e di lesioni alle fibre muscolari (Jung et al., 2016).

Mentre nei primi studi pubblicati riguardanti l'ICUAW emergeva come la debolezza diaframmatica fosse parte della sindrome (Bolton et al., 1984), recenti studi hanno dimostrato come la Diaphragmatic Weakness sia poco correlata con ICUAW (Jung et al., 2016) e due volte più frequente (Dres et al., 2017); questo favorisce l'ipotesi che le due condizioni siano entità separate.

Indipendentemente dalla fisiopatologia di questa condizione, la disfunzione diaframmatica è un marker di severità della patologia critica ed è predittivo di una cattiva prognosi, risultando associata al fallimento nello svezzamento dal ventilatore e ad aumentata mortalità a 1 anno (Dres et al., 2017; Piva et al., 2019).

Come già evidenziato, ICUAW può essere ascritta a Critical Illness Polyneuropathy e Critical Illness Myopathy. I segni clinici di CIP e CIM sono sovrapponibili a quelli di ICUAW, ma risulta spesso difficile distinguere le due entità solamente sulla base della sintomatologia e dell'esame obiettivo neurologico; inoltre, spesso questi pazienti presentano una combinazione di queste due patologie.

Le principali differenze tra forma neuropatica e miopatica sono qui descritte (Friedrich et al., 2015; Kramer, 2017; Kukreti et al., 2014; Latronico et al., 2013; Stevens et al., 2009):

- nella CIP si osserva principalmente una debolezza muscolare distale, mentre nella CIM la debolezza è più pronunciata a livello prossimale, anche se nei casi severi tutti i segmenti muscolari sono ugualmente interessati;
- nella CIM vi può essere, per quanto estremamente raro, un interessamento dei muscoli facciali ed oculari;
- poiché nella polineuropatia vi è un interessamento delle fibre sensitive e delle fibre di piccolo calibro, il paziente può presentare a livello distale una perdita della sensibilità dolorifica, termica e pallestesica, una parestesia alle estremità definita "a guanto e a calzino" e talvolta un dolore urente di tipo neuropatico, oltre ad estremità fredde. Invece, nella Critical Illness Myopathy la sensibilità è generalmente preservata. Tuttavia, la valutazione della funzione sensitiva è tipicamente poco affidabile nel setting intensivo,

per via della possibile presenza di sedazione, delirium, encefalopatia e la mancata cooperazione del paziente durante la valutazione clinica, in particolar modo nei pazienti pediatrici.

1.5 Diagnosi differenziale

La diagnosi di ICUAW viene effettuata generalmente in pazienti con debolezza generalizzata agli arti dopo l'esclusione di altre possibili eziologie. Infatti, la debolezza generalizzata si riscontra frequentemente nei pazienti in terapia intensiva ed alcune delle cause soggiacenti sono trattabili.

Una prima distinzione può essere effettuata tra:

- disturbi neuromuscolari primitivi, ovverosia patologie neuromuscolari presenti prima dell'ingresso in TI e che determinano la necessità del ricovero stesso, che possono insorgere de novo o rappresentare complicanze di disturbi preesistenti che richiedono un supporto intensivo. Rappresentano all'incirca <0.5% di tutti i ricoveri in terapia intensiva e <0.1% dei ricoveri in terapia intensiva pediatrica (Damian & Wijdicks, 2019; Harrar et al., 2020);
- disturbi neuromuscolari secondari, più frequenti e che si sviluppano durante il ricovero in terapia intensiva mentre i pazienti vengono trattati per patologie che li pongono a rischio di exitus. ICUAW rappresenta la più comune causa secondaria di disturbi neuromuscolari in terapia intensiva (Kramer, 2017; Vanhorebeek et al., 2020).

Uno stato di debolezza generalizzata può essere determinato da patologie che possono interessare il sistema nervoso centrale ad ogni livello e che sono riassunte nella Tabella 1.5.1 (Kukreti et al., 2014; Stevens et al. 2009).

Tra le cause più importanti di debolezza muscolare è necessario escludere la sindrome di Guillain-Barré (GBS), per cui è importante valutare la presenza a livello anamnestico di precedenti infezioni a livello gastroenterico e delle alte vie respiratorie; l'esame obiettivo permette generalmente di osservare un interessamento dei muscoli facciali, solitamente preservati nella CIP. Infine, nel liquor cefalorachidiano dei pazienti con GBS vi è una maggiore concentrazione di proteine rispetto ai pazienti con CIP (De Jonghe et al., 2007).

A livello anamnestico è importante indagare l'utilizzo di farmaci che possono alterare la funzione neuromuscolare, come bloccanti neuromuscolari, chemioterapici, statine ed antiretrovirali (Hermans et al., 2009; Latronico et al., 1993).

Lesioni bilaterali o paramediane cerebrali o del tronco encefalico	Patologie del midollo spinale	Disturbi delle corna anteriori del midollo	Poliradicopatie	Polineuropatie periferiche	Patologie della giunzione neuromuscolare	Patologie neuromuscolari
Trauma Infarto Emorragia Encefaliti infettive e non infettive Ascessi Mielinolisi pontina centrale	Trauma Mielopatie compressive non traumatiche Infarti midollari Mielopatie immunomediate (mielite trasversa, neuromielite ottica) Mielopatie infettive (HIV, West Nile Virus)	Patologie del motoneurone Poliomielite Infezione da West Nile Virus Sindrome di Hopkins (amiotrofia acuta postasmatica)	Carcinomatose HIV-associate	Sindrome di Guillain-Barré Neuropatia difterica Neuropatia associata a linfoma Neuropatia vasculitica Neuropatia porfirica Neuropatia paraneoplastica Critical Illness Polyneuropathy	Miastenia gravis Sindrome di Lambert-Eaton Bloccanti neuromuscolari Botulismo	Miopatia da disuso Cachessia Miopatie infiammatorie ed infettive Miopatie mitocondriali Miopatie da farmaci e tossici Critical Illness Miopathy Miopatie congenite

Tabella 1.5.1 Cause primarie di debolezza generalizzata nel paziente critico

1.6 Diagnosi di ICUAW

La diagnosi clinica di Intensive Care Unit Acquired Weakness si basa su una valutazione neurologica standardizzata. Una diagnosi accurata e precoce è importante per evitare un ulteriore peggioramento clinico, implementando strategie riabilitative adeguate (Parry et al., 2015).

Stevens e colleghi hanno formulato dei criteri diagnostici per ICUAW (Stevens et al., 2009):

1. comparsa di debolezza generalizzata in seguito alla patologia critica
2. la debolezza è diffusa (coinvolgendo sia la muscolatura prossimale che distale), simmetrica, flaccida con i nervi cranici generalmente non interessati

3. un punteggio al MRC sum score $\leq 48/60$, o un punteggio medio al MRC ≤ 4 in tutti i gruppi muscolari esaminabili, in due o più occasioni a distanza di almeno 24 ore
4. necessità di ventilazione meccanica
5. altre cause di debolezza, non legate alla patologia sottostante, sono state escluse

La diagnosi si basa sulla presenza dei criteri 1, 2 o 5 e sulla presenza del criterio 3 o 4.

Nella letteratura dell'adulto il gold standard diagnostico è considerato l'utilizzo della scala di valutazione clinica della forza muscolare MRC-SS (Medical Research Council scale sum score). Viene valutata la forza a livello dei gruppi muscolari prossimali, medi e distali in ogni arto, come indicato in Figura 1.6.1.

Un valore complessivo inferiore o uguale a 48 oppure uno score medio inferiore o uguale a 4, se escluse altre cause di debolezza, è diagnostico di ICUAW (Hermans et al., 2015). Il riscontro di tali valori, che rappresentano il cut-off diagnostico, è associato indipendentemente con una durata prolungata della ventilazione meccanica e del periodo di ricovero in terapia intensiva e con un'aumentata mortalità intraospedaliera (De Jonghe et al., 2002; De Jonghe et al., 2004). Valori inferiori a 36 su 60 indicano una debolezza severa (Piva et al., 2019; Stevens et al., 2009). Il riscontro di questi valori è indicativo del fatto che la forza muscolare è limitata a movimenti contro gravità o contro una resistenza parziale (Ali et al., 2008).

Table 1	
Diagnosis of ICU-acquired weakness	
Medical Research Council (MRC) Scale:	
0 = no contraction	
1 = flicker or trace of contraction	
2 = active movement, with gravity eliminated	
3 = active movement against gravity	
4 = active movement against gravity and resistance	
5 = normal power	
Upper Extremity Strength	
<i>Right</i>	<i>Left</i>
Shoulder abduction ___/5	Shoulder abduction ___/5
Elbow flexion ___/5	Elbow flexion ___/5
Wrist extension ___/5	Wrist extension ___/5
Lower Extremity Strength	
<i>Right</i>	<i>Left</i>
Hip flexion ___/5	Hip flexion ___/5
Knee extension ___/5	Knee extension ___/5
Foot dorsiflexion ___/5	Foot dorsiflexion ___/5
Total Score = ___\60	

Figura 1.6.1 Medical Research Council Sum Score (da Kramer, 2017)

Tuttavia, l'utilizzo di queste valutazioni ha importanti limitazioni (Connolly et al., 2013; Hermans & Van den Berghe, 2015; Hough et al., 2011; Kramer, 2017; Piva et al., 2019; Stevens et al., 2009):

- l'uso della scala MRC-SS prevede che il paziente sia in grado di cooperare con l'esaminatore ma circa tre quarti dei pazienti non soddisfano questa necessità, ad esempio a causa di encefalopatia, delirium o sedazione;
- l'arto del paziente può essere immobilizzato oppure dolorante al punto da compromettere la collaborazione con l'operatore;
- vi sono importanti differenze tra operatori nella valutazione della forza muscolare, basate sulla differente percezione della forza sviluppata dal paziente ed anche dalle possibili fluttuazioni nell'andamento clinico del paziente. In particolare, risulta difficile discriminare tra il punteggio di 4 e 5 nella scala;
- la valutazione completa della forza muscolare necessita di diverso tempo in un paziente parzialmente cooperativo;
- il risultato ottenuto non è informativo sulla causa della debolezza.

Queste limitazioni risultano ancor più importanti nel paziente pediatrico, per via di caratteristiche proprie del paziente quali età anagrafica, sviluppo neurocognitivo e carattere. L'utilizzo della scala MRC-SS non è affidabile in bambini minori di cinque anni, in particolare in pazienti con malattia critica; nell'ambito della TIP spesso non è possibile effettuare questa indagine a causa di sedazione ed incapacità a collaborare dovuta a età, capacità cognitive, dolore o mancata volontà.

In uno studio di Siu e colleghi è stata osservata una percentuale di riuscita nell'esecuzione del test del solo 27% in una TIP; in media è stato possibile eseguire la valutazione solo dopo una settimana dall'ingresso in reparto e spesso poteva essere completata solo dopo la dimissione dalla TIP.

Lo studio ha anche riscontrato come i pazienti in cui era possibile la valutazione della forza fossero significativamente più grandi – con un'età media di 7.6 anni rispetto ai 3.5 anni dei pazienti in cui non era possibile (Siu et al., 2014).

Inoltre, nei pazienti più giovani, un valore di 4 o 5 della scala MRC non permette di escludere una lieve debolezza. Pertanto, l'affidabilità del MRC-SS nel setting pediatrico necessita di essere valutata in ulteriori studi.

Tuttavia, la forza muscolare può essere descritta qualitativamente basandosi su ciò che il bambino è in grado e non è in grado di fare e se la forza può essere applicata contro gravità o meno (LaRovere & Tasker, 2019).

Nell'adulto, come alternativa al MRC-SS, è stato proposto l'utilizzo del dinamometro a presa (Figura 1.6.2) come valutazione surrogata della forza globale del paziente.



Figura 1.6.2: dinamometro a presa

In uno studio di Ali e colleghi è stato sviluppato un cut-off per il dinamometro a presa basato sul sesso; la diagnosi di ICUAW può essere così posta per valori inferiori ad 11 chilogrammo-forza (kgf) per i maschi e 7 kgf per le femmine (Ali et al., 2008) nell'adulto. Inoltre, la forza della presa è stata associata indipendentemente con la mortalità ospedaliera (Ali et al., 2008).

Il principale vantaggio nell'utilizzo del dinamometro è rappresentato dalla rapidità con cui permette la valutazione della forza. È stato proposto un approccio in due tempi per la valutazione della forza muscolare: in primis si utilizza il dinamometro come screening e nei pazienti con valori compatibili con la diagnosi di ICUAW si approfondisce l'esame mediante MRC-SS (Parry et al., 2015).

Le problematiche relative all'utilizzo di questo dispositivo sono analoghe alla scala MRC, ossia è richiesto che il paziente sia in grado di esercitare una contrazione muscolare volontaria. Inoltre, anche in questo caso, non permette di differenziare le cause di debolezza muscolare (Latronico & Rasulo, 2010).

Pertanto, la diagnosi clinica di ICUAW durante la permanenza nel reparto di terapia intensiva è spesso complicata o tardiva, specialmente nella popolazione pediatrica.

1.6.1 Utilizzo di marker sierici

Nei pazienti critici con miopatia acquisita è stato riportato un aumento della creatinasi (CK) sierica (Douglass et al., 1992; Coakley et al., 1993; Amaya-Villar et al., 2005), con picchi marcati in corso di miopatia necrotizzante (Ramsay et al., 1993; Zochodne et al., 1994). Tuttavia, sensibilità e specificità della CK sierica nella diagnosi di ICUAW e delle sue sottocategorie è poco studiata.

In uno studio prospettico più recente in pazienti vigili dopo più di sette giorni di ventilazione meccanica, i picchi di CK risultavano aumentati, ma non in maniera significativa tra pazienti con ICUAW rispetto a quelli senza tale sindrome (De Jonghe et al., 2002).

1.7 Tecniche elettrofisiologiche

Le problematiche relative alla diagnostica clinica della condizione di ICUAW hanno portato all'utilizzo di metodiche elettrofisiologiche per valutare l'interessamento neuromuscolare nel paziente critico.

Questi studi presentano molteplici vantaggi; sono minimamente invasivi, facilmente ripetibili, possono essere svolti al letto del paziente ed i risultati sono immediatamente disponibili (Bolton, 2005). Tuttavia, possono richiedere diverso tempo per essere eseguiti (Leijten et al., 1997).

Possono essere eseguiti in pazienti in coma, con sedazione prolungata o encefalopatia che sviluppino debolezza muscolare a seguito del ricovero in terapia intensiva (Latronico et al., 1996).

Le metodiche elettrofisiologiche rivestono quindi grande importanza nella diagnosi di CIP e CIM e, inoltre, le alterazioni elettrofisiologiche tipiche di tali condizioni si sviluppano più precocemente rispetto alla comparsa dei segni clinici, potendo quindi essere valutate ad uno stadio più precoce (Leijten et al., 1995; Khan et al., 2006; Latronico et al., 2007; Weber-Carstens et al., 2009).

1.7.1 Studi di conduzione nervosa

Negli studi di conduzione nervosa, la stimolazione di un nervo motorio periferico elicitava un *Compound Muscle Action Potential* (CMAP), che rappresenta la sommatoria delle risposte di tutte le fibre muscolari stimulate. Analogamente, stimolando e registrando la risposta in punti separati lungo il decorso di un nervo sensitivo si può evocare il *Sensory Nerve Action Potential* (SNAP).

Durante gli NCS motori, gli elettrodi vengono posizionati secondo il montaggio definito "ventre-tendineo": l'elettrodo di registrazione attivo (-) si colloca sulla placca motrice del muscolo di interesse, ossia al centro del suo ventre; l'elettrodo di riferimento (+), invece, è situato distalmente, sul tendine del muscolo o sull'articolazione. Lo stimolatore, composto da un catodo e un anodo, è stato posizionato sopra il nervo, con il catodo adiacente all'elettrodo di registrazione.

Nell'ambito degli studi di conduzione nervosa motoria, il CMAP è generalmente un'onda bifasica con un'iniziale deflessione negativa; i parametri valutati (Figura 1.7.1.1) sono:

- ampiezza, espressa in millivolt (mV), misurata dalla baseline al picco della deflessione negativa o dal primo picco negativo al successivo picco positivo. Rappresenta il numero di fibre muscolari reclutate;

- latenza distale, espressa in millisecondi (ms), rappresenta il tempo intercorso tra la stimolazione e l'inizio della deflessione del CMAP dalla baseline. Riflette l'attivazione solamente delle fibre più rapide;
- la durata viene misurata dalla prima deflessione dalla baseline alla prima intersezione tra la curva e la baseline. Viene espressa in ms e rappresenta la sincronizzazione tra le fibre muscolari (Preston & Shapiro, 2020);
- stimolando un nervo in due punti separati ad una distanza conosciuta, è possibile calcolare la velocità di conduzione nervosa (Bouche, 2010). Espressa in metri al secondo (m/s) indica velocità di trasmissione dell'impulso dell'assone del motoneurone più rapido (Preston & Shapiro, 2020).

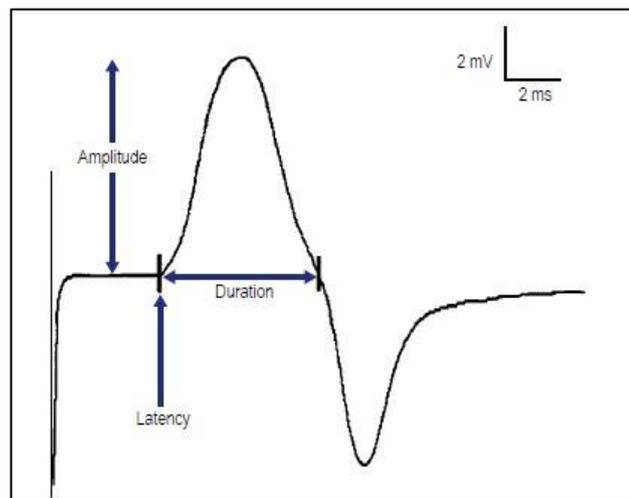


Figura 1.7.1.1: Compound Muscle Action Potential - CMAP (da Preston & Shapiro, 2020)

Una normale velocità di conduzione associata ad una riduzione in ampiezza di CMAP/SNAP indica solitamente una polineuropatia assonale sensitivo-motoria, come CIP (Stevens et al., 2009).

L'utilizzo di questa metodica presenta dei fattori confondenti. La presenza di edema, le alterazioni termiche (Bouche, 2010) e l'età avanzata, in particolare sopra i 70 anni (Latronico et al, 2006) possono causare alterazioni dell'ampiezza del CMAP.

Inoltre, un'eccessiva stimolazione può determinare una diffusione locale del segnale, con attivazione dei nervi adiacenti e alterazione del profilo del potenziale evocato muscolare.

Questa metodica non può essere però utilizzata in pazienti con dispositivi di assistenza cardiaca, come i pacemaker, per via delle possibili interferenze elettriche (Wieske et al., 2015).

1.7.1.1 Caratteristiche del NCS pediatrico

I principi fondamentali degli studi elettrofisiologici sono gli stessi per pazienti età pediatrici e adulti. Tuttavia, sono evidenti notevoli differenze nei dati ottenuti dovute a fattori fisiologici, quali il grado di mielinizzazione dei nervi che aumenta dalla nascita ai primi anni di vita e la lunghezza degli arti in crescita che influenzano soprattutto la velocità di conduzione dei nervi; pertanto, per ciascun parametro elettrofisiologico dovrebbero essere utilizzati valori normativi basati sull'età durante NCS eseguiti su un bambino.

Vi sono inoltre diverse questioni tecniche che possono influenzare i risultati degli studi di conduzione pediatrica:

- l'esaminatore deve prestare attenzione alle misurazioni delle distanze in un paziente pediatrico durante gli NCS: infatti, essendo gli arti dei bambini più corti e le distanze più piccole, un piccolo errore di misurazione rischia di generare un errore molto più grande nel calcolo delle velocità di conduzione;
- gli elettrodi e lo stimolatore per adulti standard sono spesso troppo grandi per i bambini, specialmente neonati e bambini piccoli, per via delle loro estremità molto piccole. Pertanto, gli elettrodi e lo stimolatore di dimensioni pediatriche sono preferibili per una stimolazione nervosa più accurata;
- il rischio di co-stimolazione di nervi vicini durante uno studio di conduzione è elevato, a causa delle dimensioni delle estremità pediatriche e della stretta vicinanza fisica dei nervi tra loro. Per questo motivo, è consigliabile utilizzare una bassa intensità di stimolo durante l'esame. Tale precauzione può favorire anche la cooperazione e la tolleranza del paziente durante gli NCS, che possono altrimenti creare disagio;
- a differenza che negli adulti in cui vi sono siti e distanze standardizzate di posizionamento degli elettrodi, nei bambini piccoli, le cui estremità non sono completamente sviluppate, la distanza dal sito di stimolazione al sito di registrazione non può essere uniforme tra un paziente e l'altro; quindi, è opportuno utilizzare punti di riferimento anatomici per determinare il sito

corretto di stimolazione nervosa. Di conseguenza, la latenza distale è meno standardizzata e comparabile rispetto agli studi di conduzione per adulti. La velocità di conduzione è un parametro più affidabile e comparabile poiché viene calcolata utilizzando una distanza tra due siti di stimolazione;

- infine, a causa del disturbo arrecato dagli studi elettrodiagnostici, è difficile ottenere la cooperazione dei bambini, specialmente nelle età comprese tra i 2 e i 6 anni; quindi, lo studio dovrebbe essere eseguito rapidamente, scegliendo il più rapido e semplice studio di conduzione nervosa da eseguire e idealmente con l'aiuto di un assistente che immobilizzi l'arto in esame.

1.7.2 Elettromiografia ad ago

L'elettromiografia ad ago (EMG) è lo studio elettrico dei muscoli, eseguito generalmente mediante ago-elettrodi. L'esame consta di tre fasi (Douche, 2010):

1. il paziente a riposo non contrae la muscolatura, pertanto normalmente non dovrebbe essere presente alcuna attività elettrica;
2. il paziente inizia a contrarre gradualmente il muscolo e si osserva la comparsa dei potenziali di singola unità motoria (MUP)
3. il paziente contrae in modo massimale il muscolo generando un tracciato di sforzo massimo.

