

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΑΠΩΛΕΙΑ ΜΥΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

ΞΕΝΙΤΟΠΟΥΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ
ΣΑΡΗΓΙΑΝΝΙΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2012

ΑΠΩΛΕΙΑ ΜΥΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: Κ.ΕΛΕΣΝΙΤΣΑΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Κουκουρίκος Κων/νος

Τσαλογλίδου Αρετή

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΚΛΙΣΗΣ.....	9
1.1. Αλλοιώσεις στο κυκλοφορικό σύστημα.....	9
1.2 . Αλλοιώσεις στο μυϊκό σύστημα.....	10
1.3 . Αλλοιώσεις στο σκελετικό σύστημα	13
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	16
2.1. Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων.....	16
2.2. Μεταβολές της μικροκυκλοφορίας.....	18
2.3. Απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών.....	19
2.4. Αδρανοποίηση διαύλων νατρίου.....	20
2.5. Αύξηση έκφρασης καλπαΐνης.....	21
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΥΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ.....	23
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΥΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ.....	25
4.1 . Φαρμακευτικοί παράγοντες.....	25
4.2. Μη φαρμακευτικοί παράγοντες.....	27
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΜΥΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ.....	35
5.1. Δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα.....	35
5.2. Διάγνωση.....	35
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΡΟΛΗΨΗ.....	39
6.1. Πρόληψη παραγόντων κινδύνου.....	38
6.2. Πρώιμη κινητοποίηση ασθενών.....	39
6.3. Νευρομυϊκή ηλεκτροδιέγερση.....	42
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ.....	49
7.1. Νοσηλευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας.....	49
7.2. Νοσηλευτικά πρωτόκολλα.....	64

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	65
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	66
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	78
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	80

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η έκπτωση της λειτουργικότητας των σκελετικών μυών, απόρροια της μακρόχρονης νοσηλείας των βαρέων πασχόντων στις ΜΕΘ, αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης της κινητικής εξέλιξής τους. Παράλληλα, έχει πολλακίς αποδειχθεί πως προγράμματα αποκατάστασης και ενδυνάμωσης με εκούσια κίνηση, ανταγωνίζονται τις βλάβες των σκελετικών μυών και βελτιώνουν σε σημαντικό βαθμό την κλινική εικόνα του αρρώστου(Johson DH et al.1977; Godfrey CM et al. 1979; Halback JW.,1980; Massay BH et al.1985) Ο προβληματισμός είναι εμφανής σε αρρώστους βαρέως πάσχοντες όπου τα προγράμματα αποκατάστασης λόγω της σημαντικής μείωσης της ικανότητας για άσκηση, αλλά και της ιδιαιτερότητας που φαίνεται να έχουν οι άρρωστοι στις ΜΕΘ, είναι δύσκολο αν όχι αδύνατον να εφαρμοστούν.

Η απώλεια μυϊκής μάζας φαίνεται να προκαλείται από την έκπτωση της λειτουργικότητας και την έλλειψη κινητοποίησης των μυϊκών ομάδων, απόρροια της παρατεταμένης νοσηλείας των αρρώστων επί κλίνης. Ήδη από την πρώτη βδομάδα παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας επηρεάζεται το 40% της μέγιστης δύναμης των μεγάλων μυϊκών ομάδων (μηριαίες μυϊκές ομάδες). Αλλοιώσεις που αφορούν την δυναμική των σκελετικών μυών εμφανίζεται στο 25-33% των ασθενών με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, στο 60% των ασθενών με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια και στο 35-76% των ασθενών με σηπτικό σύνδρομο. Γεννάτε λοιπόν ο προβληματισμός, τόσο στους επαγγελματίες υγείας όσο και στις οικογένειες των ασθενών, για το που οφείλεται η μυϊκή απώλεια καθώς ο ασθενής νοσηλεύεται στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Οι επαγγελματίες υγείας και ειδικότερα οι νοσηλευτές που εργάζονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας με τη συνεχή εξέλιξη της γνώσης διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην πρόληψη της μυϊκής ατροφίας. Αν και φαίνεται απίθανο ότι μια μοναδική θεραπεία ή τεχνική πρόληψης θα μπορούσε να προλαμβάνει την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας, η σχολαστική εφαρμογή πολύπλευρων θεραπευτικών προσεγγίσεων μπορεί να εξασφαλίσει το μέγιστο λειτουργικό αποτέλεσμα για τους βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας.

Εισαγωγή

Η απώλεια μυϊκής μάζας του βαρέως πάσχοντος είναι ένα από τα συχνότερα προβλήματα που εμφανίζονται σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Nanas S et al.2008,). Η παραμονή του αρρώστου επί κλίνης κρίνεται αναγκαία για το σύνολο των παθήσεων και τα αποτελέσματα της παρατεταμένης παραμονής αποτελούν σημαντικό παράγοντα μείωσης της κινητικής εξέλιξης τους. Η μακρόχρονη νοσηλεία του βαρέως πάσχοντος στη ΜΕΘ προκαλεί μείωση της υδροστατικής πίεσης εντός του καρδιαγγειακού δικτύου, εκφόρτωση των δυνάμεων των σκελετικών μυών καθώς επίσης και μείωση των συνολικών δαπανών ενέργειας αφού η αντίστοιχη παραγωγή δύναμης περιορίζεται στο ελάχιστο. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν επηρεάζουν αρνητικά τα περισσότερα συστήματα μεταξύ των οποίων το μυοσκελετικό, το καρδιαγγειακό και τέλος το κυκλοφορικό, συστήματα που παρουσιάζουν και την πιο έντονη αποδυνάμωση (Kristin J et al, 2007).

Η κλινική εικόνα της μυϊκής ατροφίας χαρακτηρίζεται από γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, η οποία σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να φθάσει μέχρι τετραπληγία , μείωση ή κατάργηση των τενόντιων αντανακλαστικών και δυσκολία στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα (Bolton CF, 2007). Με τον όρο απώλεια μυϊκής μάζας στη ΜΕΘ περιγράφουμε τις διαταραχές στη δομή και τη λειτουργικότητα των μυών (Karen L et al, 2009). Σύμφωνα με τους Nanas S et al (2008) and De Jonghe B et al (2002) οι σημαντικότεροι παράγοντες που προκαλούν απώλεια μυϊκής μάζας είναι οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας που επηρεάζουν τα περιφερικά νεύρα και τους σκελετικούς μυς, η παρουσία συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (systemic inflammatory syndrome SIRS) , η σήψη και η χρήση φαρμάκων με ανασταλτική δράση τόσο στο μυϊκό όσο και στο νευρικό σύστημα-νευρομυϊκή σύναψη (κορτικοειδή, αποκλειστές νευρομυϊκής σύναψης).

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ οι ασθενείς είναι συνήθως κατακεκλιμένοι και σε καταστολή, και κατά συνέπεια διανύουν μακρές περιόδους ακινητοποίησης. Η ακινητοποίηση αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας (Alex D Truong et al, 2008). Σε μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη των Gerovasili V et al (2009) διαπιστώθηκε ότι η ηλεκτρική διέγερση των μυών μετριάζει σημαντικά την μυϊκή ατροφία και η θεραπεία δεν φαίνεται να συνδέεται με δυσμενείς επιπτώσεις. Θεραπευτικό μέσο για την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας αποτελεί η πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών όπως επίσης και η χρήση ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού (Nanas S et al,2009). Παράλληλα, σημαντική θεωρείται και η ελαχιστοποίηση ή η αποφυγή

έκθεσης των ασθενών με απώλεια μυϊκής μάζας στους παράγοντες κινδύνου(De Jonghe B et al, 2002 Nanas S et al,2008).

Επί του παρόντος υπάρχουν λίγες επιλογές για την θεραπεία της μυϊκής ατροφίας των νοσηλευόμενων ασθενών της ΜΕΘ (Hermans G et al,2009, Hough CL et al, 2007 Stevens RD et al, 2007). Οι επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων των ιατρών και των νοσηλευτών συμβάλλουν σημαντικά μέσω μίας σειράς νοσηλευτικών παρεμβάσεων και πρωτοκόλλων στη φροντίδα των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος της μυϊκής ατροφίας και να έχουν οι ασθενείς την καλύτερη δυνατή έκβαση (Karen L Johnson et al, 2007).

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των αιτιών της απώλειας μυϊκής μάζας του βαρέως πάσχοντος κατά τη διάρκεια νοσηλείας του στη ΜΕΘ καθώς επίσης και η συμβολή του νοσηλευτή για την αντιμετώπιση της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Η απώλεια μυϊκής μάζας του βαρέως πάσχοντος αποδίδεται σήμερα στην ανεπάρκεια και τη μειωμένη λειτουργικότητα του περιφερικού νευρικού και μυϊκού συστήματος, συνέπειας βαριάς νόσου. Η ανάπαυση του νοσηλευόμενου ασθενή στη ΜΕΘ οδηγεί σε δυσμενείς επιπτώσεις μεταξύ των οποίων είναι οι αλλοιώσεις του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού και του σκελετικού συστήματος.

1.1 Αλλοιώσεις καρδιαγγειακού συστήματος

Το καρδιαγγειακό σύστημα λειτουργεί ιδανικά όταν υποστηρίζεται το σώμα δυναμικά σε όρθια θέση. Μια συντονισμένη αλληλεπίδραση ανάμεσα στο καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα εξασφαλίζει επαρκή αιμάτωση στον εγκέφαλο και τα άλλα όργανα. Όταν το σώμα κατά την κατάκλιση του βαρέως πάσχοντος βρίσκεται σε οριζόντια θέση για εκτεταμένη χρονική περίοδο, επέρχεται αλλαγή των παραμέτρων του καρδιαγγειακού συστήματος .

Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου συνήθως χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας τόσο σε υγιείς όσο και σε βαρέως πάσχοντες της ΜΕΘ. Η παραμονή επί κλίνης (κατάκλιση) μειώνει την μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και η έκταση της ζημιάς εξαρτάται από την διάρκεια της παραμονής με μείωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου περίπου 0,9% την ημέρα για 30 ημέρες από την αρχή της κατάκλισης στο κρεβάτι. Η μείωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου στον κατακεκλιμένο ασθενή της μονάδας φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το φύλλο και την ηλικία (Kristin J et al, 2007).