In queste ultime due fasi il paziente deve essere sveglio e collaborante, da qui la difficoltà nell'eseguire questa metodica nel setting intensivo; inoltre, tale metodica può essere controindicata in presenza di coagulopatia (Kramer, 2017).

I segni di perdita assonale motoria sono la presenza di attività di denervazione spontanea, come potenziali di fibrillazione (Figura 1.7.2.1) e positive sharp waves (Figura 1.7.2.2) e l'aumento di durata dei potenziali delle unità motorie, qualora sia passato abbastanza tempo perché sia avvenuta la reinnervazione (Zochodne et al., 1987). Le alterazioni sono più marcate distalmente, in particolare negli arti inferiori. Il pattern di attività elettrica alla massima contrazione (Preston & Shapiro, 1998) fornisce importanti informazioni sulla gravità della perdita assonale. Tuttavia, molti pazienti gravi non sono in grado di eseguire una contrazione volontaria a causa di sedazione o encefalopatia. In particolare, non riescono ad esercitare una contrazione alla massima forza, poiché limitati da astenia, dolore, dalla presenza di catetere o accessi vascolari. Pertanto, nel setting intensivo risulta poco agevole l'esecuzione di questa metodica.

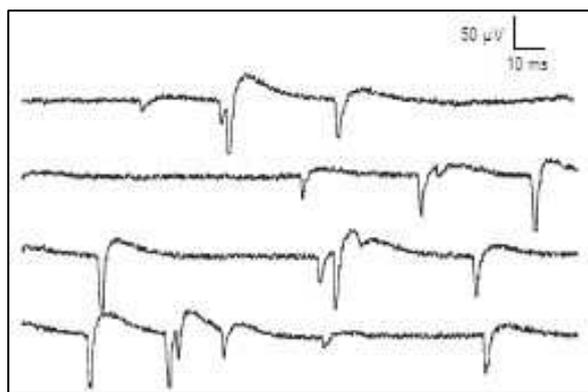


Figura 1.7.2.1: potenziali di fibrillazione (da Preston & Shapiro, 2020)

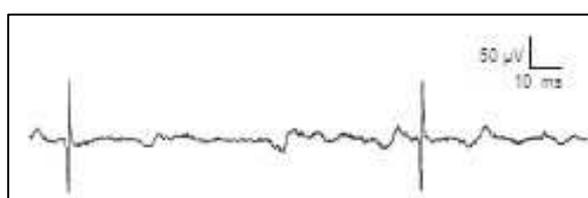


Figura 1.7.2.2: sharp waves (da Preston & Shapiro, 2020)

1.7.3 Ulteriori metodiche elettrofisiologiche

La stimolazione muscolare diretta è una tecnica elettrofisiologica non convenzionale, che può essere eseguita in pazienti non cooperanti, poiché elicitava l'attività muscolare in assenza di contrazione volontaria. Confronta i Compound Muscle Action Potentials (CMAPs) ottenuti stimolando il nervo (neCMAP) e le fibre muscolari (mfCMAP) tramite elettrodi ad ago.

Qualora neCMAP sia ridotto o assente in presenza di normale mfCMAP, il risultato suggerisce la presenza di una polineuropatia. Nella miopatia, invece, sono entrambi ridotti o assenti, indicando un'inecitatibilità del muscolo.

Un rapporto neCMAP/mfCMAP inferiore a 0.5 indica una neuropatia, mentre se superiore a 0.5 indica la presenza di miopatia

Nel paziente sano, il rapporto è maggiore di 0.5 (Rich et al., 1996; Rich et al., 1997) (Figura 1.7.3.1 e 1.7.3.2).

Tale metodica può essere utilizzata nel setting intensivo per la valutazione di queste condizioni, in particolare quando non si riesce ad ottenere una contrazione muscolare diretta (Z'Graggen et Tankisi, 2020).

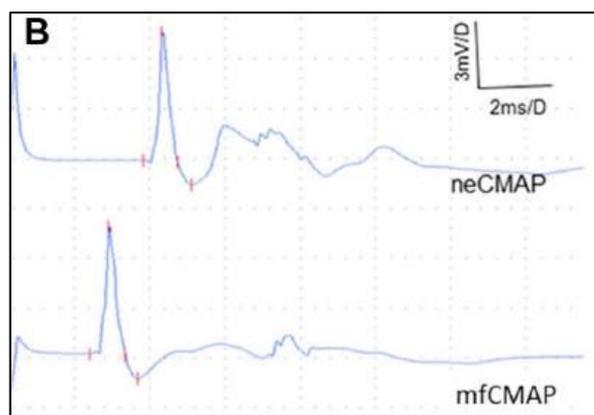


Figura 1.7.3.1: rapporto neCMAP/mfCMAP normale in un paziente sano (da Z'Graggen & Tankisi, 2020)

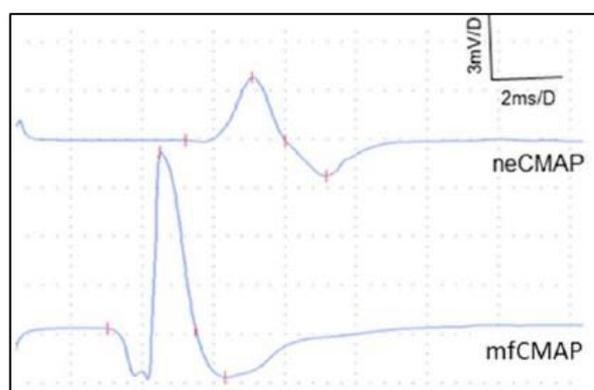


Figura 1.7.3.2: rapporto neCMAP/mfCMAP < 0.5 in CIP (da Z'Graggen & Tankisi, 2020)

Nel sospetto di Critical Illness Myopathy gli esami elettrofisiologici routinari dovrebbero includere accertamenti elettrofisiologici che valutino la placca neuromuscolare (stimolazione nervosa ripetitiva e EMG a singola fibra) i cui risultati sono normali nella CIM. Queste metodiche permettono infatti la diagnosi differenziale con malattia neuromuscolari, come la miastenia gravis, la sindrome miastenica di Lamber-Eaton ed il botulismo (Z'Graggen et Tankisi; 2020).

La valutazione elettro-neurografica del nervo frenico in corso di CIP/CIM mostra un pattern bilaterale di riduzione dell'ampiezza del CMAP frenico, con latenza distale e velocità di conduzione conservate. Lo studio elettromiografico del diaframma è stato valutato come possibile aggiunta ai test elettrofisiologici routinari in pazienti con difficoltà nello svezzamento dal ventilatore (Bolton, 1994). Rappresentano tuttavia metodiche invasive, di difficile applicazione.

1.8 Utilizzo dell'imaging nella ICUAW

L'indagine ecografica permette di valutare l'importante perdita muscolare che si osserva nei pazienti gravi. Uno studio su pazienti con Multi Organ Failure ha dimostrato la significativa riduzione della muscolatura nel tempo attraverso l'ecografia a livello di coscia, avambraccio e bicipite (Campbell et al., 1995).

La riduzione nel tempo dello spessore del muscolo è stata poi confermata successivamente a livello del quadricipite femorale (Gruther et al., 2008) e dell'arto superiore (Reid et al., 2004).

La correlazione tra tale riduzione con la diagnosi clinica e/o elettrofisiologica di ICUAW non è però ancora stata delineata (Stevens et al., 2009).

L'indagine ecografica del diaframma può essere svolta e dimostra generalmente una riduzione nello spessore e nella contrattilità muscolare (Rabinstein, 2015; Boon & O'Gorman, 2016).

Studi più recenti hanno valutato l'indagine sonografica dei nervi peroneale e tibiale, di cui è noto l'aumento di cross-sectional area (CSA) in corso di CIP (Telleman et al., 2018). È stato osservato un aumento di tale parametro precocemente rispetto alle alterazioni elettrofisiologiche ed un ulteriore aumento nel tempo a livello tibiale e surale; l'aumento dei valori di CSA correla inoltre con la durata della ventilazione meccanica e del ricovero in terapia intensiva. Pertanto, l'indagine ecografica potrebbe permettere di valutare i pazienti a rischio di sviluppare ICUAW (Bulinski et al., 2021).

L'utilizzo della risonanza magnetica muscolare permette di valutare accuratamente l'infiltrazione di tessuto adiposo a livello muscolare e la massa muscolare priva di adipe. In corso di ICUAW si osserva degenerazione muscolare ed atrofia muscolare.

È tuttavia un'indagine costosa, non sempre accessibile e difficile da eseguire nel setting intensivo (Joskova et al., 2018; Formenti et al., 2019).

1.9 Diagnosi di CIP e CIM

Oltre che sulle caratteristiche cliniche, la diagnosi differenziale tra CIP e CIM si basa su test elettrofisiologici ed indagini istologiche (Figura 1.9.1).

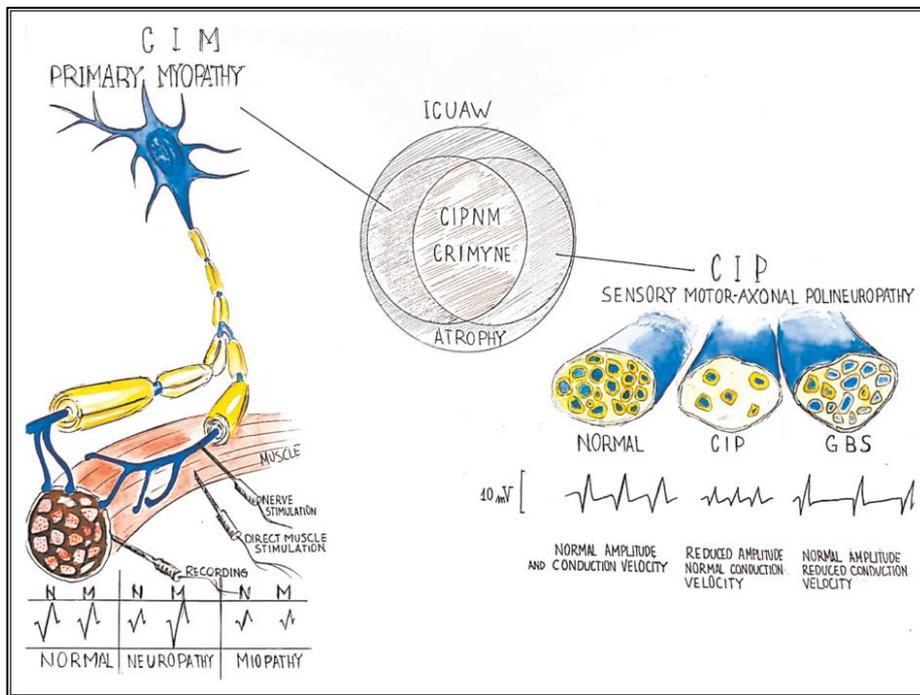


Figura 1.9.1: diagnosi differenziale tra CIP e CIM (da Piva et al., 2023)

1.9.1 Critical Illness Polyneuropathy

CIP si presenta classicamente come una polineuropatia assonale simmetrica, sensitivo-motoria e lunghezza-dipendente, anche se sono state descritte forme puramente motorie o puramente sensitive (Coakley et al., 1998; Latronico et al., 2007). I criteri diagnostici di CIP sono i seguenti (Latronico & Bolton, 2011):

1. il paziente è critico (disfunzione ed insufficienza multiorgano);
2. debolezza muscolare o difficoltà nello svezzamento dal ventilatore dopo aver escluso altre possibili cause non neuromuscolari;
3. evidenze elettrofisiologiche di polineuropatia assonale sensitivo-motoria;
4. assenza di risposta decrementale alla stimolazione nervosa ripetitiva.

La diagnosi definitiva di Critical Illness Polyneuropathy viene posta se tutti e quattro i criteri vengono rispettati. Una diagnosi di probabilità può essere posta se vengono rispettati i criteri 1, 3 e 4

I riscontri dei diversi test sono elencati qui sotto (Figura 1.9.1.1):

- gli studi di conduzione nervosa rivelano una riduzione nell'ampiezza di CMAP e SNAP, ovverosia una riduzione della risposta dei nervi motori e sensitivi, indicando una degenerazione assonale primaria con una riduzione del numero totale delle fibre nervose. Le fibre rimanenti presentano normale mielinizzazione, per cui velocità di conduzione e latenza distale risultano normali. Contrariamente a quanto si osserva nella CIM, la durata del CMAP non è prolungata. Le alterazioni elettrofisiologiche tendono a migliorare parallelamente al miglioramento clinico del paziente (Latronico & Bolton, 2011; Tankisi et al., 2020);
- la stimolazione nervosa ripetitiva (RNS) mostra un'assente risposta decrementale, escludendo un deficit di trasmissione neuromuscolare (Stevens et al., 2009);
- l'elettromiografia ad ago a riposo mostra potenziali di fibrillazione e sharp waves positive, come nella CIM, indicando una denervazione recente.

Qualora il paziente sia in grado di produrre una contrazione muscolare volontaria i MUP possono risultare normali o parzialmente miopatici – ad esempio con breve durata e ridotta ampiezza – rendendo complessa la differenziazione tra CIP e CIM.

Quando vi è un recupero funzionale si riducono i potenziali di fibrillazione e le sharp waves fino alla scomparsa; i MUP presentano maggiore durata ed ampiezza e divengono polifasici, come segno di reinnervazione delle fibre muscolari denervate (Latronico & Bolton, 2011; Stevens et al., 2009);

- alla stimolazione muscolare diretta la diagnosi di CIP viene suggerita qualora venga riscontrato un neCMAP ridotto o assente, in presenza di mfCMAP normale, con un rapporto neCMAP/mfCMAP minore di 0.5 (Tankisi et al., 2020; Trojaborg, 2006; Z'Graggen & Tankisi, 2020);

- l'analisi istologica può permettere di differenziare CIP e CIM. Nella CIP la biopsia del nervo mostra una degenerazione primariamente a livello assonale distale che comprende le fibre sensitive e motorie, in assenza di segni di demielinizzazione e infiammazione. La biopsia muscolare evidenzia una denervazione acuta dei muscoli con atrofia delle fibre di tipo I e II (Bolton et al., 1984; Latronico et al., 1996; Latronico & Bolton, 2011; Vanhorebeek et al., 2020).

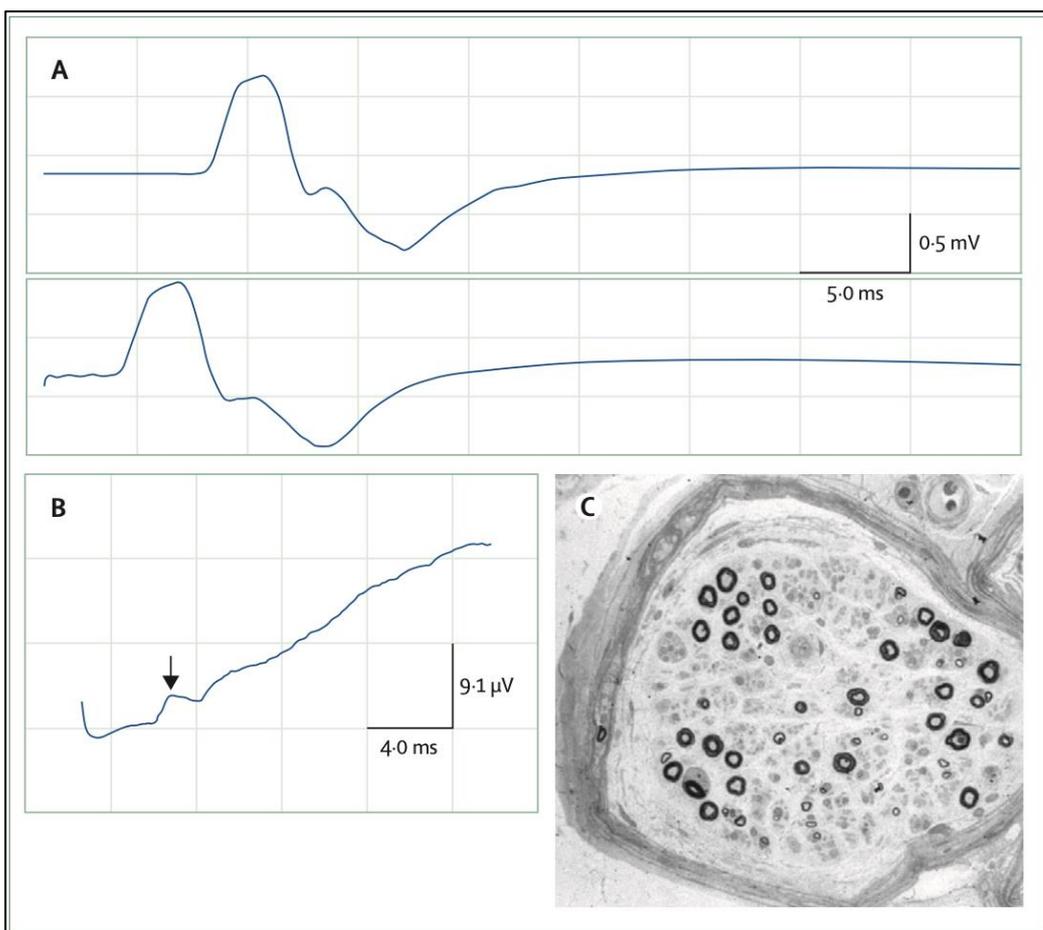


Figura 1.9.1.1: reperti elettrofisiologici ed istologici in corso di CIP (da Latronico & Bolton, 2011)

1.9.2 Critical Illness Myopathy

CIM è una miopatia primitiva non secondaria a denervazione, con reperti elettrofisiologici e morfologici distintivi, anche definita come “ICU myopathy”, “acute quadriplegic myopathy”, “critical care myopathy”, “acute necrotizing myopathy of intensive care” e “thick filament myopathy” (Latronico & Bolton,

2011; Z'Graggen & Tankisi, 2020). I reperti caratteristici sono sottoelencati (Figura 1.7.2):

- a livello di NCS motoria si osserva un CMAP di ampiezza ridotta; la durata del CMAP risulta aumentata conservando tuttavia una forma semplice e omogenea sia nel potenziale originato dalla stimolazione prossimale sia in quella dalla stimolazione distale ed escludendo quindi che tale reperto sia dovuto ad una neuropatia. Nelle neuropatie demielinizzanti si osserva infatti aumentata durata, in particolare a livello prossimale, ed un'aumentata dispersione temporale del segnale, legata alla perdita di sincronizzazione tra l'attivazione dei diversi motoneuroni; nelle forme assonali, la durata non è invece aumentata. Le modifiche di ampiezza e durata del CMAP in CIM sono probabilmente legate alla ridotta eccitabilità delle fibre muscolari. Con il recupero funzionale si assiste ad una normalizzazione dei valori di durata e ampiezza (Latronico & Bolton, 2011; Z'Graggen & Tankisi, 2020);
- RNS evidenzia una mancata risposta decrementale, escludendo deficit di trasmissione neuromuscolare (Z'Graggen & Tankisi, 2020);
- all'elettromiografia ad ago si osservano potenziali di fibrillazione e sharp waves positive a riposo, come in CIP. Con una lieve contrazione muscolare volontaria è possibile osservare MUP patologici, con breve durata e ridotta ampiezza, segno di riduzione delle fibre muscolari sane nell'unità motoria. Alla massima contrazione volontaria si evidenzia un reclutamento precoce di MUP con ridotta ampiezza (Stevens et al., 2009). Durante la guarigione, potenziali di fibrillazione e sharp waves scompaiono progressivamente e vi è una normalizzazione dei potenziali di unità motoria (Latronico & Bolton, 2011);
- la stimolazione muscolare diretta mostra ridotta eccitabilità muscolare, con ridotta o assente risposta alla stimolazione muscolare e/o nervosa (ampiezza di mfCMAP <3mV); il rapporto neCMAP/mfCMAP è maggiore di 0.5, come nei soggetti sani (Lefaucheur et al., 2006; Rodriguez et al., 2022; Trojaborg et al., 2001; Z'Graggen & Tankisi, 2020); all'esame istologico la perdita selettiva dei filamenti spessi di miosina e diversi gradi di necrosi rappresentano il reperto più comunemente osservato nella CIM (Latronico et al., 1996; Helliwell et al., 1998). Ulteriori reperti sono atrofia generalizzata delle cellule muscolare, degenerazione steatosica

e fibrosi. Possono anche essere presenti contemporaneamente necrosi acuta (Hirano et al., 1992; Ramsay et al., 1993) e rigenerazione (Showalter & Engel, 1997).