Η μείωση κατανάλωσης οξυγόνου μπορεί να αποδοθεί τόσο σε κεντρικούς όσο και σε περιφερικούς παράγοντες. Η αύξηση στην καρδιακή συχνότητα μπορεί να οφείλεται στη μείωση νεύρωσης του πνευμονογαστρικού νεύρου και η αύξηση της μέγιστης συχνότητας μπορεί να προκληθεί από αυξημένη απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης και την αυξημένη ευαισθησία των καρδιακών β-αδρενεργικών υποδοχέων. Η κύρια αιτία της μειωμένης καρδιακής παροχής και μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου είναι η μείωση του όγκου παλμού. Η μείωση του όγκου παλμού δεν προκαλείται από την αλλαγή της συσταλτικότητας. Στην πραγματικότητα η συσταλτικότητα και το κλάσμα εξώθησης φαίνεται να αυξάνουν τη συχνότητα κατάκλισης στο κρεβάτι λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των καρδιακών β-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο κύριος μηχανισμός για τη μείωση του όγκου παλμού μετά από παραμονή στο κρεβάτι είναι η μείωση του προφορτίου λόγω της ελάττωσης του όγκου του πλάσματος (Kristin J et al, 2007).

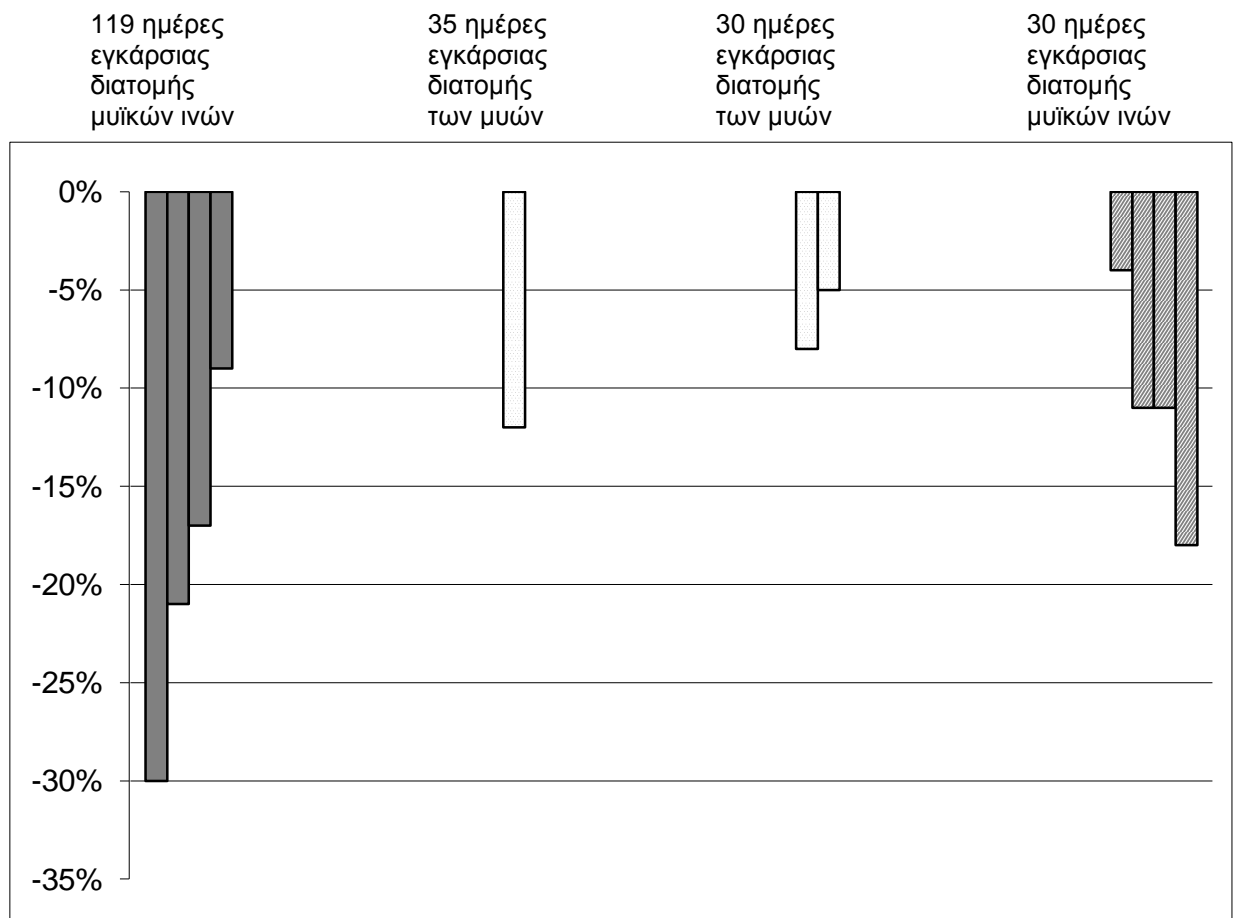
Ο μειωμένος όγκος παλμού και η καρδιακή παροχή αποτελούν τις κύριες αιτίες της μειωμένης κατανάλωσης οξυγόνου μετά από μακρόχρονο διάστημα παραμονής στο κρεβάτι. Παρόλα αυτά αξιοσημείωτη είναι και η συμβολή των περιφερικών παραγόντων. Η παρατεταμένη παραμονή στο κρεβάτι οδήγησε σε μείωση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ποσοστό 9%, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο μειωμένης μεταφοράς οξυγόνου και κατ' επέκταση μείωσης της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου. Επιπλέον η ροή του αίματος αποτελεί έναν πιθανό παράγοντα μείωσης της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (Kristin J et al, 2007).

Παράλληλα, η μείωση του όγκου του πλάσματος φαίνεται να μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση. Η φλεβική θρομβοεμβολή μπορεί να είναι μια σοβαρή επιπλοκή της παραμονής στο κρεβάτι. Οι ασθενείς με θρόμβους στις φλέβες έχουν 50% πιθανότητα να αναπτύξουν πνευμονική εμβολή και η θνησιμότητα από μη θεραπεύσιμη πνευμονική εμβολή αγγίζει το ποσοστό 20-35%. Τέλος, η διάρκεια της κατάκλισης στο κρεβάτι του βαρέως πάσχοντος σχετίζεται άμεσα με την συχνότητα της φλεβικής θρόμβωσης (Kristin J et al, 2007).

1.2 Αλλοιώσεις μυϊκού συστήματος

Όπως και το καρδιαγγειακό έτσι και το μυϊκό σύστημα λειτουργεί ιδανικά όταν υποστηρίζεται το σώμα σε όρθια θέση ενάντια στην βαρύτητα. Οι μύες του αυχένα, της πλάτης, της κοιλιάς και των μηρών είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για την διατήρηση του σε όρθια στάση. Τα αποτελέσματα της παρατεταμένης παραμονής στην κλίνη όσον αφορά την αχρηστία των μυών οδηγούν σε επιδείνωση της δομής και της λειτουργίας τους.

Αυτό που προβληματίζει την επιστημονική κοινότητα είναι οι απώλειες που φαίνεται να έχει ο κλινήρης ασθενής τόσο σε μυϊκό όσο και σε μυοσκελετικό επίπεδο μετά από μακρόχρονη παραμονή επί κλίνης. Από μελέτες γνωρίζουμε ότι, αναφέρονται ιστολογικές αλλαγές στον τύπο της ισομορφικής μυοσίνης, από αργές τύπου I και ταχείας συστολής τύπου II. Κλινικά, αυτό σημαίνει πως η παραγωγή ενέργειας σταδιακά περιορίζεται από αναερόβιο μονοπάτι με όλες τις συνέπειες που αναφέρονται από την επίπτωση της αντίστροφης από αερόβιο σε αναερόβιο κύκλο ιδιαίτερα σε χρόνιους καρδιοαναπνευστικούς αρρώστους. Ένα άλλο χαρακτηριστικό που παρατηρείται στην παρατεταμένη παραμονή επί κλίνης, είναι η ελάττωση του εμβαδού διατομής της εγκάρσιας επιφάνειας των μυϊκών ινών με συνέπεια τη σταδιακή μείωση της μυϊκής δύναμης.



Εικόνα 1.1: Αλλαγές στην πυκνότητα της μυϊκής μάζας κατά την παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ (Kristin J et al, 2007).

Η μελέτη των Convertito et al, 1989 αφορούσε τη μέτρηση της μυϊκής πυκνότητας σε υγιείς εθελοντές με 119 ημέρες αυστηρής παραμονής επί κλίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της μυϊκής πυκνότητας στους προσθιοπίσθιους μηριαίους κατά 17%, μείωση της μυϊκής πυκνότητας στους νωπιαίους καμπτήρες κατά 21%, και κατά 30% στους πελματιαίους καμπτήρες. Οι Leblanc et al, 1992 μελέτησαν σε υγιείς εθελοντές μετά από παραμονή 30 ημερών επί κλίνης, τη διάμετρο της εγκάρσιας επιφάνειας του πελματιαίου καμπτήρα όπου βρέθηκε ότι μειώθηκε κατά 12%. Οι Convertino et al, 1992 μελέτησαν τη διατομή της εγκάρσιας επιφάνειας του γαστροκνημίου και των τετρακέφαλων μετά από τριάντα ημέρες παραμονής επί κλίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της CSD κατά 5% στους γαστροκνημίους ενώ κατά 8% στους τετρακέφαλους. Μελέτες που αφορούν τις διαφοροποιήσεις των μυϊκών ινών, σε υγιείς εθελοντές, μετά από παραμονή τριάντα

ημερών επί κλίνης, έδειξαν μείωση της διατομής της εγκάρσιας επιφάνειας των μυϊκών ινών τύπου I του υποκνημιδίου κατά 3%, μείωση της αναλογίας των μυϊκών ινών τύπου II κατά 12% ενώ στον έξω πλατύ μηριαίο η μείωση των αργών μυϊκών ινών τύπου I υπολογίστηκε επίσης στο 12%, ενώ η μείωση των μυϊκών ινών τύπου II ήταν στο 17%. Εύκολα διαπιστώνει κανείς πως η μείωση αυτή της μυϊκής μάζας, είναι στενά συνδεδεμένη με απώλεια της μυϊκής δύναμης (Kristin J et al, 2007).

Το αρνητικό ισοζύγιο του αζώτου ,αποτελεί ένδειξη διαταραχής μεταξύ σύνθεσης πρωτεΐνης και αποικοδόμησης των σκελετικών μυών. Είναι ουσιαστικά ένας πρώιμος δείκτης ανίχνευσης για την απώλεια μυϊκής μάζας. Η απέκκριση του αζώτου μέσω των ούρων αυξάνεται σημαντικά από την πρώτη κιόλας ημέρα νοσηλείας στην ΜΕΘ και κορυφώνεται κατά την δεύτερη εβδομάδα ,κατά 21-40%.

Ο Bloomfield αναφέρει ότι μετά από 30 ημέρες παραμονής επί κλίνης σε βιοψίες αντίστοιχων μυϊκών ομάδων αποκαλύφθηκαν μια σειρά από αλλαγές όσον αφορά την αρχιτεκτονική των μυών. Έτσι, όπως αναφέρουν οι ίδιοι ερευνητές παρατηρούνται αποδιοργανωμένες μυϊκές ίνες, ύπαρξη μιτοχονδρίων στο εξωκυτταρικό χώρο, κυτταρικό οίδημα και βλάβες του σαρκειλλήματος (κυτταρική μεμβράνη της μυϊκής ίνας). Όπως θα ήταν αναμενόμενο η μείωση της μυϊκής μάζας συνοδεύεται από μείωση της μυϊκής δύναμης (Kristin J et al, 2007).

Πίνακας 1.1: Αλλαγές στη μέγιστη μυϊκή δύναμη σε κατακεκλιμένους ασθενείς της ΜΕΘ (Kristin J et al, 2007).

Αριθμός ημερών	Ομάδα μυών	Ποσοστιαία αλλαγή
30	Καμπτήρες του γόνατος	-6
	Εκτείνοντες του γόνατος	-19
35	Πελματιαίοι καμπτήρες	-25
	Καμπτήρες του	-8

	γόνατος Εκτείνοντες του γόνατος Καμπτήρες αγκώνα	-19 -7
35	Πελματιαίοι καμπτήρες	-26

Όπως φαίνεται από το παραπάνω σχήμα των Kristin J et al. 2007, μετά από 30 ημέρες παραμονής επί κλίνης, παρατηρούνται σημαντικές αλλοιώσεις που αφορούν τη μέγιστη δύναμη τόσο στους καμπτήρες(-6%), όσο και στους εκτείνοντες μυς του γονάτου (-19). Επιπλέον, μετά από 35 ημέρες νοσηλεία στη ΜΕΘ, όπως επισημαίνουν οι ίδιοι ερευνητές, οι αλλοιώσεις που αφορούν τη μείωση της μέγιστης δύναμης, εμπλέκουν και άλλες μυϊκές ομάδες όπως ραχιαίοι καμπτήρες, μυς που υποστηρίζουν την ποδοκνημική άρθρωση, μυς της κατά γόνατο άρθρωσης, και μυς της κατά αγκώνα άρθρωσης.

1.3 Επιπτώσεις στο σκελετικό σύστημα

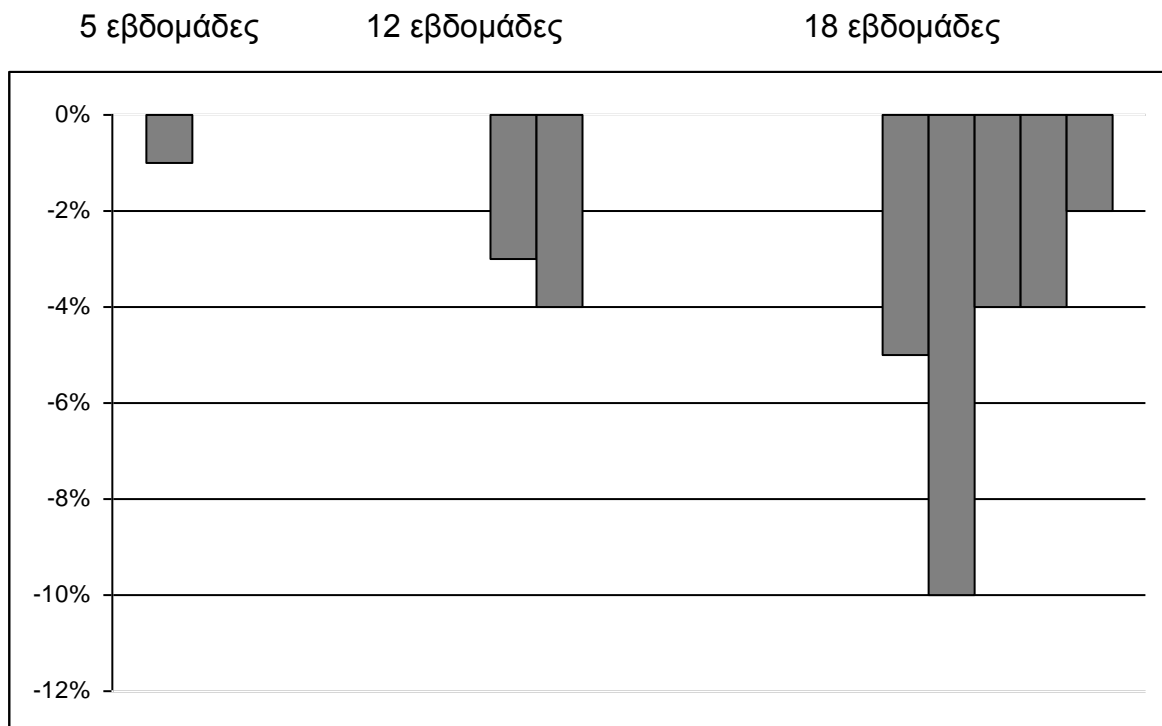
Πέρα από το καρδιαγγειακό και το μυϊκό σύστημα αξιοσημείωτη είναι και η αναφορά στο σκελετικό σύστημα το οποίο με τη σειρά του λειτουργεί ιδανικά όταν εκτίθεται στην βαρύτητα. Η διατήρηση της φυσιολογικής οστικής μάζας απαιτεί μια ισορροπία μεταξύ του σχηματισμού νέου οστού από οστεοβλάστες και την απορρόφηση του παλαιού οστού από τους οστεοκλάστες. Τα ποσοστά αυτών των δύο γεγονότων είναι ίσα και η οστική μάζα παραμένει σταθερή. Ωστόσο η απομάκρυνση του φυσιολογικού βάρους που έχει η κάθε δραστηριότητα κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ανάπαυσης στο κρεβάτι διαταράσσει αυτή την ισορροπία με αποτέλεσμα αρχικά μια αλλαγή στην ισορροπία του ασβεστίου και αργότερα την απώλεια μυϊκής μάζας (Kristin J et al, 2007).

Η αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα την άνοδο των συγκεντρώσεων του και ακολούθως την αύξηση απέκκρισης του ασβεστίου. Υπερασβεστιουρία παρατηρείται συνήθως κατά την πρώτη εβδομάδα παραμονής στην ΜΕΘ καθώς παρατηρείται ασβέστιο στα ούρα κατά 60% πάνω από τις κανονικές τιμές μεταξύ της πέμπτης και έβδομης εβδομάδας παραμονής στο κρεβάτι. Επίσης το ασβέστιο κοπράνων αυξάνεται κατά την πρώτη εβδομάδα λόγω της μείωσης του που επικρατεί στην εντερική απορρόφηση συμβάλλοντας έτσι στο αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Η

απορρόφηση του ασβεστίου μειώνεται από το 31% στο 24% της διαιτητικής πρόσληψης σε μία διάρκεια πάνω από 17 εβδομάδες παραμονής στο κρεβάτι (Kristin J et al, 2007).

Η απώλεια ασβεστίου από το οστό κατά την διάρκεια παραμονής στο κρεβάτι είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες και όχι από τις αλλαγές του ενδοκρινικού συστήματος. Η παραθορμόνη προάγει την απελευθέρωση του ασβεστίου από τα οστά και διεγείρει τα νεφρά για να απελευθερώσει την ενεργό μορφή της βιταμίνης D-Διυδροξυβιταμίνη, η οποία αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου (Kristin J et al, 2007).

Το αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου που προκαλείται από την παραμονή στην κλίνη οδηγεί τελικά σε μείωση οστικής μάζας.



Εικόνα 1.2: Αλλαγές που παρατηρήθηκαν στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης, του μείζονα τροχαντήρα, της πτέρνας, του αυχένα και της κνήμης μετά από παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ σε διαστήματα 5,12 και 18 εβδομάδων (Kristin J et al, 2007)

Σύμφωνα με την έρευνα των Kristin J et al, 2007 τα μεγαλύτερα ποσοστά μειώσεων οστικής μάζας παρατηρήθηκαν στα οστά των κάτω άκρων. Αναλυτικότερα, μετά από πέντε εβδομάδες παραμονής στο κρεβάτι, η οστική μάζα της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε 0,9%. Μετά από δώδεκα εβδομάδες παραμονής στην ΜΕΘ η μέγιστη οστική μάζα τροχαντήρα μειώθηκε κατά 4% και η οστική μάζα σπονδυλικής στήλης μειώθηκε κατά 3%. Διάρκεια δεκαεφτά εβδομάδων παραμονής στη ΜΕΘ οδήγησε σε απώλειες της οστικής μάζας της πτέρνας της τάξης του 10%, του μείζονα τροχαντήρα σε ποσοστό 5%, του αυχένα του μηριαίου κατά 4%, της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 4% και της κνήμης κατά 2%. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στην οστική πυκνότητα της ωλένης ή της ακτίνας.

Αξιοσημείωτες είναι οι αλλαγές που φαίνεται να παρατηρούνται σε βιοχημικούς δείκτες, που αφορούν δομικές αλλαγές του σκελετικού συστήματος, όπως οστική απορρόφηση, οστική πυκνότητα και σχηματισμό νέου ιστού. Έτσι, παρατηρείται αύξηση στην απορρόφηση οστικών δεικτών όπως της πυρινιδολίνης, της δεοξυπυριδινολίνης και του N-τελοπεπτιδίου που φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Ενώ αντίθετα, άλλοι οστικοί δείκτες όπως η αλκαλική φωσφατάση, οστεοκασίνη ορού, τύπου I και προπεπτιδίο προκολλαγόνου δεν φαίνεται να επηρεάζονται.