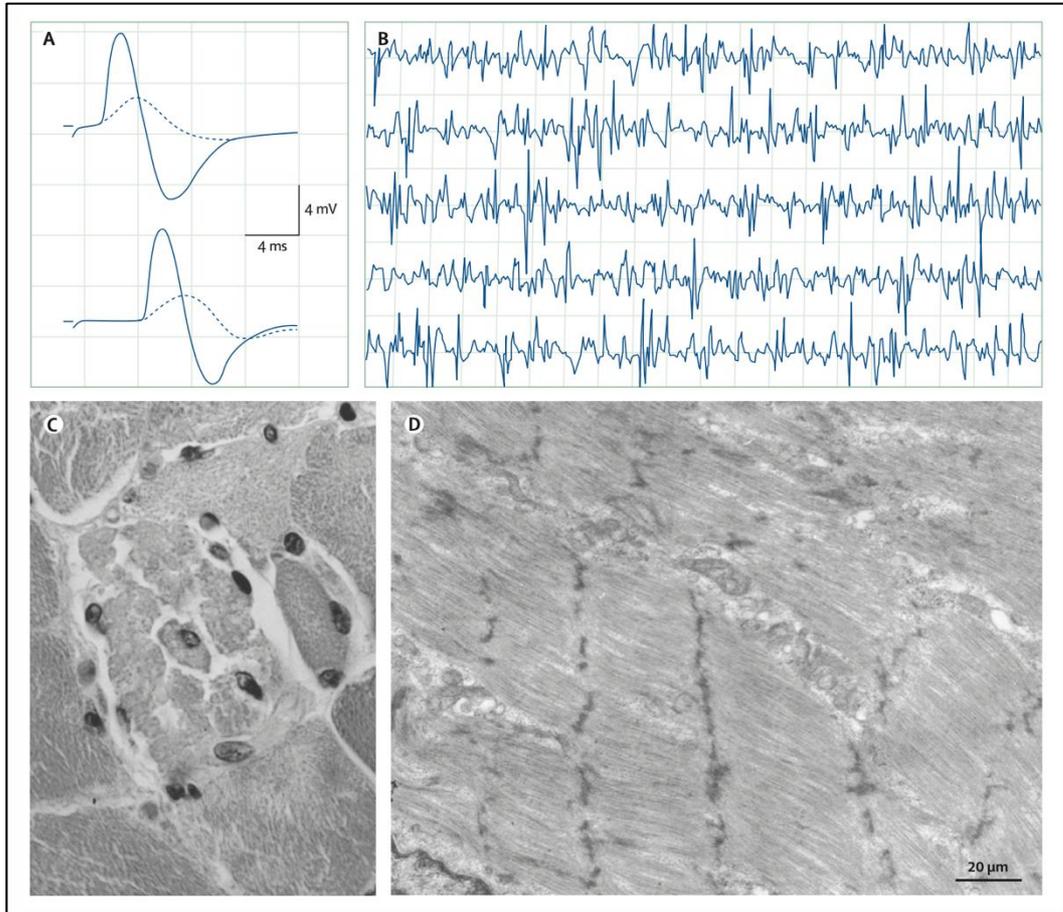


Figura 1.9.2.1: reperti elettrofisiologici ed istologici in corso di CIM (da Latronico & Bolton, 2011)

I criteri diagnostici per Critical Illness Myopathy sono qui sottoelencati (Latronico & Bolton, 2011):

1. il paziente è critico (disfunzione o insufficienza multiorgano)
2. debolezza muscolare o difficoltà nello svezzamento dal ventilatore dopo aver escluso altre possibili cause non neuromuscolari;
3. l'ampiezza del CMAP è minore dell'80% del limite inferiore due o più nervi in assenza di blocchi di conduzione;
4. ampiezza di SNAP maggiore dell'80% del limite inferiore;
5. l'elettromiografia ad ago può rilevare potenziali di unità motoria con ridotta durata e ampiezza, con un pieno reclutamento precoce o normale. I

potenziali di fibrillazione possono essere assenti o presenti nei pazienti coscienti e collaborativi. Nei pazienti non collaboranti, può essere osservata un'aumentata durata del CMAP o una ridotta eccitabilità della membrana muscolare alla stimolazione muscolare diretta;

6. assenza di risposta decrementale alla stimolazione nervosa ripetitiva;
7. evidenze istologiche di miopatia primaria (ad es., perdita di miosina o necrosi muscolare).

Si può porre diagnosi certa se tutti i criteri sono rispettati; è possibile porre una diagnosi probabile qualora vengano rispettati i criteri 1 e 3-6.

1.10 Studi di conduzione nervosa nel setting intensivo per la diagnosi precoce di CIP/CIM

Le indagini elettrofisiologiche mettono a disposizione una metodica facilmente ripetibile, minimamente invasiva ed eseguibile al letto del paziente per confermare la diagnosi di CIP e/o CIM ad uno stadio precoce e per escludere altre possibili cause di debolezza generalizzata. Tuttavia, la diagnosi di queste patologie viene tipicamente ritardata in terapia intensiva poiché l'attenzione del personale medico al momento del ricovero in terapia intensiva è diretta alla sopravvivenza del paziente. Inoltre, le condizioni critiche del soggetto possono impedire un attento esame obiettivo neuromuscolare preciso (Kukreti et al., 2014; Latronico & Bolton, 2011).

Le alterazioni funzionali dei nervi e dei muscoli riscontrate con NCS/EMG in CIP e CIM possono precedere le modifiche strutturali osservate con analisi istologiche: infatti, nella fase iniziale della malattia acuta, i reperti elettrofisiologici di neuropatia assonale possono essere rilevati nonostante un'evidenza istologica dei nervi priva di particolari rilievi, mentre solo in biopsie tardive diventa evidente la degenerazione assonale (Latronico et al., 1996; Latronico & Friedrich, 2019). Di conseguenza, il processo patologico presenta fasi distinte secondo la sequenza: alterazioni funzionali, alterazioni strutturali, debolezza muscolare; pertanto, la presenza di anomalie elettrofisiologiche non corrisponde inevitabilmente ad una debolezza muscolare clinicamente rilevabile. Quindi, i metodi elettrodiagnostici consentono una diagnosi precoce, con il vantaggio di avviare misure preventive e/o

un trattamento tempestivo prima che si stabiliscano le alterazioni muscolo-nervose strutturali (Latronico et al., 2009; Piva et al., 2023).

Inoltre, la consapevolezza che il paziente abbia un disturbo neuromuscolare permette una migliore gestione del paziente in terapia intensiva, ad esempio in termini di ventilazione meccanica. Infine, in un paziente con un disturbo della coscienza e una sospetta tetraparesi o tetraplegia, una diagnosi precoce di ICUAW evita di attribuire la paralisi a un problema del sistema nervoso centrale e quindi elaborare una prognosi eccessivamente negativa (Latronico et al., 2007).

Sebbene il momento esatto di sviluppo dei disturbi neuromuscolari acquisiti in terapia intensiva sia incerto, il primo segno elettrofisiologico di CIP/CIM ai NCS, che è la riduzione dell'ampiezza di CMAP o SNAP o entrambi con velocità di conduzione preservata, è dimostrato verificarsi negli adulti già nelle prime 24-48 ore di ricovero dopo l'inizio della malattia critica (Latronico et al., 2007). È stato anche dimostrato che la riduzione della CMAP potrebbe precedere la riduzione del SNAP in CIP (Tennilä et al., 2000).

Tuttavia, molti problemi tecnici vengono riscontrati nell'esecuzione degli studi sulle conduzioni nervose in terapia intensiva. In primo luogo, la qualità tecnica delle registrazioni può essere influenzata dall'interferenza di dispositivi elettromedicali vicini (letto, attrezzature di monitoraggio, respiratori) e da un cattivo collegamento del dispositivo ENG. Tali limitazioni ostacolano le registrazioni sensoriali più degli studi sulle conduzioni motorie (Trojaborg, 2006). Inoltre, i pazienti spesso presentano una ridotta superficie cutanea libera per elettrodi di stimolazione e registrazione, a causa di accessi vascolari, tubi e bendaggi, ferite o edema alle estremità (Preston & Shapiro, 2020; Tankisi et al., 2020).

Inoltre, la presenza di molti dispositivi elettrici sul paziente critico aumenta il potenziale rischio di lesioni elettriche se la macchina ENG non è mantenuta correttamente o se non vengono seguiti gli adeguati protocolli durante l'esecuzione dell'esame; qualsiasi cavo che entra nella pelle del paziente ed è posizionato vicino al cuore (ad esempio, il catetere venoso centrale, il pacemaker esterno) può potenzialmente rappresentare un rischio per il paziente in caso di dispersione elettrica dalla macchina ENG (Preston & Shapiro, 2020).

Un fattore importante che influisce spesso su quasi tutti i parametri misurati in uno studio di conduzioni nervose è la temperatura distale degli arti, che dovrebbe idealmente essere mantenuta tra 32 e 34°C. La presenza di estremità fredde, che si verifica frequentemente in terapia intensiva, comporta una riduzione della velocità di conduzione nervosa, un aumento della latenza distale, dell'ampiezza e della durata dei potenziali (specialmente SNAP) nelle conduzioni nervose (Preston & Shapiro, 2020).

A causa di encefalopatia o sedazione, molti pazienti in terapia intensiva non possono cooperare con gli esami di conduzione nervosa di routine, ad esempio posizionando correttamente gli arti o comunicando la sensazione dello stimolo. D'altro canto, se il paziente diventa facilmente agitato, l'esame può essere difficile da completare (Preston & Shapiro, 2020).

Infine, gli studi elettrofisiologici completi richiedono personale esperto e sono lunghi da eseguire, richiedendo da 45 a 90 minuti per la loro esecuzione.

Data l'importanza di una diagnosi precoce di CIM/CIP e tutte le limitazioni elencate sopra, alcuni autori hanno cercato di sviluppare test elettrofisiologici semplificati che potrebbero fornire una diagnosi accurata del disturbo ma potrebbero essere eseguiti in terapia intensiva in meno tempo e da personale non specializzato in neurofisiologia (ad esempio medici intensivisti) (Latronico et al., 2007; Latronico et al., 2014; Moss et al., 2014).

Il nervo peroneale, che è un lungo nervo motorio degli arti inferiori, è il nervo più interessato nei disordini neuromuscolari acquisiti in terapia intensiva ed è stato studiato per test elettrofisiologici semplificati nei pazienti adulti. Il test semplificato del nervo peroneale (PENT) consiste nella misurazione dell'ampiezza CMAP del nervo peroneale in una gamba; se il PENT è normale, si valuta il nervo peroneale contro-laterale. L'esame è considerato anormale se l'ampiezza della CMAP del nervo peroneale è ridotta al di sotto dei valori normali in almeno una gamba. Questo metodo è stato validato in due studi prospettici multicentrici italiani (Latronico et al., 2007; Latronico et al., 2014) e può essere utilizzato come test di screening per identificare CIP o CIM con un'elevata sensibilità (94-100%) e specificità (85-91%)

(Kelmenson et al., 2018), anche se un PENT anormale non può discriminare tra CIP, CIM o CINM (Figura 1.10.1).

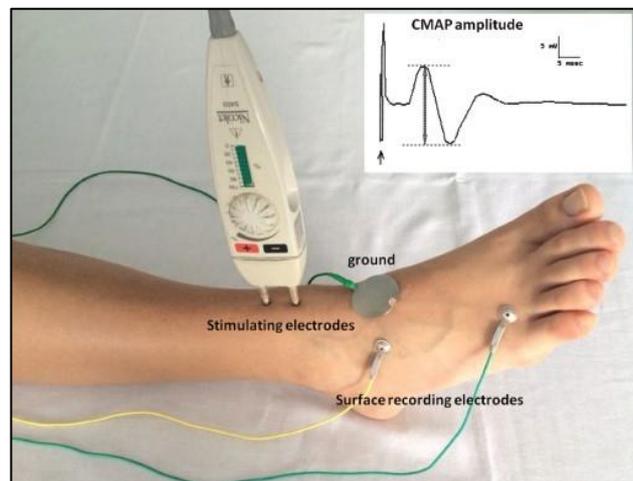


Figura 1.10.1: rappresentazione di PENT con CMAP di normale ampiezza (da Latronico et al., 2014)

Inoltre, la combinazione dello studio motorio unilaterale sul nervo peroneale e dello studio sensoriale sul nervo surale raggiunge una sensibilità del 100% nello screening per CINM nei pazienti in terapia intensiva (Moss et al., 2014).

L'osservazione di anomalie in questi test di screening dovrebbe condurre a uno studio neurofisiologico completo, quando le condizioni cliniche del paziente lo consentono, per valutare meglio lo stato funzionale del sistema nervoso periferico e definire la diagnosi definitiva, eventualmente con ulteriori indagini (Figura 1.10.2).

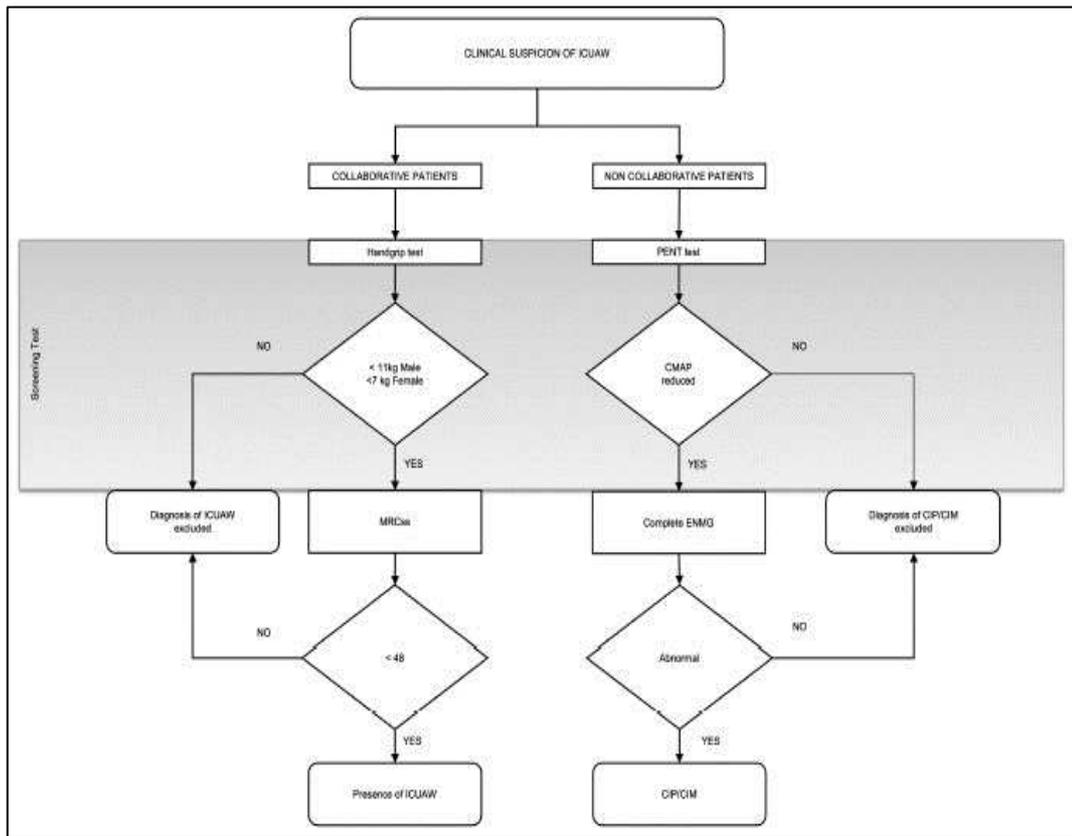


Figura 1.10.2: flow-chart per la diagnosi di ICUAW, CIP e CIM basata sul livello di coscienza del paziente (da Piva et al., 2023)

1.11 Trattamento

Numerosi interventi terapeutici sono stati valutati allo scopo di prevenire o trattare ICUAW, tuttavia (Friedrich et al., 2015), ad oggi non si ha nessun trattamento efficace. Si può agire però in prevenzione agendo su specifici fattori di rischio (Vanhorebeek et al., 2020).

- Uno stretto controllo glicemico, con l'obiettivo di raggiungere normali livelli glicemici con l'eventuale infusione continua di insulina, riduce mortalità e morbidità nei pazienti adulti e pediatrici in terapia intensiva (Van den Berghe et al., 2001; Van den Berghe et al., 2006; Vlasselaers et al., 2009).

Il livello glicemico ottimale rimane tuttavia controverso (Finfer et al., 2009). In ogni caso, uno stretto controllo dei livelli glicemici riduce il rischio di sviluppare segni elettrofisiologici di Critical Illness Polyneuromiopathy (Van den Berghe et al., 2005; Hermans et al., 2007);

- L'importante deficit calorico che si sviluppa nel paziente critico con anoressia e disfunzioni gastrointestinali è stato associato ad atrofia muscolare e debolezza (Gunst & Van den Berghe et al., 2018). L'atrofia muscolare è stata per lungo tempo considerata un'importante causa miogenica di debolezza muscolare.

Tuttavia, ampi studi randomizzati hanno dimostrato una mancanza di benefici o un danno legato all'avvio precoce di nutrizione parenterale totale nel paziente affetto da patologia critica e, pertanto, non viene raccomandato. È stato dimostrato un aumento di complicanze quali infezioni e colestasi ed un prolungato periodo di ricovero in adulti e bambini (Casaer et al., 2011; Fizez et al., 2016).

Il danno legato ad una precoce nutrizione parenterale interessa lo sviluppo di ICUAW, un aumento nella necessità di ventilazione meccanica e del periodo di ricovero in terapia intensiva. Inoltre, non riduce l'atrofia muscolare (Hermans et al., 2013).

Più specificatamente, la somministrazione precoce di aminoacidi sembra esserne responsabile (Casaer et al., 2013; Vanhorebeek et al., 2017).

Gli aminoacidi, anziché essere utilizzati per la sintesi proteica, sembrano venire scomposti e veicolati alla produzione di urea (Gunst et al., 2013; Thiessen et al., 2017; Gunst et al., 2018). Inoltre, è stato dimostrato che inibiscono l'autofagia (Hermans et al., 2013).

Riuscire a tollerare un deficit di macronutrienti fino a una settimana in terapia intensiva sembra accelerare il recupero degli adulti e dei bambini gravemente malati rispetto alla nutrizione parenterale precoce e più specificamente alla somministrazione precoce di aminoacidi. Questo approccio consente un'attivazione più efficiente del controllo qualitativo autofagico delle fibre muscolari e riduce la debolezza (Casaer et al., 2011; Fizez et al., 2016; Hermans et al., 2013; Vanhorebeek et al., 2020).

Nonostante manchino ancora i dati clinici, una serie di studi sui topi hanno evidenziato che un'aumentata disponibilità di corpi chetonici, sia attraverso la stimolazione della produzione endogena sia attraverso l'infusione esogena, è protettiva rispetto alla debolezza muscolare associata alla sepsi (Gossens et al., 2019).

- Mobilizzazione precoce e riabilitazione fisica sono state valutate come metodiche per ridurre il rischio di sviluppare ICUAW, dato il ruolo svolto dall'immobilizzazione nella sua patogenesi. Questi interventi richiedono una riduzione della sedazione (Latronico et al., 2017; Parry & Puthuchery, 2015). È stato dimostrato che l'interruzione giornaliera dell'infusione di sedativi riduce la durata della ventilazione meccanica (Kress et al., 2000). Numerose modalità di mobilizzazione e riabilitazione sono state valutate, ma con risultati ancora non concludenti (Fuke et al., 2018; Doiron et al., 2018; Vorona et al., 2018; Zhang et al., 2019). Uno studio di Tipping e colleghi ha riscontrato che mobilizzazione attiva e riabilitazione migliorano la forza muscolare alla dimissione dalla terapia intensiva, aumentano le probabilità di camminare senza assistenza alla dimissione dal ricovero ospedaliero e risultano in aumentata aspettanza di vita a 180 giorni (Tipping et al., 2017).

Vi sono difficoltà nell'implementazione di questi protocolli nella pratica clinica, a causa della ridotta capacità dei pazienti di praticare attività fisica, della preoccupazione nei confronti di possibili effetti negativi sul paziente e della mancanza di preparazione degli operatori (Parry et al., 2017).

Nello studio di Betters e colleghi è stato implementato un programma di mobilizzazione precoce per pazienti pediatriche ventilati meccanicamente, in cui non si sono osservati effetti avversi di particolare entità (Betters et al., 2017);

- La stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES) è stata proposta come alternativa alla mobilizzazione attiva nei pazienti con scarso stato di vigilanza e cooperazione. Sono stati condotti numerosi studi, ma su numeri ridotti di pazienti, con diversità nei parametri di stimolazione e nei risultati ottenuti.

Nonostante alcuni risultati siano promettenti (Burke et al., 2016), le ultime metanalisi e review sistematiche non hanno dimostrato miglioramenti significativi (Zayed et al., 2019).

Sono stati valutati diversi trattamenti farmacologici, tra cui ormone della crescita, lo steroide anabolizzante oxandrolone, propanolo, immunoglobuline e glutamina, ma nessuno di questi è raccomandato per l'utilizzo nella routine clinica (Shepherd et al., 2016). Alcuni studi hanno

valutato anche l'utilizzo di agenti antinfiammatori o metabolici, come gli antagonisti del recettore 5-HT_{2C} della serotonina, l'idrossimetilbutirrato e l'acido eicosapentanoico (Jolley & Bunneli & Hough, 2016).

1.12 Prognosi di ICUAW, CIP e CIM

I soggetti con ICUAW presentano generalmente un maggior rischio di andare incontro a complicanze durante il ricovero in terapia intensiva (Meyer-Frießem et al., 2021). In particolare, questi pazienti presentano aumentato rischio di infezioni, che contribuiscono all'aumento di durata della ventilazione meccanica e dei tempi di ricovero ed ha impatto su mortalità e morbilità (Sharshar et al., 2009). Inoltre, hanno aumentato rischio di sviluppare disfunzione faringea e polmonite ab ingestis, che a loro volta aumentano il rischio di mortalità (De Jonghe et al., 2007; Mirzakhai et al., 2013).

Lo sviluppo e la severità di ICUAW sono stati correlati ad un aumentato rischio di exitus durante il ricovero in terapia intensiva e, più in generale, in ospedale (Ali et al., 2008). In particolare, i pazienti con MRC-SS <36 e in cui ICUAW è perdurata fino alla fine del ricovero presentano maggiore rischio di exitus entro un anno dalla dimissione (Hermans et al., 2015).

La debolezza a livello di arti e diaframma è stata inoltre indicata come fattore indipendente di rischio per la prolungata necessità di ventilazione meccanica (De Jonghe et al., 2004; De Jonghe et al., 2007). Inoltre, la debolezza muscolare a livello degli arti è stata associata ad una maggiore percentuale di fallimento nei tentativi di estubazione (Jeong et al., 2019).

La debolezza muscolare generalizzata è stata associata ad una maggiore durata del ricovero in terapia intensiva e del ricovero ospedaliero in generale (Hermans et al., 2014; Dres et al., 2017; Kelmenson et al., 2017).

È stato suggerito che la debolezza neuromuscolare sia un fattore chiave nello sviluppo di disordini della deglutizione, tra cui la disfagia post-estubazione (Medrinal et al., 2016). La debolezza della muscolatura addominale può rendere deficitario il riflesso della tosse (Latronico et al., 2017).

A lungo termine, i sopravvissuti in terapia intensiva presentano un rischio aumentato di morte tardiva, e la persistenza e gravità della debolezza al momento

della dimissione dalla terapia intensiva aumentano ulteriormente la mortalità a 1 anno dei pazienti con ICUAW (Hermans et al., 2014).

Inoltre, una riduzione della CMAP all'ottavo giorno dall'ingresso in terapia intensiva sembra essere indipendentemente associata a una maggiore mortalità a 1 anno, indipendentemente dalla presenza clinica di debolezza riscontrata con MRC-SS (Hermans et al., 2015).