Η βιοψία οστού και κατά επέκταση η ιστομορφομετρική ανάλυση, αποτελεί μία ασφαλή διαγνωστική για να προσδιοριστούν εάν οι μεταβολές της οστικής μάζας, μετά την παρατεταμένη παραμονή επί κλίνης είναι αποτέλεσμα της αυξημένης απορρόφησης του παλαιού οστού ή του νέου οστού. Η αλλαγή της οστικής μάζας δεν φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη λειτουργική ικανότητα ή την κινηματική απάντηση ενός ατόμου, όπως φαίνεται να συμβαίνει με το καρδιαγγειακό και μυοσκελετικό σύστημα αντίστοιχα. Παρά την αλλαγή της οστικής πυκνότητας, μετά από παρατεταμένη παραμονή επί κλίνης, δεν παρατηρείται σύμφωνα με τους Kristin J. et al. 2007 αυξημένος κίνδυνος κατάγματος. Κάθε οστεώδης περιοχή φαίνεται να έχει μια συγκεκριμένη οστική μάζα που αποτελεί ένα <<κατώφλι κατάγματος>>. Όταν η οστική μάζα μειώνεται κάτω από το όριο αυτό το οστό είναι πολύ ευαίσθητο και επιρρεπές στις κακώσεις ακόμη και με ελάχιστο έργο. Η μείωση της οστικής μάζας σε συνδυασμό με την μείωση της μυϊκής δύναμης και τις πιθανές αλλαγές στην ισορροπία και στο βάδισμα αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο των καταγμάτων των οστών ακόμα και σε μικρές πτώσεις. (Kristin J. et al, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Αν και οι παθογόνοι παράγοντες κινδύνου έχουν εντοπιστεί, ωστόσο η γνώση των υποκείμενων μηχανισμών ακόμη ερευνάται (Friendrich O et al, 2005). Μία πληθώρα μηχανισμών παίζουν ρόλο στην παθογένεση της μυϊκής ατροφίας :

- Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων
- Μεταβολές στη μικροκυκλοφορία
- Απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών
- Αδρανοποίηση των διαύλων νατρίου των σκελετικών μυών
- Αύξηση έκφρασης της καλπαϊνης

2.1 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα μιτοχόνδρια είναι δυναμικά οργανίδια στους σκελετικούς μυς, σημαντικά για την σωματική απόδοση και την ασθένεια του ατόμου. Τα οργανίδια αυτά δεν είναι υπεύθυνα μόνο για την αερόβια σύνθεση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), γνωστή και ως αναπνευστική αλυσίδα, αλλά μπορούν να επηρεάσουν και το ασβέστιο μέσω της ομοιόστασης και της οξειδοαναγωγικής κατάστασης στα μυϊκά κύτταρα (Zhen Von et al, 2012).

Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε επιμύες το 2004 (Brealey D et al, 2004) παρατηρήθηκε ότι η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων είναι πιθανόν να σχετίζεται με την μείωση της ενδοκυττάριας ATP. Ωστόσο το 2008 τα αποτελέσματα των ερευνών ήταν αντικρουόμενα (Giannesini B. et al., 2008). Η συγκέντρωση της ATP βέβαια δεν είναι καλός οδηγός για το ρόλο της ενεργειακής αστοχίας διότι ακόμη και αν υπάρχει αξιοσημείωτη αύξηση της κατανάλωσης της ATP , όπως συμβαίνει και κατά τη διάρκεια της κανονικής άσκησης, η συγκέντρωση ATP παραμένει σταθερή. Αυτό δείχνει ότι το πραγματικό πρόβλημα είναι η παραγωγή σε σχέση με την ανάγκη, κάτι που είναι πειραματικά πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί (Sheldor Magder, 2009).

Οι έρευνες που παρατηρούνται στα μιτοχόνδρια των βαρέως πασχόντων αρρώστων της ΜΕΘ είναι τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες. Σύμφωνα με την έρευνα των Kothman et al (2006) είναι πιθανόν οι βλάβες αυτές να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της μυϊκής ατροφίας. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι

βραχυπρόθεσμες βλάβες των μιτοχονδρίων μπορεί να προκληθούν από διάφορους παράγοντες όπως:

- Τις εξωγενείς και τις ενδογενείς τοξίνες
- Την υπεργλυκαιμία
- Την φυσιολογική διακοπή της παραγωγής μιτοχονδριακής ενέργειας
- Την απώλεια των μιτοχονδρίων ως αποτέλεσμα της ατροφίας των μυών και της ακινητοποίησης των βαρέως πασχόντων

Ο τελευταίος παράγοντας φαίνεται να σχετίζεται άμεσα τόσο με την απώλεια της συνολικής μυϊκής μάζας όσο και με το περιεχόμενο των μιτοχονδρίων (Powers et al, 2007). Η μελέτη των Adhihetty et al., 2007, αναφέρει ότι παρατηρούνται αλλοιώσεις σε κλινήρεις ασθενείς που αφορούν τη δομή του πυρήνα των μιτοχονδρίων και κατά επέκταση τη λειτουργικότητά τους. Τα μιτοχόνδρια ως κύριοι φορείς της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του ενεργειακού ισοζυγίου, ενώ ως κύριοι φορείς των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας, συμβάλλουν στη διατήρηση του ισοζυγίου της οξεοβασικής ισορροπίας. Σε επίπεδο μυϊκό, αυτό που παρατηρείται σε φυσιολογικές μυϊκές ομάδες, είναι η σχεδόν παράλληλη διάταξη των μιτοχονδρίων προς τη φορά της σαρκειληματικής μεμβράνης της μυϊκής ίνας ή των σαρκομερών του μυοϊνιδίου. Επιπλέον, όπως αναφέρουν οι ίδιοι ερευνητές, τα μιτοχόνδρια περιβάλλονται από πολυάριθμα κοκκία γλυκογόνου και δεξαμενών του σαρκοπλασματικού δικτύου. Ενώ αντίστοιχα στον ατροφικό μυ, παρατηρούνται αλλοιώσεις που αφορούν το σχήμα το μέγεθος και τη διάταξη των μιτοχονδρίων (Peter J Adhihetty et al, 2008)..

Όσον αφορά τις μακροχρόνιες βλάβες των μιτοχονδρίων, ο Kothman και οι συνεργάτες του (2006) υποστηρίζουν ότι οι βλάβες αυτές προκαλούν απώλεια μυϊκής μάζας μέσω μεταλλάξεων του μιτοχονδριακού DNA, όπου οι μεταλλάξεις φαίνεται να επηρεάζουν τους σκελετικούς μυς. Τα μιτοχόνδρια αποτελούνται από γονιδιακά προϊόντα που προέρχονται τόσο από το πυρηνικό όσο και από το μιτοχονδριακό DNA. Οι μεταλλάξεις στο γονιδίωμα μπορούν να προκαλέσουν μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, μειωμένη παροχή ATP και μιτοχονδριακές ασθένειες που επηρεάζουν κυρίως τις ενεργειακές απαιτήσεις ιστών του εγκεφάλου, της καρδιάς και των σκελετικών μυών αντίστοιχα (Petter J Adhihetty et al, 2008).

Οι μεταλλάξεις αυτές διαταράζουν τη μιτοχονδριακή πρωτεϊνοσύνθεση, η οποία οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα των συστατικών της αναπνευστικής αλυσίδας. Με την παρουσία δυσλειτουργικής αναπνευστικής αλυσίδας, τα μιτοχόνδρια δεν είναι σε θέση να

παράγουν επαρκείς ποσότητες ATP. Αυτό οδηγεί σε μία κατάσταση χρόνιας ενεργειακής ανεπάρκειας που οφείλεται στην ανισορροπία μεταξύ των ενεργειακών αναγκών του κυττάρου και τη διαθέσιμη ενέργεια που τροφοδοτεί τις φυσιολογικές διαδικασίες. Τελικά η έλλειψη ενεργειακής ισορροπίας προκαλεί κυτταρική βλάβη και βλάβη των ιστών με αποτέλεσμα την απώλεια μυϊκής μάζας (Kristin M Santa, 2008). Μία άλλη συνέπεια της αναπνευστικής δυσλειτουργίας της αλυσίδας είναι η στροφή προς εναλλακτικά μεταβολικά μονοπάτια με αποτέλεσμα τη συσσώρευση των μεταβολικών υποπροϊόντων και την αλλαγή του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό οξύ και έτσι την εκδήλωση της γαλακτικής οξέωσης (Sproule DM et al, 2008).

Για την αντιστάθμιση της ανεπάρκειας της αναπνευστικής αλυσίδας υπάρχει μία δραματική αύξηση της μάζας των μιτοχονδρίων μέσα στα κύτταρα, που παρατηρείται με την μορφή κόκκινων ινών, ακαθόριστου σχήματος. Σε όλες σχεδόν τις μιτοχονδριακές διαταραχές οι τραχείς μυϊκές ίνες είναι αρνητικές στη δραστηριότητα της κυτοχρωμικής οξειδάσης, απαραίτητο ένζυμο με ενεργό ρόλο στην αναπνευστική αλυσίδα. Αντιθέτως, στους βαρέως πάσχοντες της MEΘ με απώλεια μυϊκής μάζας όσον αφορά την οξειδάση του κυτοχρώματος, δεν φαίνεται να επηρεάζεται η λειτουργία της ενζυμικής δραστηριότητας. Ενώ θα έπρεπε να επιτρέπει την υπολειμματική δραστηριότητα των υποστρωμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει, με αποτέλεσμα να υπάρχει μία εγγενής αντίφαση μεταξύ της παρουσίας της υπολειμματικής ενζυμικής δραστηριότητας σε σχέση με άλλες μιτοχονδριακές ασθένειες (Scaglia F & Northrop JL 2006, Naini A et al 2005).

2.2 Μεταβολές της μικροκυκλοφορίας

Κατά τη διάρκεια της σήψης η μικροκυκλοφορία διαταράσσεται προκαλώντας στον οργανισμό υποαιμάτωση και δυσλειτουργία των οργάνων ενώ παράλληλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα προστατεύουν τον εαυτό τους μέσω της αυτορύθμισης απελευθερώνοντας νιτρικό οξύ ώστε να επιτευχθεί η αγγειοδιαστολή. Από την άλλη πλευρά τα αιμοφόρα αγγεία δεν μπορούν να προστατέψουν τα περιφερικά νεύρα με την αυτορύθμιση που απαιτείται, γεγονός που καθιστά τα τελευταία ευαίσθητα στην υποξία και στις μιτοχονδριακές βλάβες. Οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της σήψης αυξάνουν την μικροαγγειακή διαπερατότητα συμβάλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο στην εξαγγείωση τόσο των υγρών όσο και των φλεγμονωδών κυττάρων σε όλους τους ιστούς του σώματος. Η παρουσία οιδήματος στο αγγειακό δίκτυο φαίνεται να επηρεάζει άμεσα και τη λειτουργικότητα του νευρικού δικτύου όπως υποστηρίζεται στην έρευνα της Karen L.

Johnson et al., 2007. Παρόλα αυτά αξίζει να σημειωθεί ότι η απώλεια μυϊκής μάζας που συναντάται στους βαρέως πάσχοντες της ΜΕΘ εμφανίζεται τόσο σε σηπτικούς όσο και σε μη-σηπτικούς ασθενείς (Karen L Johnson et al, 2007).

2.3 Απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών

Ο παθογενετικός ρόλος των κυτοκινών έχει προταθεί αλλά οι λεπτομερείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Η τρέχουσα άποψη είναι ότι οι κυταροκίνες και οι ελεύθερες ρίζες συνδέονται άμεσα με τη σήψη, η οποία με τη σειρά της φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τη μικροκυκλοφορία, την παραγωγή νευρικής υποξίας καθώς και την αξονική εκφύλιση. Η μυϊκή ατροφία σχετίζεται άμεσα με έναν μικρό αριθμό ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων ο οποίος παράγει παράλληλα προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπου αυτές με τη σειρά τους διεισδύουν στο σκελετικό μυ. Ιστοπαθοφυσιολογικές βιοψίες σε ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας αποκαλύπτουν:

- Μακροφάγα και βοηθούς T-κυττάρων
- Τοπική παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών του παράγοντα νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor TNF-a)
- Αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες ιντερλευκίνης

Αυτό σημαίνει ότι το τοπικό ισοζύγιο των δραστηριοτήτων των λευκοκυττάρων έχει σημασία στην παθοφυσιολογία της μυϊκής ατροφίας (Benarik J et al, 2003).

Παράλληλα, έρευνες έχουν δείξει ότι ο παράγοντας TNF-a μειώνει το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης των σκελετικών μυών και προκαλεί μυϊκή πρωτεόλυση . Κατά τη διάρκεια της σήψης τα ποσοστά των ελευθέρων ριζών που παράγονται από τους μύς αυξάνονται και λόγω της οξειδωσης μειώνεται η ευαισθησία των μυϊκών ινών στο ασβέστιο (Karen L Johnson et al, 2007). Έτσι λοιπόν, η πρωτεϊνική οξειδωση των σκελετικών μυών ξεκινά κατά τη σήψη και παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της μυϊκής ατροφίας (Lanone S et al, 2005).

Εκτός βέβαια από την σήψη, δεν θα μπορούσε να παραληφθεί η συσχέτιση μεταξύ της ακινησίας και των προφλεγμονωδών κυταροκινών.(Bruunsgaard, 2005). Η μακροχρόνια ακινησία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της 1L-1β, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απώλεια μυϊκού ιστού (Broekhuizen E et al 2005). Σύμφωνα με μελέτες των Bozza PA et al (2007) τα επίπεδα της 1L-2 και των προφλεγμονωδών κυταροκινών είναι επίσης αυξημένα μετά από παρατεταμένη

παραμονή στο κρεβάτι. Αυτή η μετατόπιση κυτταροκινών μπορεί να ενισχύσει σημαντικά την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται συνήθως κατά τη διάρκεια σοβαρών ασθενειών. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος που παίζουν οι κυτταροκίνες στην απώλεια μυϊκού ιστού κατά τη διάρκεια ακινητοποίησης δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Σύμφωνα με τον Alex D Truong et al (2009) η προφλεγμονώδης κατάσταση μπορεί επίσης να προκαλέσει αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου με ταυτόχρονη μείωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στον παράγοντα TNF- α με αποτέλεσμα την πιθανή δυσλειτουργία και ατροφία. Επιπλέον, οι δραστικές μορφές οξυγόνου, πιθανότατα μέσω της ουβικιτίνης, φαίνεται να μπορούν να προκαλέσουν την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα, η οποία με τη σειρά της θα έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια πρωτεΐνης. Αυτή η αύξηση των δραστικών μορφών οξυγόνου και η ανισορροπία στο προφίλ των κυτταροκινών μπορεί να διαταράξει την ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης των μυών και της πρωτεόλυσης με καθαρή ζημία των μυϊκών πρωτεϊνών και επακόλουθη αδυναμία των μυών.

2.4 Αδρανοποίηση διαύλων νατρίου

Αν και η αδυναμία των σκελετικών μυών σε ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας θεωρείται ότι προκύπτει από απώλειες των συστατικών μυών η Karen L Johnson (2007) αναφέρει αλλαγές στην αγωγιμότητα των διαύλων νατρίου με αποτέλεσμα να εμποδίζουν τη φάση της εκπόλωσης, παράγοντας έτσι χαμηλά δυναμικά ενέργειας. Η ακριβής αιτιολογία της μεταβολής των διαύλων νατρίου δεν είναι γνωστή, αν και διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί.

Η σήψη εμπλέκεται στη μείωση της διεγερσιμότητας της μεμβράνης των σκελετικών μυών με αποτέλεσμα την απώλεια μυϊκής μάζας. Η επίδραση αυτή φαίνεται να συσχετίζεται με μεταβολές οι οποίες επηρεάζουν τις ιδιότητες των διαύλων νατρίου (NaV). Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος.

Η μελέτη των Guillouet et al, 2011 έδειξε την ύπαρξη ταχείας αναστολής των διαύλων νατρίου από τον παράγοντα TNF- α . Η παρουσία χαμηλών δυναμικών, απόρροια της μη ομαλής ανταλλαγής των ιόντων νατρίου, οδηγεί σε σημαντική μείωση της μυϊκής διέγερσης.

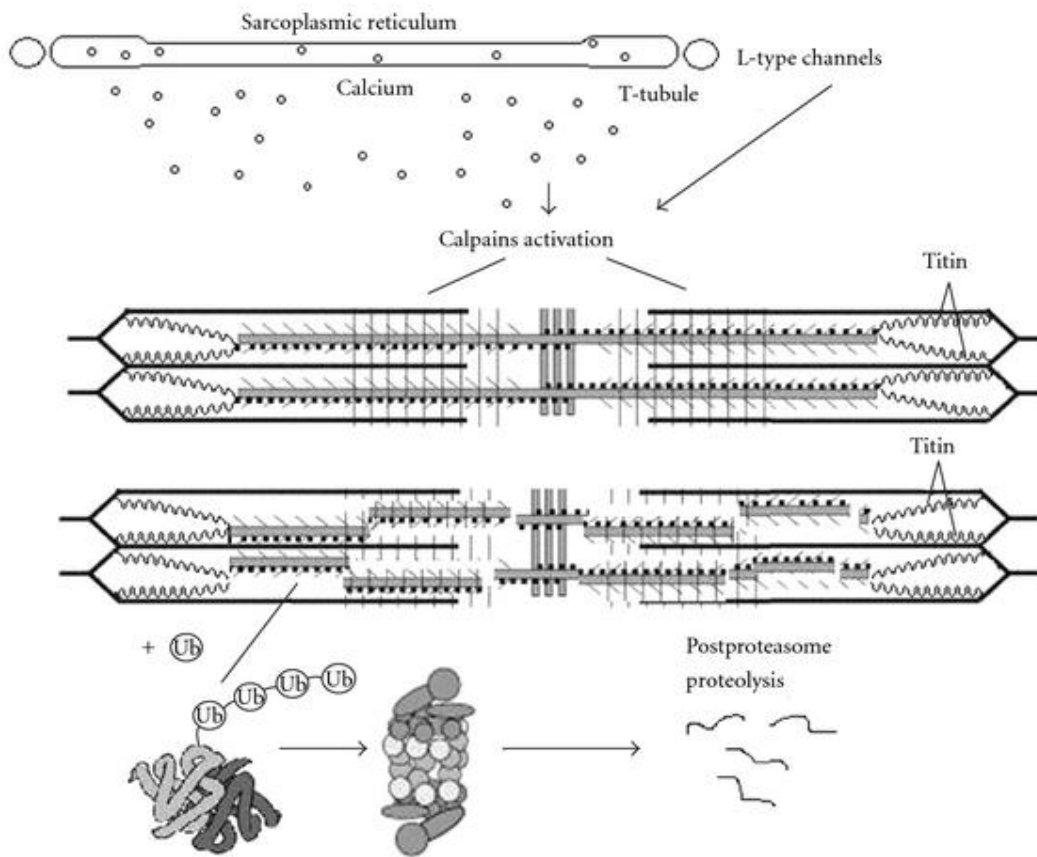
Έτσι λοιπόν, τα κανάλια νατρίου των σκελετικών μυών αδρανοποιούνται με τον TNF- α , όπου παρατηρείται είτε αλλοίωση στην έκφραση των γονιδίων των καναλιών νατρίου είτε μία μεταφραστική τροποποίηση των συγκεκριμένων καναλιών. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η διεγερσιμότητα στους σκελετικούς όσο και στον καρδιακό

μου μεταβάλλεται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ με σήψη. Οι Rich MM et al (2002) εξέτασαν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές στους νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ με σηπτικό σοκ για να προσδιορίσουν αν η απώλεια της καρδιακής διέγερσης είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους σκελετικούς μυς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πάνω από το 80% των ασθενών που μελετήθηκε είχαν μία σημαντική μείωση στο εύρος της QRS σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου, όπου δεν παρατηρήθηκε κάποια μείωση τιμών. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει εξίσου και στα περιφερικά νεύρα απώλεια της διεγερσιμότητας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ (Karen L Johnson et al, 2007).