Per quanto riguarda i pazienti pediatrici con ICUAW, sembrano avere una permanenza più lunga in PICU, più episodi che richiedono ventilazione meccanica e una maggiore frequenza di dimissione in un'unità di riabilitazione (Field-Ridley et al., 2016).

La prognosi dei pazienti affetti da CIP/CIM è variabile. Un lento recupero avviene nella maggior parte dei pazienti adulti e pediatrici. Nelle forme più lievi può richiedere settimane, nelle forme gravi mesi, ma talvolta non avviene (Latronico et al., 2005), determinando disabilità a lungo termine (Herridge et al., 2003; Fletcher et al., 2003).

La debolezza muscolare a livello distale (Cheung et al., 2006) e i deficit sensitivi rappresentano i deficit residui più comuni. Sono stati anche descritti dolore neuropatico persistente (Schelling et al., 1998; Kaarlola et al., 2003; Lamer et al., 2004) e contratture muscolari (Clavet et al., 2008) che contribuiscono alla riduzione della qualità di vita in questi pazienti. (Leijten et al., 1995; Zifko, 2000; de Seze et al., 2000; Fletcher et al., 2003, Kerbaul et al., 2004).

Uno studio monocentrico ha riportato che il 74% dei soggetti adulti sopravvissuti a malattia critica affetti da ICUAW presentava ridotta qualità della vita a 5-10 anni dalla dimissione dalla terapia intensiva, il 62% presentava sintomi persistenti legati alla debolezza e solo il 37% dei soggetti presentava un completo recupero della sintomatologia; il recupero è stato significativamente associato a un numero inizialmente basso di sintomi dopo la terapia intensiva, a sintomi simil-miopatici e ad una minore età al momento del ricovero in terapia intensiva (Meyer-Frießem et al., 2021). È stato riscontrato che la debolezza a lungo termine può essere dovuta a una capacità rigenerativa muscolare compromessa e a una ridotta crescita muscolare (Dos Santos et al., 2016). Tuttavia, una recente revisione della letteratura condotta da Intiso e colleghi ha evidenziato che il 70,3% dei soggetti con ICUAW può ottenere un buon recupero con un ulteriore miglioramento nel follow-up

(88,8% di buon recupero dopo più di 1 anno dalla dimissione dalla terapia intensiva)
(Intiso et al., 2022).

Infine, in alcuni è stato riportato che i pazienti con CIM presentino outcome migliore rispetto ai pazienti con CIP: mentre i primi mostrano un completo recupero clinico ed elettrofisiologico nei primi 3-6 mesi dopo la diagnosi, fino al 50-75% dei pazienti con CIP o CINM presenta debolezza muscolare persistente o persino tetraparesi 1 anno dopo la dimissione dalla terapia intensiva (Guarneri et al., 2008; Koch et al., 2014). Sebbene non si possa trarre una conclusione definitiva su questa questione a causa del numero molto limitato di soggetti studiati, la previsione dell'esito a lungo termine dei pazienti in condizioni critiche potrebbe dipendere, almeno in parte, dalla diagnosi differenziale tra CIP e CIM.

2. SCOPI DELLO STUDIO

2.1 Obiettivo primario

- Studio dell'andamento dei principali parametri elettrofisiologici di studi di conduzione nervosa motoria eseguiti in modo seriato in tempistiche predefinite sui nervi mediano e sciatico popliteo esterno (SPE) in bambini ricoverati presso la TIP dell'Azienda Ospedale Università di Padova per più di 48 ore.

2.2 Obiettivi secondari

- Confrontare le caratteristiche cliniche dei pazienti che sviluppano alterazioni elettrofisiologiche neuromuscolari durante la degenza con quelle dei bambini che non le presentano, alla ricerca di possibili fattori di rischio indipendenti associati;
- Correlare la comparsa di alterazioni dei parametri elettrofisiologici all'outcome a breve termine;
- Effettuare una revisione della letteratura rilevante correlata a tale argomento in pazienti pediatriche.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Materiali e metodi dello studio

Questo studio prospettico interventistico monocentrico è stato condotto tra febbraio 2023 e agosto 2024 presso l'Unità Operativa Semplice di Terapia Intensiva Pediatrica, in collaborazione con l'Unità di Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino (SDB) dell'Azienda Ospedale Università di Padova. Al fine di consentire uno screening per la CIM e la CIP, studi semplificati di conduzione nervosa motoria vengono condotti regolarmente nel nostro reparto su pazienti che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di queste complicanze della malattia grave. L'attuazione del protocollo di studio ha permesso la standardizzazione di questa pratica clinica.

Tutti i bambini di età compresa fra 1 mese e 18 anni ricoverati in Terapia Intensiva Pediatrica nel periodo di studio sono stati valutati per l'inclusione nello studio attraverso i criteri di seguito indicati.

Lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico dell'Azienda (Codice URC: AOP3009. Codice CET: 5801/AO/23).

3.1.1 Criteri di inclusione:

- pazienti ricoverati in TIP con un ricovero previsto di durata superiore a 48 ore
- età \geq 1 mese e \leq 18 anni
- pazienti sottoposti ad analgesedazione adeguata ad età e caratteristiche individuali
- pazienti su cui sono stati eseguiti almeno due NCS durante il ricovero

3.1.2 Criteri di esclusione

- età $<$ 1 mese e $>$ 18 anni
- precedente patologia neuromuscolare
- pazienti affetti da aritmie cardiache o portatori di pacemaker, defibrillatori o altri dispositivi simili
- infusione continua di bloccanti neuromuscolari in atto

- pazienti in morte cerebrale
- gravidanza in atto
- mancato consenso all'arruolamento da parte del caregiver

3.1.3 Studi semplificati di conduzione nervosa

3.1.3.1 Tempistica ed attrezzature per gli studi di conduzione nervosa

I pazienti ricoverati in TIP con ricovero previsto superiore alle 48 ore, qualora sottoposti ad analgesedazione adeguata ad età e caratteristiche individuali, vengono routinariamente sottoposti ad uno studio di conduzione nervosa motoria entro 24 ore dal ricovero.

Successivamente, nei pazienti che rispettavano i criteri di inclusione/esclusione è stato eseguito NCS durante il terzo e sesto giorno di ricovero e/o prima della sospensione dell'analgesia e sedazione. Se la sedazione è stata continuata per più di sei giorni, lo studio è stato anche ripetuto una volta alla settimana fino alla sospensione della sedazione.

Gli studi di conduzione nervosa sono stati eseguiti utilizzando l'apparecchiatura *Micromed machinery - Acquisition System for Neurophysiology*, modello *BRAIN QUICK* e modello *MYOQUICK* (Figura 3.1.3.1.1).

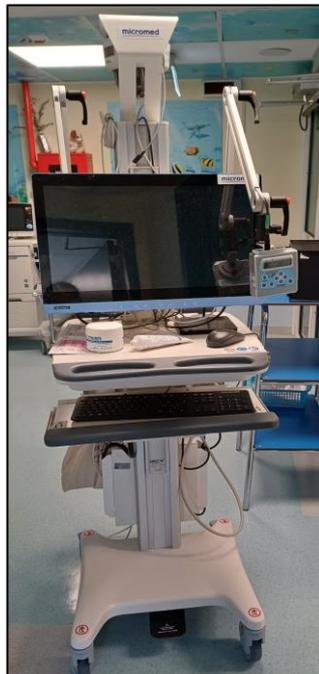
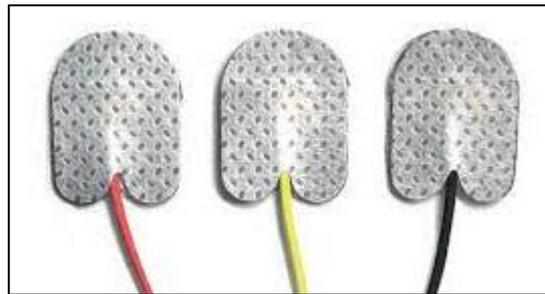


Figura 3.1.3.2.1: *Micromed machinery - Acquisition System for Neurophysiology*, modello *BRAIN QUICK* e modello *MYOQUICK*

L'esame elettrofisiologico è stato condotto con elettrodi adesivi di superficie a livello di due nervi motori a livello bilaterale (se possibile, altrimenti solo sugli arti disponibili): nervi mediano e sciatico popliteo esterno (SPE) (Figura 3.1.3.1.2 e figura 3.1.3.1.3)

Le misurazioni sono state effettuate da un operatore esperto e ripetute almeno tre volte con registrazione del valore migliore ottenuto.

I filtri di NCS sono stati come passa basso passa alto.



frequenza per impostati a 2 Hz e a 5 kHz come

Figura 3.1.3.1.2
superficie



elettrodi adesivi di

Figura 3.1.3.1.3: stimolatore utilizzato per NCS

3.1.3.2 Tecnica d'esecuzione

Gli studi di conduzione nervosa motoria sono stati eseguiti sui seguenti nervi (e siti di registrazione):

- nervi mediani destro e sinistro (muscolo abduktore lungo del pollice);

- nervi sciatico popliteo esterno (SPE) destro e sinistro (muscolo estensore breve delle dita).

Per il nervo mediano, l'elettrodo attivo è stato posizionato sul ventre muscolare dell'abditore lungo del pollice nell'eminanza tenar e l'elettrodo di riferimento sopra l'articolazione

primo dito; il sito distale localizzato sulla faccia prossimale gomito nella fossa (medialmente al repere (Figura 3.1.3.2.1 e figura



metacarpo-falangea del di stimolazione è volare del polso e quello sull'articolazione del antecubitale dell'arteria brachiale) 3.1.3.2.2).

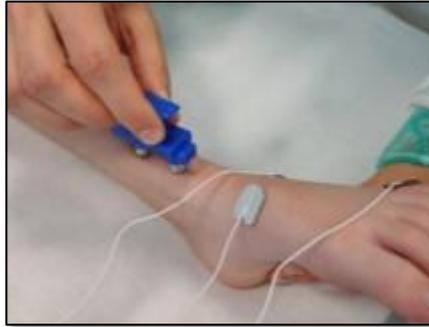


Figura 3.1.3.2.1 sito di motorio del nervo mediano

stimolazione distale per NCS

Figura 3.1.3.2.2 sito di stimolazione prossimale per NCS motorio del nervo mediano

Per il nervo SPE, stato posizionato sul estensore breve delle laterale del dorso del riferimento sulla metatarso-falangea



l'elettrodo attivo è ventre del muscolo dita nel versante piede e l'elettrodo di articolazione del V dito del piede;

sito distale di stimolazione è stato individuato anteriormente sulla caviglia e quello prossimale sul ginocchio nella fossa poplitea laterale al di sopra del collo del perone (Figura 3.1.3.2.3 e 3.1.3.2.4).



Figura 3.1.3.2.3 sito di motorio del nervo peroneale

stimolazione distale per NCS

Figura 3.1.3.2.4 sito di stimolazione prossimale per NCS motorio del nervo peroneale

Partendo da 0 mA, l'intensità dello stimolo è stata aumentata lentamente di 5-10 mA fino a registrare un primo piccolo CMAP submassimale. Per ottenere una stimolazione sovramassimale, l'intensità è stata aumentata gradualmente fino al punto in cui l'ampiezza del CMAP non aumentava all'aumentare dell'intensità della stimolazione (intervallo usuale 20-50 mA). L'intensità dello stimolo è stata quindi aumentata del 20% aggiuntivo per garantire che la stimolazione sovramassimale venisse raggiunta. Per ciascun sito di stimolazione, sono stati registrati ampiezza, latenza distale, durata e area del CMAP; inoltre, è stata calcolata la velocità di conduzione motoria del nervo.

3.1.3.3 Raccolta dei dati delle NCS e valutazione dei risultati

Durante l'esecuzione di ogni NCS i seguenti dati sono stati raccolti (Figura 3.1.3.3.1):

- parametri vitali: temperatura corporea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione sanguigna sistolica, diastolica e media, saturazione di ossigeno;
- temperatura distale degli arti;
- presenza e tipo di supporto respiratorio (ventilazione meccanica, ventilazione non invasiva, flusso elevato), frazione inspirata di ossigeno;
- analgesia e sedazione in corso con nome e dose di farmaci analgesici e sedativi ed eventuale analgosedazione non farmacologica;
- parametri di stimolazione utilizzati;
- parametri elettrofisiologici: latenza distale (ms) con la distanza tra l'elettrodo di registrazione attivo e il catodo dello stimolatore (cm), ampiezza (mV) (misurata dal primo picco negativo al successivo picco positivo del CMAP), area (μ V) e durata (ms) (misurata dalla prima all'ultima deflessione del CMAP fino al ritorno alla linea basale) del CMAP, distanza tra i siti di stimolazione distale e prossimale (cm) e velocità di conduzione motoria (m/s) per i nervi mediano destro e sinistro e per i nervi peronei destro e sinistro.



GIORNO 0		Data ___/___/___	Ora ___:___	Esecutore _____		
<input type="checkbox"/> Non eseguito		Motivo _____				
Parametri vitali	TC ___ °C	FR ___ apm	SpO2 ___ %	FC ___ bpm	PA ___ / ___ (___) mmHg	
Supporto respiratorio	<input type="checkbox"/> VM <input type="checkbox"/> NIV <input type="checkbox"/> HFNC <input type="checkbox"/> RS			FiO2 ___ %		
Analgesed.	<input type="checkbox"/> Non farmacologica					
	Farmaco _____ Dose _____					
	Farmaco _____ Dose _____					
	<input type="checkbox"/> Farmacologica					
	Farmaco _____ Dose _____					
Farmaco _____ Dose _____						
Nervo mediano destro		Polso	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
<input type="checkbox"/> Non eseguito		Gomito	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
Motivo _____		Polso-Gomito	Distanza ___ cm	Velocità ___ m/s		
Nervo mediano sinistro		Polso	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
<input type="checkbox"/> Non eseguito		Gomito	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
Motivo _____		Polso-Gomito	Distanza ___ cm	Velocità ___ m/s		
Nervo sciatico popliteo esterno destro		Caviglia	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
<input type="checkbox"/> Non eseguito		Fibula	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
Motivo _____		Caviglia-Fibula	Distanza ___ cm	Velocità ___ m/s		
Nervo sciatico popliteo esterno sinistro		Caviglia	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
<input type="checkbox"/> Non eseguito		Fibula	Latenza ___ ms	Ampiezza ___ mV	Durata ___ ms	Area ___ uVs
Motivo _____		Caviglia-Fibula	Distanza ___ cm	Velocità ___ m/s		

Figura 3.1.3.3.1 : Fogli di raccolta dati NCS

Nei pazienti arruolati nello studio e quindi sottoposti ad almeno due dei sopradescritti studi neurofisiologici, abbiamo valutato nel corso del tempo del ricovero l'andamento del solo valore dell'ampiezza del CMAP, considerando una riduzione di questa come possibilmente indicativa di CIP/CIM.

Abbiamo ritenuto significativa l'alterazione dell'ampiezza del CMAP qualora:

- la riduzione dell'ampiezza in un nervo fosse di almeno il 25% rispetto al valore basale registrato nel primo NCS eseguito su quel singolo paziente;
- tale riduzione persistesse in almeno due NCS consecutive eseguite sul singolo paziente.

3.1.4 MRC-SS per la valutazione della forza muscolare

Durante il ricovero in TIP, considerando l'età e le capacità cognitive, si è valutata clinicamente la forza muscolare utilizzando il sistema MRC-SS nelle seguenti tempistiche: al momento della sospensione della sedazione qualora il bambino fosse vigile e collaborante e al momento della dimissione dalla TIP, e una volta durante il ricovero nel reparto dove il paziente veniva trasferito dopo essere stato dimesso dalla TIP (Figura 3.1.4.1).

È stata utilizzata la scala del Medical Research Council testando i muscoli prossimali, medi e distali per ciascun arto come segue:

- arti superiori: abduzione della spalla, flessione del gomito, estensione del polso;
- arti inferiori: flessione dell'anca, estensione del ginocchio e dorsiflessione della caviglia.

Ciascun gruppo muscolare è stato valutato come segue:

- 0, nessuna contrazione muscolare;
- 1, contrazione muscolare flebile o traccia;
- 2, movimento attivo possibile ma con eliminazione di gravità;
- 3, forza ridotta ma movimento attivo contro gravità;
- 4, forza ridotta ma movimento attivo contro gravità e resistenza;
- 5, forza normale contro piena resistenza.

È stata quindi eseguita la somma dei punteggi singoli ottenendo un punteggio totale in sessantesimi. È stato considerato patologico un punteggio totale $\leq 48/60$.

Figura 3.1.4.1: Raccolta dati MRC alla sospensione dell'analgesedazione

SCALA MRC alla sospensione della sedazione (Esecutore _____)

Data ____/____/____			
<input type="checkbox"/> Non eseguito Motivo _____	Arto sup.	destro	sinistro
	abduzione spalla	____/5	____/5
	flessione gomito	____/5	____/5
	estensione polso	____/5	____/5
	Arto inf.	destro	sinistro
	flessione anca	____/5	____/5
	estensione ginocchio	____/5	____/5
	dorsiflessione piede	____/5	____/5
	Score totale	____/60	

3.1.5 Raccolta dei dati clinici dei pazienti arruolati nello studio

Per ciascun paziente reclutato nello studio, i seguenti dati sono stati registrati all'ingresso in TIP (Figura 3.1.5.1):

- dati demografici: data di nascita, età al momento dello studio, genere, origine etnica, altezza e peso all'ingresso;
- anamnesi medica pregressa, data di ricovero in ospedale, presso l'Ospedale Universitario di Padova, in unità di terapia intensiva e in TIP di Padova, motivo dell'ingresso in TIP e qualora il ricovero fosse urgente o programmato, Pediatric Index Mortality 3 (PIM3).

DATI ANAGRAFICI ED ANAMNESTICI	
Data di nascita	
Sesso	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Etnia	<input type="checkbox"/> Caucasica <input type="checkbox"/> Asiatica <input type="checkbox"/> Africana <input type="checkbox"/> Mista
Peso corporeo (kg)	
Altezza (cm)	
Provenienza	<input type="checkbox"/> Domicilio <input type="checkbox"/> Altro reparto _____ <input type="checkbox"/> Altra struttura sanitaria _____
Comorbidità	
Motivo del ricovero in TIPed	
Diagnosi finale	
Decesso	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Data _____

Figura

3.1.5.1 :

Scheda raccolta dati

Durante e dopo la degenza in TIP, sono state revisionate le cartelle cliniche di ciascun paziente, raccogliendo le seguenti informazioni:

- comparsa di sepsi con data e il microorganismo responsabile, insufficienze d'organo con gli organi coinvolti, insufficienza renale acuta, necessità di terapia renale sostitutiva, ipoalbuminemia (< 25 g/L), iperlattacemia (> 4 mmol/L), necessità di nutrizione parenterale e sua durata durante il ricovero in TIP;
- supporto respiratorio in TIP: data dell'intubazione, durata della ventilazione meccanica, data dell'estubazione, possibili fallimenti dell'estubazione, necessità di tracheostomia, necessità di ventilazione non invasiva e durata;
- somministrazione in TIP dei seguenti farmaci con durata: farmaci vasoattivi (con dose massima), NMBAs (con dose massima e cumulativa), insulina (con dose massima), corticosteroidi, aminoglicosidi e vancomicina;
- fisioterapia attiva o passiva durante il ricovero in TIP;
- morte in TIP o durante la degenza dopo la dimissione dalla PICU, con data e causa;
- data di dimissione dalla TIP e dalla struttura ospedaliera, diagnosi al momento della dimissione dalla TIP e dall'ospedale, peso alla dimissione dalla TIP;
- alla dimissione dall'ospedale, valutazione dell'invalidità attraverso il Modified Ranking Score (mRS), necessità di alimentazione enterale artificiale a casa, dimissione in una struttura di riabilitazione

3.2 Materiali e metodi della revisione della letteratura

Abbiamo effettuato una revisione della letteratura disponibile riguardo studi che avessero l'obiettivo di determinare l'incidenza di ICUAW, CIP e CIM in pazienti pediatrici (età compresa tra 1 mese e 18 anni) ricoverati nelle terapie intensive; in particolare, abbiamo ricercato studi che valutassero lo sviluppo di tali disordini neuromuscolari tramite esecuzione di indagini elettrofisiologiche considerando le eventuali alterazioni dei parametri studiati indicative di CIP e CIM.

La ricerca è stata condotta su PubMed, dalla sua creazione all'agosto 2024, con le seguenti combinazioni di termini di ricerca: "Intensive Care Unit Acquired Weakness in pediatrics", "Critically Ill Polyneuropathy in pediatrics" e "Critically Ill Myopathy in pediatrics", "Nerve conduction studies in pediatrics", "pediatric

ICUAW and incidence”, “ICUAW and children”, “Critically Ill Polyneuropathy and children”, “Critically Ill Myopathy and children”, “Nerve conduction studies and pediatric intensive care unit”, “Electroneurography and pediatric intensive care unit”, “pediatric ICUAW and neurophysiological evaluation”.

Gli articoli sono stati ricercati manualmente per estrarre le informazioni di interesse su pazienti pediatrici con ICUAW. Sono stati esclusi articoli non in lingua inglese o italiana. Abbiamo contattato gli autori per richiedere il testo completo degli articoli sull'ICUAW in ambito pediatrico di cui era disponibile solo l'abstract. Gli articoli che includevano in serie miste di pazienti adulti e pediatrici con dati individuali sui bambini non disponibili sono stati esclusi.

4. ANALISI STATISTICA

Per quanto concerne i pazienti arruolati nello studio eseguito presso la TIP dell'Azienda Ospedale Università di Padova, i dati demografici, clinici e tecnici sono stati inizialmente raccolti in modo anonimo su di un foglio dati e poi inseriti in un database informatico Excel.

Successivamente, è stato sviluppato un altro database informatico su REDCap (Research Electronic Data Capture), una piattaforma software web sicura ospitata presso il Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche, Vascolari e Salute Pubblica dell'Università di Padova; tutti i dati sono stati trasferiti a questo supporto informatico per facilitare la gestione dei dati e l'analisi statistica successiva.

Uno statistico medico esterno ha condotto l'analisi statistica in modo anonimo.