2.5 Αύξηση έκφρασης καλπαΐνης

Η καλπαΐνη αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ένζυμα στους σκελετικούς μυς. Είναι πολύ σημαντικό λοιπόν να προσδιοριστεί αν οι διαταραχές στη μυοσίνη και στις πρωτεΐνες της μεμβράνης προκαλούνται από την αυξημένη πρωτεόλυση μέσω αυτού του ενζύμου. Η συσσώρευση και η συντήρηση της μυϊκής μάζας εξαρτάται από την ισορροπία της πρωτεϊνικής σύνθεσης και από την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών. Η υποβάθμιση της συγκέντρωσης μυϊκής μάζας συμβαίνει σε πολλές παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η καχεξία, το AIDS και οι κατακεκλιμένοι ασθενείς. Η καλπαΐνη ρυθμίζει τον κύκλο εργασιών των πρωτεϊνών στους μυς και υπάρχουν στοιχεία αυξημένων ποσοστών καλπαΐνης στους σκελετικούς μυς σε ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας (Karen L Johnson et al, 2007). Η καλπαΐνη συνεισφέρει περίπου στο 10% της μυϊκής ατροφίας. Ο ρόλος της έχει αποδειχθεί με πειράματα σε μύες που υπερεκφράζουν την καλπαστατίνη στην οποία δεν παρατηρήθηκε κάποια μείωση των μυϊκών ινών . Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα πρόσφατα στοιχεία για την μείωση έκφρασης της καλπαστατίνης (Ma XW et al,2011). Η καλπαΐνη δεν μπορεί να διασπάσει τις πρωτεΐνες σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα και να προκαλέσει την απόσυρση των πρωτεϊνών από τις μυϊκές ίνες καθιστώντας τα προσιτά στην ουβικιτίνωση. Πρόσφατα η τιτίνη βρέθηκε να δεσμεύει την καλπαΐνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να ρυθμίσει την δραστηριότητα της. Η καλπαΐνη με τη σειρά της ενεργοποιεί την έκφραση των συνιστωσών ουβικιτίνης και συστήματος πρωτεοσωμάτιου (UPS) (Laure L et al 2010, Smith IJ et al 2007, Murphy RM et al, 2006). Τόσο η καλπαΐνη όσο και το σύστημα πρωτεοσωμάτιου εργάζονται μαζί. Βέβαια, η στενή διασύνδεση του ασβεστίου που εξαρτάται από τις πρωτεάσες και το

σύστημα πρωτεοσωματίου περιπλέκει τις μελέτες της ατομικής τους συμβολής στην ανάπτυξη της ατροφίας (Kachaeva EV & Shenkman BC, 2012).



Εικόνα 2.1: Η αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτεολυτικών συστημάτων και των σκελετικών μυών στα θηλαστικά κάτω από ατροφία των μυών. Η προκαταρκτική αποδιοργάνωση των μυοϊνιδίων από τις καλπαίνες βοηθά στην υποβάθμιση των πρωτεϊνών από το σύστημα πρωτεοσωματίου. Η συσσώρευση ασβεστίου μπορεί να ενεργοποιήσει την καλπαΐνη, η οποία εντοπίζεται κοντά στην γραμμή Z(ανάμεσα από δύο γραμμές Z εκτείνεται το σαρκομέριο) (Kachaeva EV & Shenkman BC, 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η συχνότητα εμφάνισης της μυϊκής ατροφίας στο βαρέως πάσχοντα διαφέρει ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό, τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και τη χρονική στιγμή από την έναρξη της νόσου κατά την οποία έγιναν οι διαγνωστικές εξετάσεις .

Πίνακας 3.1 Συχνότητα μυϊκής ατροφίας του βαρέως πάσχοντος, κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη και τρόπος διάγνωσης της.

ΜΕΛΕΤΗ	N	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
De Jonghe B et al,2002	95	Μηχανικός αερισμός>7 μέρες	Κλινική	25%
Benarit et al, 2003	46	Πολυοργανική ανεπάρκεια(>2 όργανα)	Κλινική/ EMG	57%
Bednarik et al, 2007	61	Πολυοργανική ανεπάρκεια (>2 όργανα)	Κλινική/ EMG	57%
Garnacho-Montero J et al, 2005	64	Μηχανικός αερισμός >7 μέρες, σοβαρή σήψη	EMG	53%
Amaya Villar, 2005	26	Μηχανικός αερισμός και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας	EMG	35%
Bercker et al, 2005	45	Μηχανικός αερισμός >48 ώρες, χρήση κορτικοστεροειδών	Κλινική/ EMG	60%
Latronico et al, 2007	92	Παραμονή στη ΜΕΘ >7 μέρες	EMG	30%
Hermans et al, 2007	403	παραμονή στη ΜΕΘ >7 μέρες και μηχανικός αερισμός	EMG	50%
Nanas S et al, 2008	185	Παραμονή στη ΜΕΘ> 10 μέρες	Κλινική	24%
Hough CS et al, 2008	128	Ασθενείς που επιβίωσαν από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας	Κλινική/ EMG	34%

Σε μελέτες των van Mook et al (2002) το ποσοστό των βαρέως πασχόντων με μυϊκή απώλεια στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 70 έως 100%. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια το ποσοστό αυτών που αποκτούν απώλεια μυϊκής μάζας αγγίζει το 100%. Όσον αφορά τους ασθενείς που υποστηρίζονται μηχανικά παραπάνω από επτά μέρες η μυϊκή ατροφία συναντάται στο 80% των ασθενών. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη για τέσσερις μέρες το ποσοστό μυϊκής απώλειας μειώνεται στο 50% και τέλος σε αυτούς που υποστηρίζονται από μηχανικό αερισμό για τρεις μέρες η συχνότητα εμφάνισης μυϊκής ατροφίας είναι 33%.

Αναμφίβολα, η συχνότητα εμφάνισης της μυϊκής ατροφίας επηρεάζεται από μία πληθώρα παραγόντων ένας από τους οποίους είναι και η διάγνωση η οποία γίνεται είτε κλινικά είτε μέσω ηλεκτρομυογραφικών ευρημάτων. Η επίπτωση της απώλειας μυϊκής μάζας κυμαίνεται από περίπου 25% όταν η διάγνωση γίνεται με κλινικά κριτήρια ως και 90% όταν χρησιμοποιούνται αποκλειστικά ηλεκτρομυογραφικά κριτήρια (Nanas S et al, 2008 & De Jonghe B et al, 2002).

Παράλληλα, ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει την συχνότητα εμφάνισης της απώλειας μυϊκής μάζας είναι το είδος του υπό μελέτη πληθυσμού. Σύμφωνα με τους Hough CL et al, 2008 and Hermans et al, 2007 σημαντικές διαφορές υπάρχουν στις έρευνες ως προς τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη (για παράδειγμα συνυπάρχοντα νοσήματα) και τα κριτήρια εισαγωγής (για παράδειγμα μηχανικός αερισμός περισσότερες και παραμονή στη ΜΕΘ για περισσότερες από 7 μέρες) .

Στις περισσότερες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί μικρός αριθμός ασθενών με μυϊκή ατροφία, γεγονός που δυσκολεύει ακόμη περισσότερο την πραγματική εκτίμηση της επίπτωσης της απώλειας μυϊκής μάζας του νοσηλευόμενου ασθενή στη ΜΕΘ. Οι Nanas S et al το 2008 με την αν όχι την μεγαλύτερη μέχρι σήμερα αλλά μία από τις μεγαλύτερες μελέτες συμπεριέλαβε 185 ασθενείς με παραμονή στη ΜΕΘ μεγαλύτερη από 10 μέρες και διαπίστωσε κλινικά σημαντική αδυναμία στο 24% των βαρέων πασχόντων.

Τέλος, αναμφισβήτητος παράγοντας συχνότητας εμφάνισης της μυϊκής ατροφίας είναι η χρονική στιγμή κατά την οποία διενεργείται η κλινική εξέταση. Στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν αμιγώς κλινικά κριτήρια (Nanas S et al, 2008 & De Jonghe B et al, 2002) η διάγνωση έγινε μετά την αφύπνιση του ασθενούς. Η κλινική διάγνωση απαιτεί την συνεργασία του ασθενούς με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτό να αξιολογηθεί η εμφάνιση μυϊκής ατροφίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που δεν έχουν ανακτήσει ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μία πληθώρα φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών παραγόντων ευθύνονται για την εμφάνιση της απώλειας μυϊκής μάζας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Αντικρουόμενα ευρήματα προκύπτουν μεταξύ των ερευνών, γεγονός που θα μπορούσε να ερμηνευθεί από τα διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής, το μικρό δείγμα μελετών, τον διαφορετικό τρόπο και χρόνο διάγνωσης της μυϊκής ατροφίας αλλά και την ίδια πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια της νόσου.

4.1. Φαρμακευτικοί παράγοντες

Σύμφωνα με τους, Nanas S et al (2008), Falagas ME et al (2006) , De Jonghe B et al (2002) τα κορτικοειδή, οι αποκλειστές νευρομυϊκής σύναψης, οι αμινογλυκοσίδες καθώς και η κολιστίνη αποτελούν τους φαρμακευτικούς παράγοντες που συμβάλουν στην απώλεια μυϊκής μάζας.

-Κορτικοειδή: Τα κορτικοειδή λόγω της καταβολικής τους δράσης είναι από τους παράγοντες που έχουν διερευνηθεί ενδελεχώς στο ρόλο τους για την απώλεια μυϊκής μάζας σε βαρέως πάσχοντες. Τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι ωστόσο αντικρουόμενα. Όσα πειραματόζωα λαμβάνουν κορτικοστεροειδή αναπτύσσουν ατροφία των μυών (Rich MM et al 2003). Οι Karen L et al (2006) αναφέρουν ότι οι πρώτες μελέτες σε μοντέλα τρωκτικών αποκαλύπτουν ότι παρατηρείται στους μυς αύξηση στον αριθμό των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτοί οι μυς είναι υπερευαίσθητοι σε στεροειδή. Η βλαπτική επίδραση των κορτικοστεροειδών στην απώλεια μυϊκής μάζας σε ανθρώπους και συγκεκριμένα σε νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες των De Jonghe et al (2002). Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ακόμη και ασθενείς που δεν νοσηλεύονται στη ΜΕΘ αλλά λαμβάνουν κορτικοστεροειδή είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη ιστολογικών χαρακτηριστικών μυοπάθειας καθώς επίσης και στην ατροφία των μυών. Οι βλάβες αυτές ενισχύονται πειραματικά από την απονεύρωση των μυών. Παράλληλα, φαίνεται να μπορούν προκαλέσουν διέγερση του υποδοχέα των μυών μέσω των εξωγενών κορτικοστεροειδών. Από την άλλη πλευρά, οι Nanas et al(2008) σε μελέτες τους δεν διαπιστώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της συνολικής δόσης της διάρκειας χορήγησης κορτικοειδών με την εμφάνιση της μυϊκής ατροφίας σε βαρέως πάσχοντες. Ωστόσο το μέγεθος του δείγματος των μελετών

ήταν μικρό (2-27 ασθενείς) καθώς επίσης είχε παρατηρηθεί ασυνέπεια όσον αφορά τη δόση, τη διάρκεια χορήγησης κορτικοστεροειδών και τέλος όσον αφορά την πειραματική ομάδα, υπήρχαν διαφορές ως προς την βαρύτητα και το ιστορικό των εκάστοτε αρρώστων πριν από την εισαγωγή τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Karen L et al ,2006).

-Νευρομυϊκοί αποκλειστές: Σύμφωνα με τους Nanas et al (2008) οι αποκλειστές νευρομυϊκής σύναψης έχουν συσχετιστεί άμεσα με την απώλεια μυϊκής μάζας σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ. Πιθανότατα, ένας παθογενετικός μηχανισμός φαίνεται να είναι η πρόκληση λειτουργικής απονεύρωσης του σκελετικού μυός που θα έχει ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση αποδόμησής του. Ωστόσο ένας μεγάλος αριθμός ερευνών δεν σχετίζει την απώλεια μυϊκής μάζας με την χρήση αποκλειστών νευρομυϊκής σύναψης (Parazian L et al, 2010). Παρόλα αυτά η συγκεκριμένη διαπίστωση δεν αποκλείει την επιβλαβή επίδραση των νευρομυϊκών αποκλειστών στον οργανισμό κατά τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση του, κάτι που δεν μπορεί να συγκριθεί λόγω της έλλειψης μελετών. Μία τέτοια σύγκριση θα απαιτήσει την ευρεία χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών και μία πολύ μεγάλη μελέτη, η οποία μπορεί να είναι δύσκολη δεδομένης της αυξανόμενης ευαισθητοποίησης των δυνητικά επιβλαβών αποτελεσμάτων των νευρομυϊκών αποκλειστών στο περιφερικό νευρικό σύστημα (De Jonghe et al 2002).

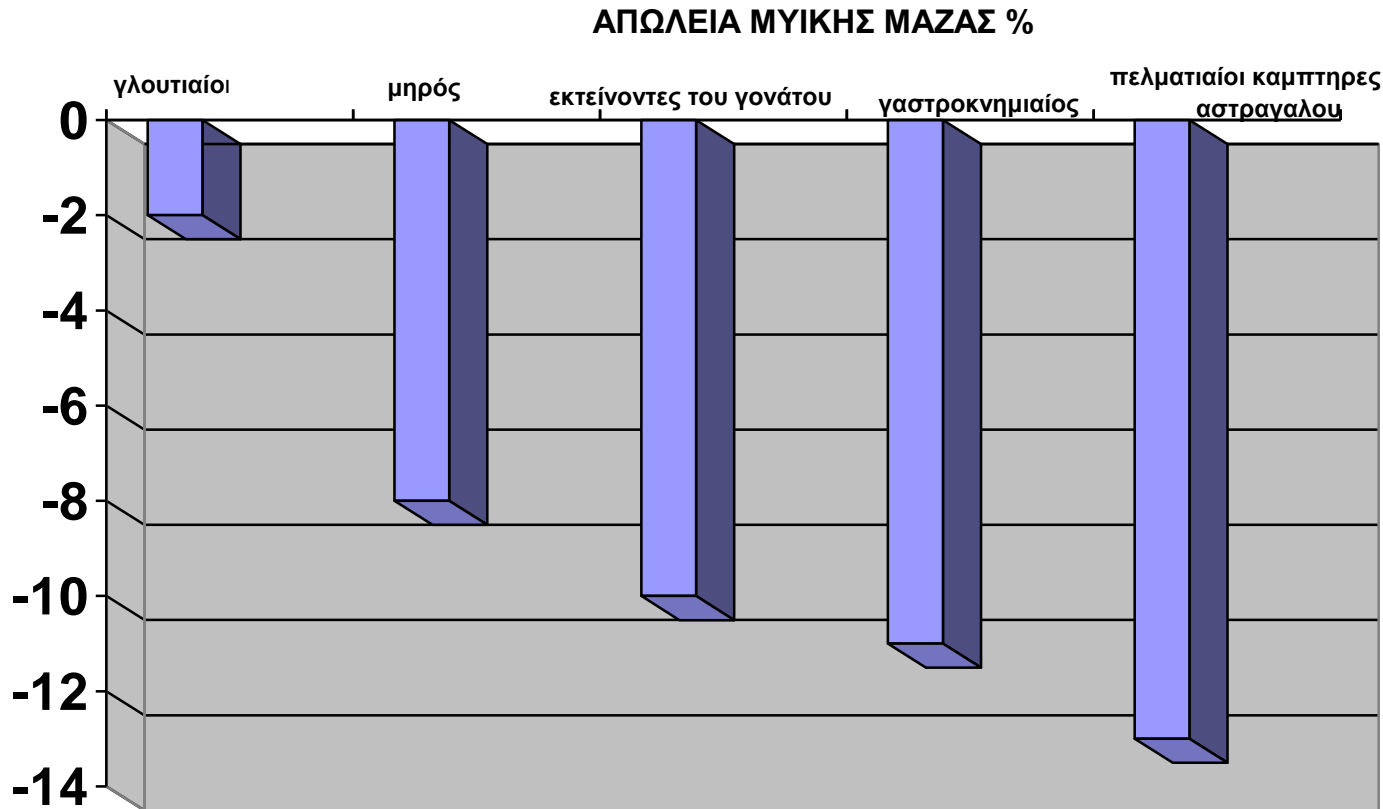
-Αμινογλυκοσίδες: Οι αμινογλυκοσίδες ως μια κατηγορία αντιβιοτικών χρησιμοποιούνται σε μεγάλο ποσοστό στη ΜΕΘ για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων. Ωστόσο σύμφωνα με μελέτες των Nanas et al (2008) βρέθηκε ότι αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μυϊκής ατροφίας σε ασθενείς της ΜΕΘ. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η τοξική δράση των αμινογλυκοσίδων τόσο στο αιθουσιαίο και στο κοχλιακό νεύρο όσο και στην ανάπτυξη απώλειας μυϊκής μάζας είναι δεδομένη. Στην έρευνα των Nanas et al (2008) τα ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί αλλά η πιθανή νευροτοξική δράση τους δεν αξιολογείται από ηλεκτροφυσιολογική παρακολούθηση. Από την άλλη πλευρά έρευνες έχουν δείξει ότι η χρήση αμινογλυκοσίδων δεν συσχετίστηκε με την απώλεια μυϊκής μάζας (Heier CR & Didonato CJ ,2009). Αυτό βέβαια μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη ανεξάρτητων κλινικών αποτελεσμάτων ή ανεπαρκούς μεγέθους δείγματος.

-Κολιστίνη: Αποτελεί αντιβιοτικό της οικογένειας των πολυμυξίνων, η χρήση του οποίου έχει γίνει γνωστή τα τελευταία χρόνια λόγω της παρουσίας ανθεκτικών βακτηρίων ευαίσθητα στην κολιστίνη. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί από τους Falagas ME et al (2006) συνδέουν τη χρήση κολικιστίνης με τοξικότητα, κυρίως νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα οι οποίες όμως είναι ήπιες και υποχωρούν μετά από έγκαιρη διακοπή των αντιβιοτικών.

- Άμεση τοξική δράση φαρμάκων και τοξινών: Σύμφωνα με μελέτες των Nanas et al (2008) & de Jonghe et al (2002) είναι πιθανόν ορισμένες ενδοτοξίνες να έχουν άμεση τοξική δράση στους μυς και τα νεύρα. Η δράση των τοξινών αυτών επιτείνεται λόγω της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και ακολούθως της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας, η οποία διαταράσσει τον αγγειακό φραγμό και επιτρέπει την είσοδο τοξινών στο διάμεσο ιστό. Πιο συγκεκριμένα, φάρμακα όπως είναι τα ινóτροπα, τα αγγειοσυσπαστικά και οι κατεχολαμίνες έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την μυϊκή απώλεια σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ (Nanas et al,2008).