La raccolta dei dati è stata effettuata tramite eCFR (electronic Case Form Report) sulla piattaforma REDCap ospitata presso l'Unità di Biostatistica Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Padova. Le variabili continue sono state descritte come mediane (range interquartile). Le variabili continue sono state confrontate con il test non parametrico di Wilcoxon o test esatto di Wilcoxon. Le variabili categoriche sono state espresse come numeri assoluti (percentuali) e confrontate mediante il test del chi-quadro o il test esatto di Fisher. Un livello significativo è stato considerato $p < 0,05$ per tutti i test. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con la versione 4.3.3 del software R.

5. RISULTATI

Nel periodo compreso tra Febbraio 2023 e Agosto 2024 sono stati ricoverati nella Terapia Intensiva Pediatrica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino – Azienda Ospedale Università di Padova 300 pazienti.

72 di questi pazienti presentavano a giudizio clinico fattori di rischio per lo sviluppo di CIP/CIM, per cui, come da pratica in uso nel Reparto, sono stati sottoposti alle routinarie valutazioni neurofisiologiche durante la degenza.

Tra questi, 22 pazienti rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione sopra descritti e sono stati pertanto reclutati nello studio.

5.1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti reclutati

Il 59% (13/22) dei pazienti era di sesso maschile ed il 73% (16/22) di etnia caucasica. L'età mediana al ricovero in TIP è stata 5 anni (IQR 2.3, 7.8). Il 32% (7/22) dei pazienti presentava almeno una comorbidità (di natura neurologica/neuromuscolare in 3 pazienti su 7, 43%).

Solamente il 32% (7/22) dei pazienti, precedentemente al ricovero in TIP, è giunto alla Terapia Intensiva attraverso il Pronto Soccorso Pediatrico, mentre il 68% proveniva da un altro reparto (il 27% da un'altra unità di Terapia Intensiva – 4/15). Il 95% dei ricoveri (21/22) presso la TIP ha avuto motivazioni urgenti, solamente in un caso si è trattato di un ricovero programmato.

Il punteggio mediano allo score PIM3 all'ingresso in TIP è stato dell'1% (IQR 1,5) (Tabella 5.1.1).

	N = 22 ^l
Età al ricovero (anni)	5.3 (4.0), 5.0 (2.3, 7.8)
Età al ricovero (mesi)	63 (48), 60 (27, 93)
Età al ricovero (stratificata per gruppi)	
1-6 mesi	2 / 22 (9.1%)
6-12 mesi	3 / 22 (14%)
12-24 mesi	1 / 22 (4.5%)
2-5 mesi	7 / 22 (32%)

5-10 mesi	6 / 22 (27%)
10-18 mesi	3 / 22 (14%)
Sesso	
Maschile	9 / 22 (41%)
Femminile	16 / 43 (59%)
Gruppo etnico	
Caucasico	16 / 22 (73%)
Africano	4 / 22 (18%)
Asiatico	2 / 22 (9.1%)
PIM 3 (%) (N = 21)	1 (1, 5)
Provenienza	
Altro reparto di AOPD (diverso da TIP)	11 / 22 (50%)
Altro ospedale (diverso da AOPD)	4 / 22 (18%)
Domicilio/118/Pronto Soccorso	7 / 22 (32%)
Reparto precedente (N = 15)	
Reparto ordinario	11 / 15 (73%)
Terapia Intensiva	4 / 15 (27%)
Motivo principale del ricovero	
Urgente	21 / 22 (95%)
Programmato	1 / 22 (4.5%)
Ragione del ricovero	
Medica	18 / 22 (82%)
Chirurgica	4 / 22 (18%)
Motivo medico del ricovero* (N = 18)	
Neurologico/neuromuscolare	7 / 18 (39%)
Pneumoallergologico	2 / 18 (11%)
Infettivologico	5 / 18 (28%)
Cardiaco	2 / 18 (11%)
Gastroenterologico-epatologico	1 / 18 (5.6%)
Metabolico-endocrinologico	1 / 18 (5.6%)
Motivo chirurgico del ricovero* (N = 4)	
ORL	2 / 4 (50%)
Neurochirurgia	2 / 4 (50%)

Comorbidità	7 / 22 (32%)
Neurologiche	3 / 7 (43%)
Oncoematologiche	1 / 7 (14%)
Nefrologiche	1 / 7 (14%)
Gastroenterologiche-epatologiche	1 / 7 (14%)
Cardiologiche	1 / 7 (14%)
Peso corporeo al ricovero in TIP a Padova (kg)	22 (15), 18 (11, 25)

Tabella 5.1.1: caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati. Legenda * è possibile più di una opzione. ¹Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%)

Il 27% dei pazienti reclutati (6/22) è andato incontro ad almeno un episodio di sepsi durante il ricovero in TIP, 1/6 (17%) ha presentato più episodi. È stato possibile ottenere un isolato microbiologico nel 83% dei casi (5/6), sempre di natura batterica, e nel 60% dei casi si è trattato di un batterio Gram (-) (3/5).

Il 36% dei pazienti ha sviluppato a disfunzione d'organo durante il ricovero (8/22) e il 41% (9/22) una Acute Kidney Injury (AKI). Nel 32% dei bambini reclutati si è riscontrata iperlattacidemia (valori > 4 mmol/L) (7/22) e nel 45% (10/22) ipoalbuminemia (valori < 25 g/L).

Nel 50% (11/22) dei pazienti è stato necessario ricorrere alla nutrizione parenterale, con durata mediana di 4 giorni (IQR 2.5, 8.0); 3 pazienti su 22 (14%) ha necessitato di terapia insulinica con durata mediana di 5 giorni (IQR 3.0, 6.0).

La totalità dei pazienti reclutati è stata ventilata meccanicamente, con durata mediana di 9 giorni (IQR 6, 13). In un solo paziente (1/22, 4,5%) vi è stato un fallimento nell'estubazione ed è stata pertanto necessaria la reintubazione. 2 pazienti (9.1%, 2/22) sono andati incontro a tracheostomia durante il ricovero.

Nel 68% dei pazienti (15/22) è stata utilizzata Non Invasive Ventilation (NIV), con durata mediana di 2 giorni (IQR 1, 4).

	N = 22¹
Sepsi	6 / 22 (27%)
Un episodio di sepsi (N = 6)	5 / 6 (83%)
Gram-negativi	3 / 5 (60%)
Gram-positivi	2 / 5 (40%)

Tre episodi di sepsi (N = 6)	1 / 6 (17%)
Gram-positivi	3 / 3 (100%)
Disfunzione d'organo*	8 / 22 (36%)
Rene	6 / 22 (27%)
Polmone	4 / 22 (18%)
Fegato	3 / 22 (14%)
Cardiovascolare	3 / 22 (14%)
Intestinale	2 / 22 (9.1%)
Coagulazione	2 / 22 (9.1%)
Cervello	1 / 22 (4.5%)
Altro	1 / 22 (4.5%)
Acute kidney injury (AKI)	9 / 22 (41%)
Renal replacement therapy	1 / 9 (11%)
Iperlattacidemia (> 4 mmol/L) (N = 21)	7 / 21 (33%)
Ipoalbuminemia (< 25 g/L)	10 / 22 (45%)
Nutrizione parenterale (NPT)	11 / 22 (50%)
Durata (giorni)	7.0 (7.1), 4.0 (2.5, 8.0)
Insulina	3 / 22 (14%)
Durata (giorni)	4.33 (3.06), 5.00 (3.00, 6.00)
Ventilazione meccanica	22 / 22 (100%)
Fallimento estubazione	1 / 22 (4.5%)
Durata (giorni)	17 (35), 9 (6, 13)
Tracheostomia	2 / 22 (9.1%)
NIV	15 / 22 (68%)
Durata (giorni)	3.40 (4.79), 2.00 (1.00, 4.00)
Inotropi	11 / 22 (50%)
Durata (giorni)	3 (2, 12) ²
Aminoglicosidi	2 / 22 (9.1%)
Amikacina	2 / 2 (100%)
Durata (giorni)	8.50 (0.71), 8.50 (8.25, 8.75)
Vancomicina	10 / 22 (45%)
Durata (giorni)	10 (12), 6 (4, 11)
Corticosteroidi	16 / 22 (73%)
Durata (giorni)	14 (8, 16) ²

Curari	8 / 22 (36%)
Rocuronio	8 / 8 (100%)
Durata (giorni)	2.50 (2.00), 1.50 (1.00, 3.50)
Fisioterapia	4 / 22 (18%)

Tabella 5.1.2: caratteristiche cliniche dei pazienti reclutati nello studio. Legenda: * più di un'opzione possibile ¹Media (SD), Mediana (IQR); n / N (%). ²Mediana (IQR)

Per quanto concerne l'outcome dei pazienti arruolati nello studio, nessuno di questi è deceduto durante il ricovero in TIP. La durata mediana del ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica è stata di 14 giorni (IQR 11, 20), con durata mediana del ricovero ospedaliero di 33 giorni (IQR 21, 58).

Di 19 pazienti è stato possibile valutare se alla dimissione è stato necessario il proseguimento della nutrizione per via enterale, o se è stato necessario il trasferimento presso una struttura riabilitativa, accaduto rispettivamente nel 21% dei pazienti (4/19) e nel 32% dei pazienti (6/19).

Alla dimissione è stato possibile valutare la disabilità residua, mediante la modified Ranking Scale (mRS), in 19 pazienti, risultata significativa, ovvero con valori superiori a 0, nel 79% dei casi (Tabella 5.1.1.2)

N = 22 ¹	
Decesso	
No	22 / 22 (100%)
Durata del ricovero in TIP a Padova (giorni)	22 (39), 14 (11, 20)
Durata del ricovero in Terapia Intensiva (giorni)	22 (39), 14 (11, 20)
Durata del ricovero presso AOPD (giorni)	51 (52), 33 (20, 58)
Durata del ricovero (giorni)	53 (52), 33 (21, 58)
Peso alla dimissione dalla TIP di Padova (kg)	23 (15), 19 (13, 28)
Necessità di nutrizione artificiale per via enterale alla dimissione dall'ospedale (N = 19)	4 / 19 (21%)
Alla dimissione dall'ospedale, necessità di trasferimento in struttura riabilitativa (N = 19)	6 / 19 (32%)

Modified Ranking Score alla dimissione	
(N = 19)	
Livello 0	4 / 19 (21%)
Livello 1	4 / 19 (21%)
Livello 2	1 / 13 (7.7%)
Livello 3	3 / 19 (16%)
Livello 4	3 / 19 (16%)
Livello 5	4 / 19 (21%)
mRS significativa²	15 / 19 (79%)

Tabella 5.1.3: caratteristiche dei pazienti alla dimissione. Legenda * è possibile più di una opzione. ¹Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%). ²considerata tale per valori >0

5.2 Tempistiche d'esecuzione di NCS e parametri rilevati

Nei pazienti reclutati sono stati eseguiti un totale di 140 NCS; nello specifico, l'86% dei pazienti (19/22) reclutati è stato sottoposto a uno studio di conduzione nervosa entro le prime 24 ore dal ricovero (Giorno 0), il 95% dei pazienti (21/22) al giorno 3 e il 73% (16/22) al giorno 6. Nel 45% dei pazienti (10/22) è stata inoltre eseguita la valutazione neurofisiologica precedentemente alla sospensione dell'analgosedazione.

In sei pazienti (6/22, 27%) è stato possibile, vista la durata del ricovero, ripetere a cadenza settimanale le NCS; in totale sono state effettuate 24 di tali NCS ripetute (Tabella 5.2.1).

Nella tabella 5.2.2 sono riportati i valori dei parametri elettrofisiologici riscontrati agli esami di conduzione nervosa motoria eseguiti sui nervi mediani destro e sinistro e sui nervi peroneali.

	NCS Giorno 0, N = 22¹	NCS Giorno 3, N = 22¹	NCS Giorno 6, N = 22¹	NCS Altra (ripetibile), N = 22¹	NCS Pre- Stop AS, N = 22¹
NCS Eseguiti	19 (86%)	21 (95%)	16 (73%)	24 (60%)	10 (45%)

Tabella 5.2.1: tempistiche d'esecuzione degli NCS. Legenda: ¹n (%)

	NCS Giorno 0, N = 19 ^f	NCS Giorno 3, N = 21 ^f	NCS Giorno 6, N = 16 ^f	NCS Altra (ripetibile), N = 6 ^f	NCS Pre-stop AS, N = 10^f
Nervo mediano destro					
Eseguito	10 / 19 (53%)	9 / 21 (43%)	10 / 16 (62,5%)	5 / 6 (83%)	7 / 10 (70%)
Ampiezza (mV)	7.17 (2.66), 7.15 (4.95, 8.68)	6.98 (2.21), 7.00 (4.80, 8.60)	8.87 (4.94), 7.45 (6.25, 10.08)	5.08 (3.09), 3.80 (3.00, 7.60)	9.23 (5.41), 8.90 (4.75, 11.60)
Latenza distale (ms)	2.68 (0.52), 2.55 (2.30, 3.13)	2.59 (0.54), 2.60 (2.40, 2.90)	2.74 (0.68), 2.70 (2.15, 3.35)	2.85 (0.88), 2.60 (2.30, 2.90)	2.24 (0.37), 2.40 (1.90, 2.50)
Durata (ms)	11.0 (3.3), 10.4 (8.9, 11.8)	9.4 (1.4), 9.6 (8.3, 10.4)	11.4 (2.5), 10.6 (9.6, 12.7)	16.0 (6.0), 15.6 (11.2, 18.3)	8.6 (1.4), 8.2 (7.8, 9.6)
Area (µV)	22 (6), 21 (19, 25)	20 (7), 17 (16, 23)	29 (17), 26 (18, 31)	21 (10), 17 (15, 24)	23 (16), 20 (9, 31)
Velocità di conduzione (m/s)	53 (8), 50 (46, 56)	52 (10), 50 (46, 61)	43 (11), 42 (36, 50)	49 (6), 48 (47, 52)	48 (15), 48 (39, 55)
Nervo mediano sinistro					
Eseguito	5 / 19 (26%)	9 / 21 (43%)	4 / 16 (25%)	2 / 6 (33%)	3 / 10 (30%)
Ampiezza (mV)	8.3 (2.8), 8.0 (7.8, 10.3)	7.9 (3.4), 8.4 (4.6, 10.0)	11.1 (1.9), 10.5 (9.8, 11.9)	3.8 (3.0), 2.3 (1.6, 5.3)	9.1 (3.3), 7.9 (7.3, 10.4)
Latenza distale (ms)	3.10 (0.57), 2.90 (2.70, 3.30)	2.90 (0.48), 2.80 (2.80, 3.10)	2.80 (0.56), 2.65 (2.53, 2.93)	2.82 (0.69), 2.60 (2.60, 2.70)	2.73 (0.68), 2.50 (2.35, 3.00)
Durata (ms)	11.1 (2.0), 11.2 (9.6, 12.4)	12.5 (5.7), 10.6 (9.8, 12.4)	11.6 (2.5), 10.9 (9.9, 12.6)	16.9 (5.9), 16.2 (13.9, 18.3)	11.3 (1.3), 11.4 (10.7, 12.0)
Area (µV)	28 (13), 31 (22, 36)	27 (12), 29 (20, 35)	36 (6), 37 (34, 39)	18 (12), 16 (9, 22)	29 (12), 26 (22, 34)
Velocità di conduzione (m/s)	56 (7), 53 (51, 58)	53 (12), 52 (49, 61)	56 (5), 54 (53, 57)	51 (9), 51 (46, 57)	37 (8), 37 (34, 39)
Nervo peroneale destro					
Eseguito	16 / 19 (84%)	16 / 21 (76%)	15 / 16 (94%)	3 / 6 (50%)	7 / 10 (70%)
Ampiezza (mV)	3.94 (1.77), 4.25 (2.63, 5.10)	3.99 (2.83), 2.90 (2.10, 5.75)	4.10 (2.28), 4.05 (2.18, 5.45)	2.21 (1.95), 2.10 (0.75, 2.85)	4.76 (3.13), 3.00 (2.95, 7.20)

Latenza distale (ms)	3.34 (0.82), 3.20 (2.80, 3.73)	3.06 (0.87), 3.10 (2.40, 3.60)	3.54 (1.57), 3.05 (2.55, 4.28)	3.83 (2.03), 3.20 (2.60, 3.95)	3.26 (1.18), 2.90 (2.50, 3.80)
Durata (ms)	11.5 (3.2), 10.7 (9.6, 13.2)	11.8 (3.7), 10.5 (9.8, 12.3)	12.0 (1.8), 11.7 (10.4, 13.9)	16.2 (5.0), 15.7 (13.1, 17.8)	14.0 (4.0), 12.4 (11.5, 16.1)
Area (µV)	13 (5), 11 (9, 17)	12 (8), 10 (6, 17)	13 (8), 11 (7, 18)	10 (8), 9 (4, 14)	17 (11), 16 (10, 24)
Velocità di conduzione (m/s)	50 (7), 49 (46, 55)	48 (8), 48 (43, 54)	46 (8), 46 (44, 52)	43 (7), 42 (40, 49)	42 (10), 39 (35, 47)
Nervo peroneale sinistro Eseguito	18 / 19 (95%)	19 / 21 (90%)	14 / 16 (88%)	6 / 6 (100%)	9 / 10 (90%)
Ampiezza (mV)	3.72 (1.54), 3.90 (2.90, 4.60)	3.29 (2.07), 3.00 (2.03, 4.48)	3.35 (1.97), 2.80 (1.90, 5.40)	2.39 (1.91), 2.60 (0.90, 3.30)	4.80 (2.35), 4.09 (3.58, 5.55)
Latenza distale (ms)	3.28 (1.05), 3.00 (2.80, 3.60)	3.10 (1.29), 2.90 (2.15, 3.75)	3.00 (1.16), 2.80 (2.10, 3.20)	3.70 (1.42), 3.30 (2.95, 3.68)	2.80 (0.77), 2.65 (2.38, 3.40)
Durata (ms)	11.4 (2.6), 11.1 (10.0, 12.2)	11.6 (2.9), 10.8 (9.8, 13.6)	13.1 (3.3), 12.3 (10.4, 16.0)	14.7 (4.7), 14.2 (12.1, 17.8)	11.8 (2.2), 11.9 (10.7, 12.8)
Area (µV)	12.0 (4.7), 12.6 (9.2, 15.7)	11.1 (7.8), 8.9 (5.2, 15.5)	12.3 (6.0), 13.6 (8.0, 16.0)	10.5 (6.9), 10.1 (4.9, 15.3)	16.3 (8.8), 13.9 (12.8, 16.9)
Velocità di conduzione (m/s)	50 (9), 47 (44, 56)	47 (8), 49 (41, 54)	45 (7), 47 (43, 49)	45 (5), 46 (42, 48)	44 (8), 44 (39, 46)

Figura 5.2.2: valori dei parametri elettrofisiologici riscontrati durante gli NCS. ¹Mediana (IQR), n / N

5.3 Analisi dell'andamento nel tempo dell'ampiezza del CMAP

Tra i 22 pazienti reclutati nello studio, in 7 (7/22, 32%) si è osservato un calo dell'ampiezza del CMAP >25% rispetto al valore basale e mantenuto per almeno due rilevazioni consecutive, indipendentemente dalla sede del calo. Inoltre, 4 pazienti su 7 (57%) hanno presentato una riduzione di ampiezza $\geq 50\%$.

Le alterazioni neurofisiologiche si sono sviluppate con un tempo mediano di 3 giorni (IQR 3, 11) ed il nervo peroneale è risultato essere il nervo più frequentemente e precocemente interessato (Tabella 5.3.1).

Il rischio di una significativa diminuzione dell'ampiezza del CMAP (< 25%) rispetto al valore basale a 13 giorni dall'ingresso in TIP è risultato essere del 32%.

Nervo	N = 7 ¹
Nervo mediano e peroneale	1 / 7 (14%)
Nervo mediano	2 / 7 (29%)
Nervo peroneale	4 / 7 (57%)

Tabella 5.3.1: sito della prima riduzione d'ampiezza del CMAP significativa.

Legenda: ¹N (%)

Inoltre, altri 3 pazienti hanno presentato un calo solo transitorio dell'ampiezza del CMAP superiore al 25% rispetto al valore basale; tuttavia, tale calo non è stato confermato agli esami di conduzione nervosa eseguiti successivamente e pertanto questi pazienti non sono stati considerati tra i soggetti con riduzione significativa dell'ampiezza. In 2 di questi pazienti il calo si è verificato al NCS condotto al giorno 3 di ricovero e in un caso al giorno 6.

5.4 Confronto fra pazienti con calo di ampiezza significativo del CMAP e senza

I pazienti reclutati sono stati suddivisi in due gruppi, coloro che hanno presentato alterazioni neurofisiologiche significative durante il ricovero (7/22, 32%) e coloro che non le hanno invece presentate (15/22, 68%). Questi sono stati quindi confrontati per quanto riguarda le variabili analizzate alla ricerca di possibili differenze che potessero rappresentare fattori di rischio per lo sviluppo di riduzioni di ampiezza del CMAP; inoltre, si è valutata l'eventuale diversità nell'outcome a breve termine, ovvero quello valutato al momento della dimissione ospedaliera

Le tabelle 5.4.1, 5.4.2 e 5.4.3 mostrano quindi il confronto tra i due gruppi sui dati demografici, clinici, terapeutici e di outcome.

	Pazienti senza calo di ampiezza significativo del CMAP, N = 15¹	Pazienti con calo di ampiezza significativo del CMAP, N = 7¹	p-value²
Età al ricovero (anni)	5.4 (3.8), 5.0 (3.0, 7.5)	5.0 (4.7), 4.0 (1.0, 9.0)	0.7
Età al ricovero (mesi)	65 (46), 60 (36, 90)	60 (57), 48 (12, 108)	0.7
Età al ricovero (stratificata per gruppi)			0.3
1-6 mesi	1 / 15 (6.7%)	1 / 7 (14%)	
6-12 mesi	1 / 15 (6.7%)	2 / 7 (29%)	
12-24 mesi	1 / 15 (6.7%)	0 / 7 (0%)	
2-5 mesi	6 / 15 (40%)	1 / 7 (14%)	
5-10 mesi	5 / 15 (33%)	1 / 7 (14%)	
10-18 mesi	1 / 15 (6.7%)	2 / 7 (29%)	
Sesso			0.6
Maschile	7 / 15 (47%)	2 / 7 (29%)	
Femminile	8 / 15 (53%)	5 / 7 (71%)	
Gruppo etnico			0.2
Caucasico	9 / 15 (60%)	7 / 7 (100%)	
Africano	4 / 15 (27%)	0 / 7 (0%)	
Asiatico	2 / 15 (13%)	0 / 7 (0%)	
PIM 3 (%)	6 (15), 1 (1, 4)	8 (13), 1 (1, 12)	0.7
Provenienza			0.4
Altro reparto di AOPD (diverso da TIP)	4 / 15 (27%)	0 / 7 (0%)	
Altro ospedale (diverso da AOPD)	7 / 15 (47%)	4 / 7 (57%)	
Domicilio/118/Pronto Soccorso	4 / 15 (27%)	3 / 7 (43%)	
Reparto precedente			0.5

Reparto ordinario	9 / 11 (82%)	2 / 4 (50%)	
Terapia Intensiva	2 / 11 (18%)	2 / 4 (50%)	
Motivo principale del ricovero			>0.9
Urgente	14 / 15 (93%)	7 / 7 (100%)	
Programmato	1 / 15 (6.7%)	0 / 7 (0%)	
Ragione del ricovero			0.3
Medico	11 / 15 (73%)	7 / 7 (100%)	
Chirurgico	4 / 15 (27%)	0 / 7 (0%)	
Comorbidità	9 / 15 (60%)	1 / 7 (14%)	0.074
Peso corporeo al ricovero in TIP a Padova	22 (14), 21 (15, 25)	22 (18), 18 (10, 32)	0.7

Tabella 5.4.1: confronto tra caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti senza calo significativo d'ampiezza e con calo. Legenda ¹Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%).

² Wilcoxon rank sum test

La durata della ventilazione meccanica durante il ricovero in TIP è risultata differire in maniera significativa (p-value 0.001) tra i due gruppi di pazienti; nei pazienti che non hanno sviluppato alterazioni elettrofisiologiche la durata mediana è stata di 8 giorni (IQR 5, 9), mentre nei pazienti in cui è stato registrato un calo la durata mediana è stata di 20 giorni (IQR 14, 23).

Altri fattori, come lo sviluppo di sepsi, la durata nella nutrizione parenterale e della terapia con vancomicina differiscono, ma non in modo statisticamente significativo.

	Pazienti senza calo di ampiezza significativo del CMAP, N = 15¹	Pazienti con calo di ampiezza significativo del CMAP, N = 7¹	p-value³
Sepsi (1)	2 / 15 (13%)	4 / 7 (57%)	0.054
Gram-negativi	1 / 2 (50%)	2 / 3 (67%)	>0.9
Gram-positivi	1 / 2 (50%)	1 / 3 (33%)	>0.9
Disfunzione d'organo	5 / 15 (33%)	3 / 7 (43%)	>0.9
Insufficienza renale acuta (AKI)	7 / 15 (47%)	2 / 7 (29%)	0.6
Terapia renale sostitutiva	1 / 7 (14%)	0 / 2 (0%)	>0.9
Iperlattacidemia > 4 mmol/L	3 / 14 (21%)	4 / 7 (57%)	0.2
Ipoalbuminemia < 25 g/L	6 / 15 (40%)	4 / 7 (57%)	0.7
Nutrizione parenterale	7 / 15 (47%)	4 / 7 (57%)	>0.9
Durata	4.0 (3.4), 3.0 (2.0, 4.5)	12.3 (9.3), 11.0 (4.8, 18.5)	0.071
Insulina	1 / 15 (6.7%)	2 / 7 (29%)	0.2
Durata	5.00 (NA), 5.00 (5.00, 5.00)	4.00 (4.24), 4.00 (2.50, 5.50)	>0.9
Ventilazione meccanica	15 / 15 (100%)	7 / 7 (100%)	
Durata	7 (3), 8 (5, 9)	39 (60), 20 (14, 23)	0.001
Tracheostomia	1 / 15 (6.7%)	1 / 7 (14%)	>0.9
NIV	9 / 15 (60%)	6 / 7 (86%)	0.4
Durata	2.78 (1.48), 2.00 (2.00, 4.00)	4.33 (7.69), 1.00 (1.00, 1.75)	0.2
Inotropi	6 / 15 (40%)	5 / 7 (71%)	0.4
Durata	3 (1, 5) ²	15 (2, 16) ²	

Aminoglicosidi	0 / 15 (0%)	2 / 7 (29%)	0.091
Durata	4 (4, 7) ²	16 (9, 27) ²	
Vancomicina	7 / 15 (47%)	3 / 7 (43%)	>0.9
Durata	6 (3), 4 (4, 7)	21 (18), 14 (11, 28)	0.064
Corticosteroidi	10 / 15 (67%)	6 / 7 (86%)	0.6
Durata	9 (8, 15) ²	16 (15, 25) ²	
Curari	6 / 15 (40%)	2 / 7 (29%)	>0.9
Durata	2.33 (1.97), 1.50 (1.00, 2.75)	3.00 (2.83), 3.00 (2.00, 4.00)	>0.9

Tabella 5.4.2: confronto tra caratteristiche clinico-terapeutiche dei pazienti senza calo significativo d'ampiezza e con calo. Legenda ¹Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%).

²Mediana (IQR). ³Wilcoxon rank sum test

Tra i dati raccolti alla dimissione del paziente, è risultata differire in maniera statisticamente significativa la durata del ricovero in Terapia Intensiva, risultata superiore per i pazienti con calo dell'ampiezza del CMAP, con p-value di 0.005. Inoltre, si è osservata una differenza statisticamente significativa (p-value 0.046) tra i due gruppi per quanto riguarda la necessità di trasferimento in una struttura riabilitativa alla dimissione: solo 2 sui 13 dei pazienti senza alterazioni significative del CMAP (15%) e con questo dato disponibile ne hanno avuto necessità, mentre per 4 pazienti su 6 tra quelli con alterazioni elettrofisiologiche significative (67%) è risultato necessaria tale prosecuzione delle cure.

	Pazienti senza calo di ampiezza significativo del CMAP, N = 15¹	Pazienti con calo di ampiezza significativo del CMAP, N = 7¹	p-value²
Morte			
No	15 / 15 (100%)	7 / 7 (100%)	
Durata del ricovero in TIP a Padova (giorni)	12 (6), 13 (8, 15)	44 (66), 21 (17, 24)	0.005

Durata del ricovero in Terapia Intensiva (giorni)	12 (6), 13 (8, 15)	44 (66), 21 (17, 24)	0.005
Durata del ricovero presso AOPD (giorni)	41 (31), 29 (19, 54)	79 (83), 50 (35, 78)	0.2
Durata del ricovero in ospedale (giorni)	41 (32), 29 (19, 54)	82 (81), 56 (38, 78)	0.2
Necessità di nutrizione artificiale per via enterale alla dimissione dall'ospedale	1 / 13 (7.7%)	3 / 6 (50%)	0.071
Alla dimissione dall'ospedale, necessità di trasferimento in struttura riabilitativa	2 / 13 (15%)	4 / 6 (67%)	0.046
mRS significativa alla dimissione*	10 / 13 (77%)	5 / 6 (83%)	>0.9

Tabella 5.4.3: confronto tra caratteristiche clinico-terapeutiche dei pazienti senza calo significativo d'ampiezza e con calo. Legenda ¹Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%).

² Wilcoxon rank sum test. *considerata tale per valori >0

5.5 Valutazione clinica della forza muscolare mediante scala MRC

Solamente 11 dei 22 pazienti seguiti longitudinalmente mediante NCS durante il ricovero in TIP sono stati valutati clinicamente per quanto concerne la forza muscolare mediante la scala MRC; in alcuni di questi la valutazione è stata ripetuta, come si può osservare nella Tabella 5.5.1.

	MRC alla sospensione dell'AS, N = 22¹	MRC pre-dimissione dalla TIP, N = 22¹	MRC in reparto degenza, N = 22¹
MRC Eseguito	7 / 22 (32%)	7 / 22 (32%)	5 / 22 (23%)

MRC significativa ($\leq 48/60$)	4 / 7 (57%)	3 / 7 (43%)	1 / 5 (20%)
--	-------------	-------------	-------------

Tabella 5.5.1: numero di valutazioni mediante MRC eseguite (stratificata sulla base delle tempistiche d'esecuzione) e numero di MRC-SS con risultato $\leq 48/60$. Legenda: ¹n (%)

Di questi 11 pazienti, 5/11 hanno presentato valori di MRC-SS > 48 e, tra questi, in 2/5 si è riscontrato un calo significativo dell'ampiezza del CMAP al NCS.

In 6 pazienti su 11 la valutazione mediante MRC è risultata significativa (MRC-SS $\leq 48/60$), in 4 casi alla sospensione dell'analgosedazione, e nei restanti due pazienti rispettivamente al momento della dimissione dalla TIP e dopo la dimissione nel reparto di degenza. Tuttavia, tra questi pazienti con MRC-SS $\leq 48/60$, solamente uno ha presentato un calo significativo dell'ampiezza del CMAP agli studi di conduzione nervosa eseguiti.

5.6 Revisione della letteratura

Dalla revisione della letteratura a noi nota su studi che valutassero lo sviluppo alterazioni elettrofisiologiche indicative di CIP e/o CIM mediante l'esecuzione di studi di conduzione nervosa in pazienti pediatrici, è risultato un solo studio in lingua inglese che abbia applicato studi elettrofisiologici seriati su una coorte pediatrica. (Kasinathan et al., 2021)

Tale studio, di Kasinathan et al., ha reclutato 97 pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 12 anni ricoverati in TIP per più di 24 ore e con score Pediatric Risk of Mortality (PRISM) III score > 20 , escludendo pazienti in terapia con NMBA, patologie neuromuscolari soggiacenti e condizioni predisponenti all'alterazione dei parametri elettrofisiologici; lo studio ha avuto luogo nel corso di 10 mesi.

Di questi pazienti 65 / 97 erano maschi (67%), con età mediana di 7 anni (IQR 4, 10), valore di PRISM al momento del ricovero di 23 (IQR 21, 27). Le caratteristiche clinico-terapeutiche sono riassunte nella Tabella 5.6.1.

I pazienti sono stati studiati mediante NCS a livello di quattro nervi motori (mediano, ulnare, tibiale e peroneale) e due sensitivi (mediano e surale); gli studi sono stati eseguiti al momento del ricovero in TIP e successivamente a giorni alterni. I pazienti sono stati seguiti attraverso studi seriati per un periodo mediano

di tre giorni. In 18 pazienti la durata del ricovero è stata inferiore alle 48 ore e sono stati pertanto successivamente esclusi per la presenza di un solo NCS.

Nei 79 pazienti rimanenti si è considerata significativa una riduzione dell'ampiezza del CMAP rispetto al valore basale >25%. In nessun paziente è stata riscontrata una riduzione significativa, con una riduzione cumulativa media in percentuale del 5.7%.

I pazienti sono stati valutati all'ingresso in TIP e successivamente in maniera seriata per quanto concerne la forza muscolare, mediante l'utilizzo della scala MRC, considerando come diagnostico di ICUAW un valore alla MRC-SS ≤ 48 . In un paziente con tifo fluviale giapponese e svariati fattori di rischio per ICUAW si è osservato lo sviluppo di debolezza prossimale a livello degli arti inferiori, in assenza però di alterazioni elettrofisiologiche.

Due pazienti con stato epilettico super refrattario hanno presentato ICUAW e alterazioni elettrofisiologiche suggestive di CIP; tuttavia, i pazienti non erano stati inclusi nello studio per via di PRISM III score <20.

N = 97¹	
Durata del ricovero (giorni)	4 (2, 7)
Durata della ventilazione meccanica (giorni) N = 56	4.5 (2, 6.75)
Tracheotomia	4 (4%)
Sepsi	79 (81%)
Supporto inotropo	42 (43%)
Ipoalbuminemia	28 (29%)
Disglicemia	15 (15.5%)
Acute kidney injury	14 (14.5%)
Terapia renale sostitutiva	10 (10%)
Sindrome da distress respiratorio acuto	14 (14.4%)
Infezioni correlate all'assistenza sanitaria	12 (12%)
Disfunzione multiorgano	12 (12%)
Corticosteroidi	9 (9%)

Figura 5.6.1: caratteristiche clinico-terapeutiche dei pazienti della coorte di Kasinathan et al.

(Kasinathan et al., 2021). ¹Mediana (IQR), n / N (%).

6. DISCUSSIONE

Questo studio interventistico prospettico monocentrico, basato sull'esecuzione di studi di conduzione nervosa in pazienti pediatrici ricoverati in Terapia Intensiva, è stato sviluppato al fine di standardizzare la pratica clinica in uso presso la TIP dell'Azienda Ospedale – Università di Padova di valutare nel tempo la funzione neuromuscolare dei pazienti ricoverati.

Il monitoraggio dei parametri elettrofisiologici mediante NCS è oramai un metodo ampiamente utilizzato nel paziente adulto ricoverato in Terapia Intensiva come metodica di screening per l'identificazione precoce di complicanze neuromuscolari – CIP e CIM – nel paziente grave (Latronico et al., 2007; Moss et al., 2014; Kelmenson et al., 2018); tuttavia, questa pratica è ancora poco diffusa in ambito pediatrico. Sono qui presentati i risultati preliminari dello studio pilota.

In un periodo di un anno sono stati reclutati nello studio 22 tra i pazienti ricoverati nella TIP di Padova e su questi è stato valutato l'andamento nel tempo dei parametri elettrofisiologici agli NCS motori eseguiti in modo seriato nel corso del ricovero.

Gli studi sono stati condotti a livello dei nervi mediano e peroneale, tra i principali e più analizzati nervi motori a livello degli arti.

Abbiamo scelto come significativa una riduzione dell'ampiezza del CMAP di almeno il 25% rispetto al basale poiché in letteratura tale dato è stato dimostrato come un marker sensibile nel nervo peroneale per la precoce identificazione di CIP, CIM o CINM nei pazienti adulti (Latronico et al., 2007; Latronico et al., 2014). Inoltre, abbiamo considerato come significativa la riduzione solamente se confermata in due o più analisi successive.

Secondariamente, si è cercato di valutare la presenza di possibili fattori di rischio correlati alle alterazioni elettrofisiologiche sviluppate, nonché di correlare tali alterazioni all'outcome a breve termine dei pazienti (ovvero l'outcome valutato al momento della dimissione ospedaliera).

Secondo i risultati preliminari dello studio qui presentato il 32% dei pazienti ha presentato una riduzione significativa dell'ampiezza del CMAP.

Abbiamo dunque rilevato un rischio del 32% di sviluppo di tali alterazioni entro 13 giorni dalla prima valutazione al momento dell'ingresso in Terapia Intensiva. Tale

percentuale è simile a quella riscontrata da Latronico e colleghi (30.4%), entro 13 giorni dal ricovero, tramite studi neurofisiologici semplificati in adulti ricoverati in Terapia Intensiva (Latronico et al., 2007).

Queste modifiche negli studi di conduzione nervosa potrebbero essere considerati segni precoci di disfunzione neuromuscolare, indicando la necessità in questi individui di approfondimento diagnostico con studi neurofisiologici completi per confermare possibilmente questi risultati ed eventualmente diagnosticare una neuromiopia legata alla patologia critica.

Inoltre, tre pazienti hanno presentato una riduzione >25% transitoria, ovverosia non confermata in successive analisi.

Questa riduzione temporanea si è verificata principalmente al terzo giorno dal ricovero, conducendoci ad ipotizzare la possibile presenza di un edema tissutale che ha transitoriamente alterato i risultati degli studi di conduzione nervosa e poi è andato incontro a risoluzione.

Nei pazienti reclutati nel nostro studio la riduzione significativa del CMAP è avvenuta principalmente a livello del nervo peroneale (57%). Questo risultato, come supportato dalla letteratura (Latronico et al., 2007), potrebbe essere correlato alla teoria delle alterazioni del metabolismo mitocondriale e cellulare ed alla conseguente disfunzione bioenergetica durante sepsi e insufficienza multiorgano, che conducono ad inadeguata perfusione tissutale e ipossia (Friedrich et al., 2015). Il trasporto assonale anterogrado, essenziale per i processi anabolici neuronali, richiede un notevole dispendio energetico; tuttavia, se l'apporto nutritivo per le cellule nervose è inadeguato a causa di alterazioni microcircolatorie o se la cellula non può utilizzare l'energia a causa di disossia cellulare, il trasporto assonale fallisce e si sviluppa una assonopatia distale (Brown, 2003; Friedrich et al., 2015). Gli assoni più lunghi, come quelli del nervo peroneale, potrebbero essere i più vulnerabili, fornendo una spiegazione ai nostri risultati (Latronico et al., 2007).

Confrontando il gruppo dei pazienti con calo significativo dell'ampiezza del CMAP e il gruppo di pazienti senza riduzione, abbiamo rilevato come il primo presenti una durata mediana di ventilazione meccanica (p-value = 0.001), di ricovero in Terapia Intensiva (p-value = 0.005) significativamente superiore rispetto al secondo. Questi

risultati sono conformi a quanto già noto in letteratura (de Jonghe et al., 2002, Jolley & Bunnell & Hough, 2016).

Inoltre, pur in assenza di significatività statistica, anche lo sviluppo di sepsi durante il ricovero appare più frequente nei pazienti con alterazione dei parametri di NCS (p-value = 0.054), così come tali soggetti sembrano presentare una durata mediana maggiore di somministrazione di nutrizione parenterale (p-value = 0.071) e vancomicina (p-value = 0.064) rispetto ai soggetti che non hanno sviluppato variazioni dell'ampiezza del CMAP.

Tutte queste variabili rappresentano fattori di rischio acclarati per lo sviluppo di CIP/CIM anche nella popolazione pediatrica (Garnacho-Montero et al., 2001; Van den Berghe et al., 2005, Kukreti et al., 2014); tuttavia, un maggior numero di pazienti sarà necessario per confermare il dato nella coorte di pazienti e permettere la costruzione di modelli statistici a sostegno di tali ipotesi.

Inoltre, nell'analisi di eventuali differenze nell'outcome a breve termine dei pazienti reclutati è risultata significativamente maggiore la necessità, alla dimissione dall'ospedale, del ricovero in una struttura riabilitativa nei bambini che hanno presentato alterazioni alle NCS rispetto a quelli esenti da tali riscontri (p-value = 0.046); anche la necessità di nutrizione artificiale enterale alla dimissione dell'ospedale sembra più frequente nei soggetti con riduzione dell'ampiezza del CMAP, tuttavia non ha raggiunto la significatività statistica (p-value = 0.071).

Nello studio delle altre variabili non si sono riscontrate eventuali differenze statisticamente significative tra i due gruppi di bambini reclutati, possibilmente anche in relazione alla limitata numerosità campionaria e dunque l'insufficiente potenza statistica.

Abbiamo indagato la forza muscolare mediante scala MRC in 11 pazienti, di cui 6 hanno presentato riduzione significativa (≤ 48).

Tuttavia, tra questi 6 pazienti con MRC-SS ≤ 48 solamente uno ha presentato un calo significativo dell'ampiezza del CMAP, mentre due pazienti con MRC-SS non patologica hanno presentato comunque un calo significativo del CMAP.

In letteratura, infatti, diversi studi hanno indicato le difficoltà nell'esecuzione della valutazione della forza muscolare mediante la scala MRC nel setting intensivo nell'adulto (Connolly et al., 2013; Hermans & Van den Berghe, 2015; Hough et al.,

2011; Kramer, 2017; Piva et al., 2019; Stevens et al, 2009), ed ancor di più nel paziente pediatrico (Siu et al., 2014; LaRovere & Tasker, 2019).

Anche nel nostro studio la valutazione mediante MRC-SS è risultata inaffidabile nei bambini ricoverati in TIP (con una possibile bassa specificità e una possibile bassa sensibilità), difficile da eseguire o completare a causa di paura, dolore o incapacità di cooperare per via della sedazione, e non eseguibile nelle fasce d'età più giovani (Siu et al., 2014). Inoltre, una valutazione qualitativa della forza muscolare basata su ciò che il bambino è in grado o meno di fare, come suggerito da alcuni autori (LaRovere & Tasker, 2019), potrebbe non essere standardizzabile, rendendo complesso il confronto dei risultati ottenuti da ciascun paziente durante il follow-up e tra soggetti diversi. Pertanto, sosteniamo la necessità di ulteriori studi per trovare e validare una valutazione clinica quantitativa della funzione motoria nei bambini, che potrebbe migliorare la sensibilità e specificità diagnostica per la diagnosi di ICUAW nei pazienti pediatrici.

Solo uno studio in letteratura, ad oggi, ha analizzato una coorte di pazienti pediatriche per un periodo di tempo prolungato al fine di valutare lo sviluppo di alterazioni elettrofisiologiche mediante studi di conduzione nervosa (Kasinathan et al., 2021). In particolare, Kasinathan e colleghi hanno analizzato una coorte di 97 pazienti ricoverati nel periodo da gennaio a novembre 2016, su un totale di 876 pazienti ricoverati nella TIP di un centro ospedaliero di terzo livello nel Nord dell'India.

Sussistono delle differenze tra la coorte da loro analizzata e la nostra, poiché hanno reclutato pazienti di età compresa tra 2 e 12 anni con PRISM score >20, escludendo pazienti con condizioni neuromuscolari soggiacenti e con condizioni predisponenti ad alterazioni neuromuscolari (es. Lupus Eritematoso Sistemico, Diabete Mellito di Tipo 1, Atrofia Muscolare Spinale, etc...) ed escludendo secondariamente pazienti con risultati elettrofisiologici anomali registrati al basale. La coorte da noi reclutata, di minori dimensioni, è maggiormente eterogenea in termini di età e abbiamo utilizzato differenti score di rischio, escludendo comunque pazienti con condizioni neuromuscolari soggiacenti.

Hanno poi analizzato i pazienti mediante NCS su quattro diversi nervi motori (mediano, ulnare, tibiale e peroneale comune) e due sensitivi (mediano e surale), valutando CMAP e SNAP, per un periodo mediano di screening di tre giorni.

I due gruppi di pazienti, pur presentando valori percentuali analoghi per quanto concerne la necessità di supporto inotropo (50% nella nostra coorte, 43% in quella analizzata da Kasinathan et al.), differiscono per altre variabili come la durata mediana del ricovero in TIP (14 giorni rispetto a 4), durata mediana della ventilazione meccanica (9 giorni e 4,5 rispettivamente), riscontro di ipoalbuminemia (45% e 29% rispettivamente), sviluppo di AKI (41% versus 14.5%) e necessità di terapia con corticosteroidi (73% rispetto a 9%) (Kasinathan et al., 2021).

Kasinathan et al., hanno valutato come significativa una riduzione dei valori di ampiezza di CMAP e SNAP del 25% rispetto al basale, come già indicato in letteratura (Latronico et al., 2007; Latronico et al., 2014) e anche da noi utilizzato come cut-off.

Nessun paziente da loro studiato ha presentato una riduzione significativa dell'ampiezza del CMAP rispetto al valore basale; contrariamente ai 7 pazienti da noi identificati.

7. LIMITAZIONI

Le limitazioni del nostro lavoro sono principalmente legate alla ridotta dimensione del campione, rendendo i nostri risultati ancora parziali con la necessità di continuare il reclutamento dei pazienti. Infatti, non è stato possibile trarre conclusioni definitive su molti dei fattori di rischio e prognostici per le complicanze neuromuscolari correlate alla terapia intensiva nei bambini.

La bassa numerosità del campione studiato potrebbe in parte essere dovuta al fatto che afferiscono alla TIP di Padova numerosi pazienti cardiologici e cardiocirurgici, che sono frequentemente portatori di dispositivi elettromedicali (quali i pacemaker) che impediscono il loro reclutamento nello studio, sebbene tali pazienti possano spesso presentare possibili fattori di rischio per sviluppo di CIP/CIM come lunga durata del ricovero e necessità di supporto inotropo.

Come limite intrinseco alla tecnica, il test neurofisiologico semplificato eseguito non ha permesso di differenziare tra CIP e CIM, e una valutazione clinica ed elettrofisiologica nel tempo per confermare i nostri risultati non è stata ancora possibile, a causa della breve durata del follow-up.

Infine, come previsto, non siamo riusciti a valutare lo stato funzionale clinico di base dei pazienti arruolati, giungendo questi alla nostra attenzione in condizione già critiche e pertanto generalmente sedati.

8. CONCLUSIONI

Abbiamo presentato i dati preliminari di uno studio in corso basato sulla collaborazione tra Neurologi Pediatri, Intensivisti Pediatrici e Tecnici di Neurofisiopatologia, con l'obiettivo di standardizzare la pratica clinica in atto in Terapia Intensiva Pediatrica di monitoraggio neuromuscolare nel paziente pediatrico grave.

Una valutazione neurofisiologica seriata semplificata è fattibile nei bambini in condizioni critiche e può essere utilizzata come test di screening per identificare i pazienti candidati a una valutazione più approfondita.

In futuro, ci proponiamo di aumentare il campione dei pazienti arruolati nello studio per permettere una migliore analisi di possibili fattori di rischio e prognostici legati allo sviluppo delle patologie neuromuscolari legate alla malattia critica. Inoltre, scopo del nostro studio sarà anche quello di valutare l'outcome a medio e a lungo termine dei bambini con tali disfunzioni, ampliando le tempistiche del follow-up.

Infine, risulta necessario trovare una metodica affidabile per valutare clinicamente la forza muscolare e, quindi, diagnosticare l'ICUAW nei bambini e nei pazienti ricoverati in TIP, stabilendo eventuali correlazioni tra i cambiamenti elettrofisiologici, i segni clinici e i successivi esiti.

9. BIBLIOGRAFIA

Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S, Connors AF Jr, Marsh CB; Midwest Critical Care Consortium. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):261-8. doi: 10.1164/rccm.200712-1829OC.

Allen, D. C., Arunachalam, R., & Mills, K. R. (2008). Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 37(1), 14-22.

Als, L.C.; Picouto, M.D.; Hau, S.M.; Nadel, S.; Cooper, M.; Pierce, C.M.; Kramer, T.; Garralda, M.E. Mental and physical well-being following admission to pediatric intensive care. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2015, 16, e141–e149

Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, et al: Steroid-induced myopathy in patients intubated due to ex-acerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005; 31: 157–161

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2362-75. doi: 10.1001/jama.2009.815.

Appleton, R. T., Kinsella, J., & Quasim, T. (2015). The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: a systematic review. *Journal of the Intensive Care Society*, 16(2), 126-136.

AUBIER, MICHEL, et al. Effects of hypocalcemia on diaphragmatic strength generation. *Journal of Applied Physiology*, 1985, 58.6: 2054-2061.

Banwell BL, Mildner RJ, Hassall AC, Becker LE, Vajsar J, Shemie SD. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1779-82. doi: 10.1212/01.wnl.0000098886.90030.67.

Bednarik, J., Lukas, Z. & Vondracek, P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 29, 1505–1514 (2003).

Bednarik, J., Vondracek, P., Dusek, L., Moravcova, E., & Cundrle, I. (2005). Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *Journal of neurology*, 252, 343-351.

Bercker, Sven MD; Weber-Carstens, Steffen MD; Deja, Maria MD; Grimm, Claudia MD; Wolf, Steffen MD; Behse, Friedrich MD; Busch, Thilo PhD; Falke, Konrad J. MD; Kaisers, Udo MD. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome*. *Critical Care Medicine* 33(4):p 711-715, April 2005.

Berek K, Margreiter J, Willeit J, et al: Polyneuropathies in critically ill patients: A prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996; 22:849 – 855

Berk L. *Infants and Children: Prenatal through Middle Childhood*, 6th edn. Boston, MA: Allyn & Bacon. 2008.

Bettors KA, Hebbard KB, Farthing D, Griego B, Easley T, Turman H, Perrino L, Sparacino S, deAlmeida ML. Development and implementation of an early mobility program for mechanically ventilated pediatric patients. *J Crit Care*. 2017 Oct;41:303-308. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.004.

Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Nov;47(11):1223-31. doi: 10.1136/jnnp.47.11.1223.

Bolton CF: Assessment of respiratory function in the intensive care unit. *Can J Neurol Sci* 1994; 21:S28 –S34

Bolton, C. F., Bryan, G. Y., & Zochodne, D. W. (1993). The neurological complications of sepsis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 33(1), 94-100.

Bolton, C.F. (2005), Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*, 32: 140-163.

Boon, A. J., & O'Gorman, C. (2016). Ultrasound in the assessment of respiration. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(2), 112-119.

Bouche P. Elettromiografia clinica. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tutti i diritti riservati), Neurologia*, 17-030-A-10, 2001, 26 p.

Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219–23.

Brown A. Axonal transport of membranous and non membranous cargoes: a unified perspective. *J Cell Biol.* 2003 Mar 17;160(6):817-21. doi: 10.1083/jcb.200212017.

Bulinski C, Viard M, Vlazak A, Habig K, Juenemann M, Best C, Schirotzek I, Kaps M, Krämer HH. Neuromuscular sonography detects changes in muscle echotexture and nerve diameter in ICU patients within 24 h. *J Ultrasound.* 2022 Sep;25(3):535-545. doi: 10.1007/s40477-021-00621-8.

Burke D, Gorman E, Stokes D, Lennon O (2016) An evaluation of neuromuscular electrical stimulation in critical care using the ICF framework: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 10:407–420

Button, B., Baker, D. R., Vertrees, R. A., Allen, S. E., Brodwick, M. S., & Kramer, G. C. (2001). Quantitative assessment of a circulating depolarizing factor in shock. *Shock*, 15(3), 239-244.

Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med* 2009; 37 (suppl 10): S354–67.

Campbell IT, Watt T, Withers D, et al: Muscle thickness, measured with ultrasound, may be an indicator of lean tissue wasting in multiple organ failure in the presence of edema. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:533–539

Capasso, M., Muzio, A. D., Pandolfi, A., Pace, M., Tomo, P. D., Ragno, M., & Uncini, A. (2008). Possible role for nitric oxide dysregulation in critical illness myopathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 37(2), 196-202.

Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):506-17. doi: 10.1056/NEJMoa1102662.

Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G (2013) Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:247–255

Cheng, SC., Scicluna, B., Arts, R. *et al.* Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 17, 406–413 (2016). <https://doi.org/10.1038/ni.3398>

Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al: Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:538 –544

Clavet H, Hebert PC, Fergusson D, et al: Joint contracture following prolonged stay in the intensive care unit. *CMAJ* 2008; 178: 691– 697

Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med*. 1998 Aug;24(8):801-7. doi: 10.1007/s001340050669.

Coakley, J. H., Nagendran, K., Honavar, M., & Hinds, C. J. (1993). Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive care medicine*, 19, 323-328.

Colville, G.; Pierce, C. Patterns of post-traumatic stress symptoms in families after paediatric intensive care. *Intensive Care Med*. 2012, 38, 1523–1531.

Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, Polkey MI, Moxham J, Hart N. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2013 Oct 10;17(5):R229. doi: 10.1186/cc13052.

Convertino VA, Bloomfield SA, Greenleaf JE. An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1997 Feb;29(2):187-190

Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul Disord*. 2019 Feb;29(2):85-96. doi: 10.1016/j.nmd.2018.12.005.

De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2007-15. doi: 10.1097/01.ccm.0000281450.01881.d8.

De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med*. 2004 Jun;30(6):1117-21. doi: 10.1007/s00134-004-2174-z.

De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10 Suppl):S309-15. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e64c.

De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, Outin H, Bastuji-Garin S; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2859-67. doi: 10.1001/jama.288.22.2859.

de Letter, Marie-An C. J. MD; Schmitz, Paul I. M. PhD; Visser, Leo H. PhD, MD; Verheul, Freek A. M. MD; Schellens, Ronald L. L. A. MD; Op de Coul, Dolf A. W. PhD, MD; van der Meché, Frans G. M. PhD, MD. Risk factors for

the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 29(12):p 2281-2286, December 2001.

de Seze M, Petit H, Wiart L, et al: Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000; 43:61– 69

Demoule, A., Jung, B., Prodanovic, H., Molinari, N., Chanques, G., Coirault, C., ... & Jaber, S. (2013). Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(2), 213-219.

Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, Bruyninckx F, D'Hoore A, Larsson L, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):79-89. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822d7c18.

Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM (2018) Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 3:754

Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, Picard M, Herridge M, Correa J, Bain A, Guo Y, Advani A, Advani SL, Tomlinson G, Katzberg H, Streutker CJ, Cameron JI, Schols A, Gosker HR, Batt J; MEND ICU Group; RECOVER Program Investigators; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 1;194(7):821-830. doi: 10.1164/rccm.201512-2344OC.

Dos Santos CC, Batt J. ICU-acquired weakness: Mechanisms of disability. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:509-17.

Douglass, J. A., Tuxen, D. V., Horne, M., Scheinkestel, C. D., Weinmann, M., Czarny, D., & Bowes, G. (1992). Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis*, 146(2), 517-519.

Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, Similowski T, Demoule A. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):57-66. doi: 10.1164/rccm.201602-0367OC.

Eriksson, L. I. (2002, June). Acquired neuromuscular disorders in the critically ill patient. In *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* (Vol. 21, No. 2, pp. 135-139). WB Saunders.

Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, Hopkins RO, Hough CL, Kress JP, Latronico N, Moss M, Needham DM, Rich MM, Stevens RD, Wilson KC, Winkelmann C, Zochodne DW, Ali NA; ATS Committee on ICU-acquired Weakness in Adults; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1437-46. doi: 10.1164/rccm.201411-2011ST.

Fenzi, F., Latronico, N., Refatti, N. et al. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 106, 75–82 (2003)

Field-Ridley A, Dharmar M, Steinhorn D, McDonald C, Marcin JP. ICU-Acquired Weakness Is Associated With Differences in Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Jan;17(1):53-7. doi: 10.1097/PCC.0000000000000538.

Filatov, G. N., & Rich, M. M. (2004). Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav1.4 and Nav1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *The Journal of Physiology*, 559(3), 813-820.

Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 2002; 28: 369–75.

Fitzpatrick, S. F. (2019). Immunometabolism and sepsis: a role for HIF?. *Frontiers in molecular biosciences*, 6, 85.

Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Debaveye Y, Vlasselaers D, Desmet L, Casaer MP, Garcia Guerra G, Hanot J, Joffe A, Tibboel D, Joosten K, Van den Berghe G. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med*. 2016 Mar 24;374(12):1111-22. doi: 10.1056/NEJMoa1514762.

Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al: Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31:1012–1016

Formenti P, Umbrello M, Coppola S, Froio S, Chiumello D (2019) Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care*) 9:57

Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, Larsson L. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015 Jul;95(3):1025-109. doi: 10.1152/physrev.00028.2014.

Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, Inoue S, Nishida O. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 May 5;8(5):e019998. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019998.

Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, Garnacho-Montero MC, Moyano-Del-Estad MR. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med*. 2001 Aug;27(8):1288-96. doi: 10.1007/s001340101009.

Goossens C, Weckx R, Derde S, Dufour T, Vander Perre S, Pauwels L, Thiessen SE, Van Veldhoven PP, Van den Berghe G, Langouche L (2019) Adipose tissue protects against sepsis-induced muscle weakness in mice: from lipolysis to ketones. *Crit Care* 23:236

Gross MLP, Fowler CJ, Ho R: Peripheral neuropathy complicating pancreatitis and major pancreatic surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1341–1344.

Gruther W, Benesch T, Zorn C, et al: Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med* 2008; 40:185–189

Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jul;79(7):838-41. doi: 10.1136/jnnp.2007.142430.

Gunst J, Vanhorebeek I, Casaer MP, Hermans G, Wouters PJ, Dubois J, Claes K, Schetz M, Van den Berghe G (2013) Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 24:995–1005

Gunst J, Vanhorebeek I, Thiessen SE, Van den Berghe G (2018) Amino acid supplements in critically ill patients. *Pharmacol Res* 130:127–131

Gunst, J., & Van den Berghe, G. (2018). Intensive care nutrition and post-intensive care recovery. *Critical Care Clinics*, 34(4), 573-583.

Gupta, S., & Mishra, M. (2016). Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score of ≥ 15 : A risk factor for sepsis-induced critical illness polyneuropathy. *Neurology India*, 64(4), 640-645.

Haeseler, G., Foadi, N., Wiegand, E., Ahrens, J., Krampfl, K., Dengler, R., & Leuwer, M. (2008). Endotoxin reduces availability of voltage-gated human skeletal muscle sodium channels at depolarized membrane potentials. *Critical care medicine*, 36(4), 1239-1247.

Harrar DB, Darras BT, Ghosh PS. Acute Neuromuscular Disorders in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Child Neurol*. 2020 Jan;35(1):17-24. doi: 10.1177/0883073819871437.

Hawkins, R. B., Raymond, S. L., Stortz, J. A., Horiguchi, H., Brakenridge, S. C., Gardner, A., ... & Moldawer, L. L. (2018). Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Frontiers in immunology*, 9, 1511.

Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, McClelland P, Palmer TE, Bone JM. Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1998 Dec;24(6):507-17. doi: 10.1046/j.1365-2990.1998.00144.x.

Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S, Meersseman P, Derese I, Mesotten D, Wouters PJ, Van Cromphaut S, Debaveye Y, Gosselink R, Gunst J, Wilmer A, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Oct;1(8):621-629. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70183-8.

Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008;12(6):238. doi: 10.1186/cc7100. Epub 2008 Nov 25.

Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015 Aug 5;19(1):274. doi: 10.1186/s13054-015-0993-7.

Hermans G, Van Mechelen H, Bruyninckx F, Vanhullebusch T, Clerckx B, Meersseman P, Debaveye Y, Casaer MP, Wilmer A, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Gosselink R, Van den Berghe G. Predictive value for weakness and 1-year mortality of screening electrophysiology tests in the ICU. *Intensive Care Med*. 2015 Dec;41(12):2138-48. doi: 10.1007/s00134-015-3979-7.

Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe G. 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*. 2014 Aug 15;190(4):410-20. doi: 10.1164/rccm.201312-2257OC.

Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical

intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 1;175(5):480-9. doi: 10.1164/rccm.200605-665OC.

Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS; Canadian Critical Care Trials Group (2003) One- year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683–693

Herrup EA, Wiczorek B, Kudchadkar SR. Characteristics of postintensive care syndrome in survivors of pediatric critical illness: A systematic review. *World J Crit Care Med*. 2017 May 4;6(2):124-134. doi: 10.5492/wjccm.v6.i2.124.

Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care*. 2011;15(1):R43. doi: 10.1186/cc10005.

Intiso D, Centra AM, Bartolo M, Gatta MT, Gravina M, Di Rienzo F. Recovery and long term functional outcome in people with critical illness polyneuropathy and myopathy: a scoping review. *BMC Neurol*. 2022 Feb 11;22(1):50. doi: 10.1186/s12883-022-02570-z.

Jeong BH, Nam J, Ko MG, Chung CR, Suh GY, Jeon K (2019) Impact of limb weakness on extubation failure after planned extubation in medical patients. *Respirology*. <https://doi.org/10.1111/resp.13305>

Jolley, S. E., Bunnell, A. E., & Hough, C. L. (2016). ICU-acquired weakness. *Chest*, 150(5), 1129-1140.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M (2018) Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med* 50:696–704

Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, Albaladejo P, Chanques G, Molinari N, Jaber S. Diaphragmatic dysfunction in patients with

ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):853-861. doi: 10.1007/s00134-015-4125-2.

Kaarlola A, Pettila V, Kekki P: Quality of life six years after intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:1294 –1299

Kachmar, A.G.; Irving, S.Y.; Connolly, C.A.; Curley, M.A.Q. A Systematic Review of Risk Factors Associated With Cognitive Impairment After Pediatric Critical Illness. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2018, 19, e164–e171

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.* 2021 Jun;34(3):927-934. doi: 10.1007/s12028-020-01123-x. Epub 2020 Oct 7.

Kelmenson DA, Held N, Allen RR, Quan D, Burnham EL, Clark BJ, Ho PM, Kiser TH, Vandivier RW, Moss M. Outcomes of ICU Patients with a Discharge Diagnosis of Critical Illness Polyneuromyopathy: A Propensity-Matched Analysis. *Crit Care Med.* 2017 Dec;45(12):2055-2060. doi: 10.1097/CCM.0000000000002763.

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.* 2018 Dec 17;22(1):342. doi: 10.1186/s13054-018-2281-9.

Kemp, H. I., Laycock, H., Costello, A., & Brett, S. J. (2019). Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e372-e384.

Kerbaul F, Brousse M, Collart F, et al: Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. *Crit Care* 2004; 8:R358 – R366

Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2008; 24: 165–77.

Klaude, M., Fredriksson, K., Tjäder, I., Hammarqvist, F., Ahlman, B., Rooyackers, O., & Wernerman, J. (2007). Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clinical science*, 112(9), 499-506.

Kobara, S., Rad, M. G., Grunwell, J. R., Coopersmith, C. M., & Kamaleswaran, R. (2022). Bioenergetic Crisis in ICU-Acquired Weakness Gene Signatures Was Associated With Sepsis-Related Mortality: A Brief Report. *Critical Care Explorations*, 4(12).

Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgeli R, Deja M, Spies CD, Spuler S, Krebs M, Weber-Carstens S. Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014 Sep;50(3):431-6. doi: 10.1002/mus.24175.

Kowalski K, Holavanahalli R, Helm P: Neuropathy after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 2001; 22:353–356

Kramer CL. Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Neurol Clin*. 2017 Nov;35(4):723-736. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.008.

Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–1477

Kukreti V, Shamim M, Khilnani P. Intensive care unit acquired weakness in children: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Feb;18(2):95-101. doi: 10.4103/0972-5229.126079.

Lacomis, D., Zochodne, D. W., & Bird, S. J. (2000). Critical illness myopathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 23(12), 1785-1788.

Lambden, S., Laterre, P.F., Levy, M.M. et al. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 23, 374 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>

Lamer C, Harboun M, Knani L, et al: Quality of life after complicated elective surgery requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2004; 30:1594 –1601

LaRovere K, Tasker RC. Muscle Weakness After Sepsis in the Critically Ill: Identifiable and Functionally Remediable? *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Sep;20(9):888-889. doi: 10.1097/PCC.0000000000002027.

Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, Bera P, Luciani D, Nardella A, Vittorielli E, Simini B, Candiani A. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care*. 2007;11(1):R11. doi: 10.1186/cc5671.

Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):931-41. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70178-8.

Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, De Maria G, Antonini L, Rizzuto N, Candiani A. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996 Jun 8;347(9015):1579-82. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91074-0.

Latronico N, Filosto M, Fagoni N, Gheza L, Guarneri B, Todeschini A, Lombardi R, Padovani A, Lauria G. Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e75696. doi: 10.1371/journal.pone.0075696.

Latronico N, Friedrich O. Electrophysiological investigations of peripheral nerves and muscles: a method for looking at cell dysfunction in the critically ill patients. *Crit Care*. 2019 Jan 29;23(1):33. doi: 10.1186/s13054-019-2331-y.

Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, Iwashyna T, Arabi Y, Citerio G, Ely EW, Hall J, Mehta S, Puntillo K, Van den

Hoeven J, Wunsch H, Cook D, Dos Santos C, Rubenfeld G, Vincent JL, Van den Berghe G, Azoulay E, Needham DM (2017) The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med* 43:1270–1281

Latronico N, Nattino G, Guarneri B, Fagoni N, Amantini A, Bertolini G; GiVITI Study Investigators. 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 Jun 11;3:127. doi: 10.12688/f1000research.3933.3.

Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Apr;11(2):126-32. doi: 10.1097/01.ccx.0000155357.24360.89.

Latronico N, Shehu I, Guarneri B. Use of electrophysiologic testing. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10 Suppl):S316-20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6f9f3.

Latronico, N., & Rasulo, F. A. (2010). Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Current opinion in critical care*, 16(2), 123-127.

Latronico, N., & Smith, M. (2014). Introducing simplified electrophysiological test of peripheral nerves and muscles in the ICU: choosing wisely. *Intensive Care Medicine*, 40, 746-748.

Latronico, N., Fenzi, F., Boniotti, C., Guarneri, B., Tonin, P., Tomelleri, G., ... & Candiani, A. (1993). Acute reversible paralysis in critically ill patients. *ACTA ANAESTHESIOLOGICA ITALICA*, 44, 157-171.

Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, Brochard L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):500-6. doi: 10.1136/jnnp.2005.070813.

Leijten FSS, Weerd JEH, Poortvliet DCJ, de Weerd AW. The Role of Polyneuropathy in Motor Convalescence After Prolonged Mechanical Ventilation. *JAMA*. 1995;274(15):1221–1225.

Leijten, F. S. S., De Weerd, A. W., Poortvliet, D. C. J., De Ridder, V. A., Ulrich, C., & Harinck-De Weerd, J. E. (1996). Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive care medicine*, 22, 856-861.

Maddux, A.B.; Pinto, N.; Fink, E.L.; Hartman, M.E.; Nett, S.; Biagas, K.; Killien, E.Y.; Dervan, L.A.; Christie, L.M.; Lockett, P.M.; et al. Postdischarge Outcome Domains in Pediatric Critical Care and the Instruments Used to Evaluate Them: A Scoping Review. *Crit. Care Med.* 2020, 48, e1313–e1321.

Manning, J.C.; Hemingway, P.; Redsell, S.A. Stories of survival: Children's narratives of psychosocial well-being following pediatric critical illness or injury. *J. Child Health Care* 2017, 21, 236–252.

Medrinal C, Prieur G, Frenoy E, Robledo Quesada A, Poncet A, Bon- nevie T, Gravier FE, Lamia B, Contal O (2016) Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality - a prospective study. *Crit Care* 20:231

Mestrovic, J.; Kardum, G.; Sustic, A.; Polic, B.; Mestrovic, M.; Markic, J.; Zanchi, J. Neurodevelopmental disabilities and quality of life after intensive care treatment. *J. Paediatr. Child Health* 2007, 43, 673–676.

Meyer-Frießem CH, Malewicz NM, Rath S, Ebel M, Kaisler M, Tegenthoff M, Schildhauer TA, Pogatzki-Zahn EM, Maier C, Zahn PK. Incidence, Time Course and Influence on Quality of Life of Intensive Care Unit-Acquired Weakness Symptoms in Long-Term Intensive Care Survivors. *J Intensive Care Med.* 2021 Nov;36(11):1313-1322. doi: 10.1177/0885066620949178.

Miller, A. E. J., MacDougall, J. D., Tarnopolsky, M. A., & Sale, D. G. (1993). Gender differences in strength and muscle fiber characteristics. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 66, 254-262.

Mirzakhani, H., Williams, J. N., Mello, J., Joseph, S., Meyer, M. J., Waak, K., ... & Eikermann, M. (2013). Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology*, 119(2), 389-397.

Mitch, W. E. (2006). Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *Journal of renal nutrition*, 16(3), 208-211.

Moss M, Yang M, Macht M, Sottile P, Gray L, McNulty M, Quan D. Screening for critical illness polyneuromyopathy with single nerve conduction studies. *Intensive Care Med*. 2014 May;40(5):683-90. doi: 10.1007/s00134-014-3251-6.

Muranjan, M. N., Birajdar, S. B., Shah, H. R., Sundaraman, P., & Tullu, M. S. (2008). Psychological consequences in pediatric intensive care unit survivors: the neglected outcome. *Indian pediatrics*, 45(2), 99.

Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriazi M, Kanaloupiti D, Kontogeorgi M, Pratikaki M, Zervakis D, Routsis C, Roussos C. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand*. 2008 Sep;118(3):175-81. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.00996.x.

Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):502-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.

Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 191–95.

NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional

glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.

Ochala J, Renaud G, Llano Diez M, et al. Diaphragm muscle weakness in an experimental porcine intensive care unit model. *PLoS One* 2011; 6: e20558.

Ong, C.; Lee, J.H.; Leow, M.K.; Puthuchery, Z.A. Functional Outcomes and Physical Impairments in Pediatric Critical Care Survivors: A Scoping Review. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2016, 17, e247–e259.

Osler W. *The Principles and Practice of Medicine. Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine.* Appleton & Company, 1st Ed. 1892.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1107-16. doi: 10.1056/NEJMoa1005372.

Parano E, Uncini A, De Vivo DC, Lovelace RE. Electrophysiologic correlates of peripheral nervous system maturation in infancy and childhood. *J Child Neurol.* 1993 Oct;8(4):336-8. doi: 10.1177/088307389300800408.

Parry SM, Berney S, Granger CL, Dunlop DL, Murphy L, El-Ansary D, Koopman R, Denehy L. A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of weakness in intensive care: an observational study. *Crit Care.* 2015 Feb 26;19(1):52. doi: 10.1186/s13054-015-0780-5.

Parry SM, Knight LD, Connolly B, Baldwin C, Puthuchery Z, Morris P, Mortimore J, Hart N, Denehy L, Granger CL (2017) Factors influencing physical activity and rehabilitation in survivors of critical illness: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *Intensive Care Med* 43:531–542

Parry SM, Puthuchery ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extrem Physiol Med.* 2015 Oct 9;4:16. doi: 10.1186/s13728-015-0036-7.

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*. 2014 Sep;146(3):583-589. doi: 10.1378/chest.13-2046.

Patrick Kortebein, T. Brock Symons, Arny Ferrando, Douglas Paddon-Jones, Ola Ronsen, Elizabeth Protas, Scott Conger, Juan Lombeida, Robert Wolfe, William J. Evans, Functional Impact of 10 Days of Bed Rest in Healthy Older Adults, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 63, Issue 10, October 2008, Pages 1076–108

Petersen B, Schneider C, Strassburg HM, Schrod L. Critical illness neuropathy in pediatric intensive care patients. *Pediatr Neurol*. 1999 Oct;21(4):749-53. doi: 10.1016/s0887-8994(99)00076-4. PMID: 10580891.

Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ, Potter RF. Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 931–37.

Piva S, Bertoni M, Gitti N, Rasulo FA, Latronico N. Neurological complications of sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Apr 1;29(2):75-84. doi: 10.1097/MCC.0000000000001022.

Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. *F1000Res*. 2019 Apr 17;8:F1000 Faculty Rev-508. doi: 10.12688/f1000research.17376.1.

Pollack, M. M., Ruttimann, U. E., & Getson, P. R. (1988). Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical care medicine*, 16(11), 1110-1116.

Preston DC, Shapiro BE: *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical- Electrophysiologic Correlations*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1998

Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical - Electrophysiologic - Ultrasound Correlations*. Elsevier, 4th Ed. 2020

Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, Armstrong EJ. Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2016 Nov;44(11):2070-2078. doi: 10.1097/CCM.0000000000001839.

Puthuchery ZA, Astin R, Mcphail MJW, et al Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness *Thorax* 2018;73:926-935.

Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, Velloso C, Seymour J, Agley CC, Selby A, Limb M, Edwards LM, Smith K, Rowlerson A, Rennie MJ, Moxham J, Harridge SD, Hart N, Montgomery HE. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013 Oct 16;310(15):1591-600. doi: 10.1001/jama.2013.278481.

Puthuchery, Z., Montgomery, H., Moxham, J., Harridge, S., & Hart, N. (2010). Structure to function: muscle failure in critically ill patients. *The Journal of physiology*, 588(23), 4641-4648.

Rabinstein, A. A. (2015). Acute neuromuscular respiratory failure. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21(5), 1324-1345.

Ramsay, D. A., Zochodne, D. W., Robertson, D. M., Nag, S., & Ludwin, S. K. (1993). A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 52(4), 387-398.

Reid CL, Campbell IT, Little RA: Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 2004; 23:273–280

Rennick, J. E., Johnston, C. C., Dougherty, G. E. O. F. F. R. E. Y., Platt, R. O. B. E. R. T., & Ritchie, J. A. (2002). Children's psychological responses after critical illness and exposure to invasive technology. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 23(3), 133-144.

Rennick, J.E.; Dougherty, G.; Chambers, C.; Stremler, R.; Childerhose, J.E.; Stack, D.M.; Harrison, D.; Campbell-Yeo, M.; Dryden-Palmer, K.; Zhang, X.;

et al. Children's psychological and behavioral responses following pediatric intensive care unit hospitalization: The caring intensively study. *BMC Pediatr.* 2014, 14, 276.

Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003; 547: 555–66.

Rich, M. M., Bird, S. J., Raps, E. C., McCluskey, L. F., & Teener, J. W. (1997). Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 20(6), 665-673.

Rich, M. M., Pinter, M. J., Kraner, S. D., & Barchi, R. L. (1998). Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 43(2), 171-179.

Rich, M. M., Teener, J. W., Raps, E. C., Schotland, D. L., & Bird, S. J. (1996). Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology*, 46(3), 731-736.

Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G. Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):1411-1420. doi: 10.1097/CCM.0000000000003262.

Rodriguez B, Larsson L, Z'Graggen WJ. Critical Illness Myopathy: Diagnostic Approach and Resulting Therapeutic Implications. *Curr Treat Options Neurol.* 2022;24(4):173-182. doi: 10.1007/s11940-022-00714-7.

Rodriguez-Rey, R.; Alonso-Tapia, J.; Colville, G. Prediction of parental posttraumatic stress, anxiety and depression after a child's critical hospitalization. *J. Crit. Care* 2018, 45, 149–155.

Schelling G, Stoll C, Haller M, et al: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:651– 659

Selmaj UW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 1988;23:339–46.

Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, Cerf C, Outin H, De Jonghe B; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med*. 2009 Dec;37(12):3047-53. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.

Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM; Enhancing Rehabilitation After Critical Illness Programme Study Investigators. Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2016 Jun;44(6):1198-205. doi: 10.1097/CCM.0000000000001652.

Showalter CJ, Engel AG: Acute quadriplegic myopathy: Analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997; 20:316 –322

Sibbald, W., Messmer, K. & Fink, M. Roundtable Conference on Tissue Oxygenation in Acute Medicine, Brussels, Belgium, 14–16 March 1998. *Intensive Care Med* **26**, 780–791 (2000). <https://doi.org/10.1007/s001340051247>

Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364: 545–48.

Siu K, Al-Harbi S, Clark H, Thabane L, Cheng J, Tarnopolsky M, Meaney B, Choong K. Feasibility and Reliability of Muscle Strength Testing in Critically Ill Children. *J Pediatr Intensive Care*. 2015 Dec;4(4):218-224. doi: 10.1055/s-0035-1563544. Epub 2015 Aug 28.

Slater, A., Shann, F., Pearson, G., & PIM Study Group. (2003). PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive care medicine*, 29, 278-285.

Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, Ali NA, Sharshar T. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37 (10 Suppl):S299-308. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67.

Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J, Slater A; ANZICS Paediatric Study Group and the Paediatric Intensive Care Audit Network. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Sep;14(7):673-81.

Tabarki, B., Coffinieres, A., Van den Bergh, P., Huault, G., Landrieu, P., & Sebire, G. (2002). Critical illness neuromuscular disease: clinical, electrophysiological, and prognostic aspects. *Archives of disease in childhood*, 86(2), 103-107.

Tankisi H, de Carvalho M, Z'Graggen WJ. Critical Illness Neuropathy. *J Clin Neurophysiol*. 2020 May;37(3):205-207. doi: 10.1097/WNP.0000000000000658.

Telleman JA, Grimm A, Goedee S, Visser LH, Zaidman CM (2018) Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle Nerve* 57:716–728

Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1360-3. doi: 10.1007/s001340000586.

Tepper, M., Rakic, S., Haas, J. A., & Woittiez, A. J. J. (2000). Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *The Netherlands journal of medicine*, 56(6), 211-214.

Thiessen SE, Derde S, Derese I, Dufour T, Vega CA, Langouche L, Goossens C, Peersman N, Vermeersch P, Vander Perre S, Holst JJ, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G (2017) Role of glucagon in catabolism and muscle wasting of critical illness and modulation by nutrition. *Am J Respir Crit Care Med* 196:1131–1143

Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2017 Feb;43(2):171-183. doi: 10.1007/s00134-016-4612-0.

Trojaborg W. Electrophysiologic techniques in critical illness-associated weakness. *J Neurol Sci.* 2006 Mar 15;242(1-2):83-5. doi: 10.1016/j.jns.2005.11.019.

Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1348-53. doi: 10.1212/01.WNL.0000158442.08857.FC.

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–461

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–67

Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Güiza F, Martinet W, Timmermans JP, D'Hoore A, Wouters PJ, Van den Berghe G. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):E633-45. doi: 10.1210/jc.2010-2563.

Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;46(4):637-653. doi: 10.1007/s00134-020-05944-4. Epub 2020 Feb 19.

Vanhorebeek I, Verbruggen S, Casaer MP, Gunst J, Wouters PJ, Hanot J, Guerra GG, Vlasselaers D, Joosten K, Van den Berghe G (2017) Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: a preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 5:475–483

Venet, F., Monneret, G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 14, 121–137 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.165>

Vincent, J. L., Marshall, J. C., Namendys-Silva, S. A., François, B., Martin-Loeches, I., Lipman, J., ... & Sakr, Y. (2014). Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *The lancet Respiratory medicine*, 2(5), 380-386.

Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M, Van den Berghe G (2009) Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 373:547–556

Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S, Bertoni M, Dres M, Bissett B, Van Haren F, Martin AD, Urrea C, Brace D, Parotto M, Herridge MS, Adhikari NKJ, Fan E, Melo LT, Reid WD, Brochard LJ, Ferguson ND, Goligher EC (2018) Inspiratory muscle rehabilitation in critically ill adults. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 15:735–744

Wagenmakers, A. J. M. (2001). Muscle function in critically ill patients. *Clinical Nutrition*, 20(5), 451-454.

Walsh CJ, Batt J, Herridge MS, Mathur S, Bader GD, Hu P, Dos Santos CC (2016) Transcriptomic analysis reveals abnormal muscle repair and remodeling in survivors of critical illness with sustained weakness. *Sci Rep* 6:29334

Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, Spies CD, Bubser F, Wernecke KD, Deja M. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired

paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med.* 2009 Sep;37(9):2632-7

Wieske, L., Verhamme, C., Witteveen, E., Bouwes, A., Dettling-Ihnenfeldt, D. S., van der Schaaf, M., ... & Horn, J. (2015). Feasibility and diagnostic accuracy of early electrophysiological recordings for ICU-acquired weakness: an observational cohort study. *Neurocritical care*, 22, 385-394.

Wieske, L., Witteveen, E., Verhamme, C., Dettling-Ihnenfeldt, D. S., van der Schaaf, M., Schultz, M. J., ... & Horn, J. (2014). Early prediction of intensive care unit-acquired weakness using easily available parameters: a prospective observational study. *PloS one*, 9(10), e111259.

Williams, S., Horrocks, I. A., Ouvrier, R. A., Gillis, J., & Ryan, M. M. (2007). Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: A review. *Pediatric critical care medicine*, 8(1), 18-22.

Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest.* 1991 Jan;99(1):176-84. doi: 10.1378/chest.99.1.176.

Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM, Hall JB, Kress JP. Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients. *Chest.* 2018 Oct;154(4):781-787. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.016.

Woodruff AG, Choong K. Long-Term Outcomes and the Post-Intensive Care Syndrome in Critically Ill Children: A North American Perspective. *Children (Basel).* 2021 Mar 24;8(4):254. doi: 10.3390/children8040254.

Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2018 Aug;138(2):104-114. doi: 10.1111/ane.12964.

Yang Z, Wang X, Wang F, Peng Z, Fan Y. A systematic review and meta-analysis of risk factors for intensive care unit acquired weakness. *Medicine*

(Baltimore). 2022 Oct 28;101(43):e31405. doi:
10.1097/MD.00000000000031405.

Z'Graggen WJ, Tankisi H. Critical Illness Myopathy. *J Clin Neurophysiol*. 2020 May;37(3):200-204. doi: 10.1097/WNP.0000000000000652.

Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Chahine A, Rashdan L, Chintalapati S, Bachuwa G, Al-Sanouri I (2019) Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aust Crit Care*. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2019.04.003>

Zhang L, Hu W, Cai Z, Liu J, Wu J, Deng Y, Yu K, Chen X, Zhu L, Ma J, Qin Y (2019) Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 14:e0223185

Zifko UA: Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve Suppl* 2000; 9:S49 –S52

Zink, W., Kaess, M., Hofer, S., Plachky, J., Zausig, Y. A., Sinner, B., ... & Graf, B. M. (2008). Alterations in intracellular Ca²⁺-homeostasis of skeletal muscle fibers during sepsis. *Critical care medicine*, 36(5), 1559-1563.

10. INDICE DI IMMAGINI E TABELLE

Figura	Pagina
Figura 1.1.1: associazione tra ICUAW, CIP, CIM, CINM ed atrofia muscolare (da Kramer, 2017)	5
Figura 1.1.3.1: Caratteristiche di PICS-p (da Manning et al., 2018)	7
Figura 1.3.1: meccanismi fisiopatologici implicati in ICUAW (da Friedrich et al., 2015)	14
Figura 1.3.2: Meccanismi implicati nello sviluppo di ICUAW (da Vanhorebeek et al., 2020)	15
Figura 1.3.3 fattori di rischio per ICUAW (da Vanhorebeek et al., 2020)	21
Figura 1.6.1 Medical Research Council Sum Score (da Kramer, 2017)	26
Figura 1.6.2: dinamometro a presa	28
Figura 1.7.1.1: Compound Muscle Action Potential - CMAP (da Preston & Shapiro, 2020)	31
Figura 1.7.2.1: potenziali di fibrillazione (da Preston & Shapiro, 2020)	33
Figura 1.7.2.2: sharp waves (da Preston & Shapiro, 2020)	34
Figura 1.7.3.1: rapporto neCMAP/mfCMAP normale in un paziente sano (da Z'Graggen & Tankisi, 2020)	35
Figura 1.7.3.2: rapporto neCMAP/mfCMAP < 0.5 in CIP (da Z'Graggen & Tankisi, 2020)	35
Figura 1.9.1: diagnosi differenziale tra CIP e CIM (da Piva et al., 2023)	37
Figura 1.9.1.1: reperti elettrofisiologici ed istologici in corso di CIP (da Latronico & Bolton, 2011)	39

Figura 1.9.2.1: reperti elettrofisiologici ed istologici in corso di CIM (da Latronico & Bolton, 2011)	41
Figura 1.10.1: rappresentazione di PENT con CMAP di normale ampiezza (da Latronico et al., 2014)	45
Figura 1.10.2: flow-chart per la diagnosi di ICUAW, CIP e CIM basata sul livello di coscienza del paziente (da Piva et al., 2023)	46
Figura 3.1.3.2.1: Micromed machinery - Acquisition System for Neurophysiology, modello BRAIN QUICK e modello MYOQUICK	55
Figura 3.1.3.1.2 elettrodi adesivi di superficie	56
Figura 3.1.3.1.3: stimolatore utilizzato per NCS	56
Figura 3.1.3.2.1 sito di stimolazione distale per NCS motorio del nervo mediano	57
Figura 3.1.3.2.2 sito di stimolazione prossimale per NCS motorio del nervo mediano	57
Figura 3.1.3.2.3 sito di stimolazione distale per NCS motorio del nervo peroneale	58
Figura 3.1.3.2.4 sito di stimolazione prossimale per NCS motorio del nervo peroneale	58
Figura 3.1.3.3.1 : Fogli di raccolta dati NCS	60
Figura 3.1.4.1: Raccolta dati MRC alla sospensione dell'analgosedazione	61
Figura 3.1.5.1: foglio di raccolta dati demografici e anamnestici	62

Tabella	Pagina
Tabella 1.5.1 Cause primarie di debolezza generalizzata nel paziente critico	25
Tabella 5.1.1: caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati. Legenda * è possibile più di una opzione. ¹ Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%)	66
Tabella 5.1.2: caratteristiche cliniche dei pazienti reclutati nello studio. Legenda: * più di un'opzione possibile ¹ Media (SD), Mediana (IQR); n / N (%). ² Mediana (IQR)	68
Tabella 5.1.3: caratteristiche dei pazienti alla dimissione. Legenda * è possibile più di una opzione. ¹ Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%). ² considerata tale per valori >0	70
Tabella 5.2.1: tempistiche d'esecuzione degli NCS. Legenda: ¹ n (%)	71
Figura 5.2.2: valori dei parametri elettrofisiologici riscontrati durante gli NCS. ¹ Mediana (IQR), n / N	72
Tabella 5.3.1: sito della prima riduzione d'ampiezza del CMAP significativa. Legenda: ¹ N (%)	73
Tabella 5.4.1: confronto tra caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti senza calo significativo d'ampiezza e con calo. Legenda ¹ Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%). ² Wilcoxon rank sum test	75
Tabella 5.4.2: confronto tra caratteristiche clinico-terapeutiche dei pazienti senza calo significativo d'ampiezza e con calo. Legenda ¹ Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%). ² Mediana (IQR). ³ Wilcoxon rank sum test	76

<p>Tabella 5.4.3: confronto tra caratteristiche clinico-terapeutiche dei pazienti senza calo significativo d'ampiezza e con calo. Legenda</p> <p>¹Media (SD), Mediana (IQR), n / N (%).</p> <p>² Wilcoxon rank sum test. *considerata tale per valori >0</p>	<p>78</p>
<p>Tabella 5.5.1: numero di valutazioni mediante MRC eseguite (stratificata sulla base delle tempistiche d'esecuzione) e numero di MRC-SS con risultato $\leq 48/60$.</p> <p>Legenda: ¹n (%)</p>	<p>79</p>
<p>Figura 5.6.1: caratteristiche clinico-terapeutiche dei pazienti della coorte di Kasinathan et al. (Kasinathan et al., 2021).</p> <p>¹Mediana (IQR), n / N (%).</p>	<p>81</p>

RINGRAZIAMENTI

A tutto lo staff medico ed infermieristico della Terapia Intensiva Pediatrica, ed in particolar modo alla Dott.ssa Claudia Maria Bonardi, per la disponibilità e gli insegnamenti offertimi, senza i quali non sarebbe stato possibile realizzare questa tesi.

Al personale medico, tecnico ed infermieristico dell'Unità di Neurofisiologia per il fondamentale contributo a questo studio.

Al Dott. Davide Visentin e alla Dott.ssa Maria Vittoria Bonavina per la partecipazione e l'aiuto.

Alla Dott.ssa Gloria Brigiari per il contributo all'analisi dei dati.