4.2 Μη φαρμακευτικοί παράγοντες

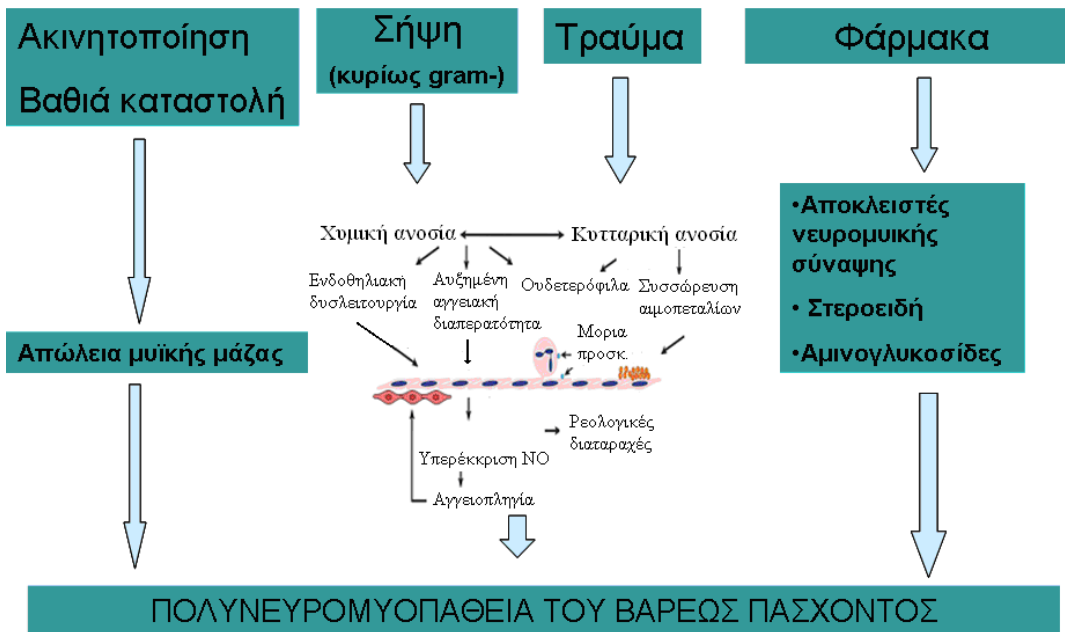
-Ακίνησία: Η φθοροποιός δράση της ακινησίας στους σκελετικούς μυς των νοσηλευόμενων ασθενών στη ΜΕΘ έχει επισημανθεί ως στοιχείο που αυξάνει τη νοσηρότητα και συμβάλλει στην εμφάνιση μυϊκής ατροφίας του βαρέως πάσχοντος (Schmutzhard E et al,2008). Ο μυϊκός ιστός είναι ένα εξαιρετικά εύπλαστο όργανο, η αποδόμηση και η αναδόμηση του οποίου βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία με τις ασκούμενες μηχανικές επιδράσεις και τις ανάγκες του οργανισμού. Η ακινητοποίηση είναι μία παθολογική κατάσταση για τον μυ, η οποία ενεργοποιεί τις καταβολικές διεργασίες των μυών (Strasser EM et al, 2007) . Η παρατεταμένη παραμονή στο κρεβάτι οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση μυϊκών πρωτεϊνών, αυξημένη απέκκριση αζώτου (αναφέροντας τον καταβολισμό των μυών) και μειωμένη μυϊκή μάζα ιδιαίτερα στα κάτω άκρα (Korfbein P et al, 2007) .



Εικόνα 4.1. Απώλεια μυϊκής μάζας (μέση τιμή και σταθερά απόκλιση όπως εκτιμήθηκε με αξονική τομογραφία μετά από 5 εβδομάδες ακινητοποίησης σε 10 εθελοντές. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η ποσοστιαία απώλεια της μυϊκής μάζας σε πέντε ομάδες μυών των κάτω άκρων. Με την βοήθεια αξονικού τομογράφου υπολογίστηκε η CSA (cross sectional area) των πέντε μυϊκών ομάδων που φαίνονται στο σχήμα πριν και μετά από πέντε εβδομάδες ακινητοποίησης (Berg HE et al,2007).

-Περιφερική αιμάτωση: Οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας ενεργοποιούν μια σειρά από κυτταρικούς και χυμικούς ανοσοποιητικούς μηχανισμούς οι οποίοι με τη σειρά τους επιφέρουν μεταβολές της μικροκυκλοφορίας. Οι μεταβολές αυτές περιλαμβάνουν την πρόκληση αγγειοπληξίας καθώς και ανατομικού και λειτουργικού shunting με την δημιουργία μικροεμβολών μέσα στα αγγεία της κυκλοφορίας. Επίσης, διάχυτη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και πρόκληση διάμεσου οιδήματος. Οι διαταραχές αυτές διαταράσσουν τόσο την παροχή θρεπτικών συστατικών όσο και οξυγόνου καθώς επίσης και την απομάκρυνση παραπροϊόντων του μεταβολισμού στους μυς και στα περιφερικά νεύρα, οδηγώντας σε λειτουργικές διαταραχές και σε δομικές βλάβες (Bolton CF, 2005).

-Σήψη: Οι περισσότερες έρευνες διαπίστωσαν υψηλή συσχέτιση μεταξύ σήψης και εμφάνιση μυϊκής απώλειας σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ (Nanas S et al 2008, De Jonghe B et al 2002). Σύμφωνα με τη μελέτη του Dhand UK (2006), ανιχνεύονται ηλεκτρομυογραφικές διαταραχές σε όλους τους ασθενείς με σηπτική καταπληξία κατά την πρώτη εβδομάδα παραμονής στη ΜΕΘ. Ωστόσο ο παθοφυσιολογικός σύνδεσμος μεταξύ της σήψης και της απώλειας μυϊκής μάζας είναι ασαφής. Σύμφωνα με τους Lanonels et al (2005) η νευρομυϊκή δυσλειτουργία εμφανίζει υψηλή συσχέτιση με τη σήψη και επιπλέον φαίνεται να σχετίζεται με την υπόταση και μείωση της ροής του αίματος με αποτέλεσμα τη μεταβολή του ενεργειακού εφοδιασμού των μυών, ιδιαίτερα στην περιφέρεια όπου παρατηρείται μειωμένη άρδευση. Αν και υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ σήψης και απώλειας μυϊκής μάζας, η σήψη δεν είναι προαπαιτούμενο για την ανάπτυξη της μυϊκής απώλειας. Ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σηπτικοί μπορούν επίσης να αναπτύξουν μυϊκή ατροφία (Karen L Johnson, et al 2007). Επιπλέον, σε μία πρόσφατη μελέτη των Nanas et al (2008), βρέθηκε ότι ειδικά η κατά Gram(-) βακτηριαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μυϊκής ατροφίας σε βαρέως πάσχοντες στη ΜΕΘ. Αυτό είναι ένα σημαντικό εύρημα που υποδεικνύει τον παθοφυσιολογικό ρόλο των Gram (-) κατά την διάρκεια της σήψης όπου πιθανόν εμπλέκονται ενδοτοξίνες. Είναι γνωστό ότι οι ενδοτοξίνες ή άλλες βακτηριακές τοξίνες διαδραματίζουν έναν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της σήψης. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων είναι πιθανότατα το κλειδί ενδογενούς μεσολάβησης που δρα σε μία ποικιλία κυττάρων και διεγείρει την παραγωγή κυττοκινών. Οι κυττοκίνες σηματοδοτούν την σύνθεση και την απελευθέρωση ολόκληρου φάσματος δευτεροβάθμιων μεσολαβητών συμπεριλαμβανομένου προσταγλανιδίων και αιμοπεταλίων. Εκτός από την απελευθέρωση μεσολαβητών οι βακτηριακές τοξίνες προκαλούν άμεση βλάβη στα κύτταρα και στους ιστούς. Με αυτό τον τρόπο αποτυγχάνεται η εξαγωγή αρκετού οξυγόνου από το αίμα. Επιπλέον, αυξάνεται η ικανότητα των κυτταροκινών ευνοώντας το πέρασμα των νευροτοξινών στα νεύρα. Έχει αποδειχθεί ότι η βαρύτητα της σήψης σχετίζεται με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων ATP, καθώς και με την παραγωγή νιτρικού οξειδίου στους σκελετικούς μυς (Nanas et al, 2008). Από έρευνες των Van Hees HW et al (2011) διαπιστώθηκε ότι το πλάσμα από ένα σηπτικό σοκ είναι ικανό να προκαλέσει απώλεια μυοσίνης και να ενεργοποιήσει βασικούς ρυθμιστές της πρωτεόλυσης στους σκελετικούς μύες.



Εικόνα 4.2. Παράγοντες που σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εμφάνιση της μυϊκής ατροφίας του βαρέως πάσχοντος. Η ακίνητοποίηση, οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας (ως συνέπεια της σήψης και του τραύματος) και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΜΕΘ (όπως οι αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης, τα στεροειδή και οι αμινογλυκάνες) αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς (Bolton et al, 2005)

-Βαρύτητα της υποκείμενης νόσου: Η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου μπορεί να εκτιμηθεί με τις κλίμακες αξιολόγησης, που αφορούν τη βαρύτητα των αρρώστων στη ΜΕΘ. Οι πιο συνήθεις φαίνεται να είναι το Apache II (Acute Physiology and Chronic health evaluation) και το SOFA (sequential Organ Failure Assessment). Οι παραπάνω κλίμακες αξιολόγησης έχουν συσχετιστεί σε αρκετές μελέτες των Nanas S et al (2008) με την εμφάνιση της μυϊκής απώλειας του βαρέως πάσχοντος (Bednarik J et al 2005 & de Jonghe B et al, 2002). Σε γενικές γραμμές, όλες οι παραπάνω αναφορές υποστηρίζουν ότι υπάρχει υψηλή θετική συσχέτιση ($p < 0,05$) μεταξύ των σκορ βαρύτητας, ανάλογα με την εκάστοτε κλίμακα που χρησιμοποιείται κάθε φορά, και τον κίνδυνο εμφάνισης μυϊκής ατροφίας. Σύμφωνα με τους Karen L Johnson et al (2007) σε μία διαχρονική μελέτη παρατήρησης όπου αξιολογήθηκαν 98 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με στόχο την εύρεση της πιθανής υψηλής θετικής συσχέτισης μεταξύ των εκάστοτε σκορ εκτίμησης της

βαρύτητας και της μυϊκής ατροφίας. Οι παραπάνω ερευνητές αναφέρουν στη μελέτη τους ότι το υψηλό Apache II σκορ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας. Ενώ αντίθετα οι Bednarik J et al (2005) σε 11 αναφορές με 61 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αναφέρουν ότι κατά την πρώτη βδομάδα νοσηλείας αυτών των αρρώστων στη ΜΕΘ, όπου η εκτίμηση του βαθμού βαρύτητας έγινε με βάση το SOFA σκορ ήταν σε θέση να διακρίνουν εκείνους που ανέπτυξαν μυϊκή ατροφία σε σχέση με τους ασθενείς όπου δεν προηγήθηκε η εκτίμηση της βαρύτητας με το αντίστοιχο SOFA σκορ.

-Φύλο και ηλικία: Ο ρόλος του φύλου στην εμφάνιση μυϊκής απώλειας σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ έχει δώσει ως τώρα αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στη μελέτη των de Jonghe et al (2002) το γυναικείο φύλο φαίνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου όσον αφορά την απώλεια μυϊκής μάζας των βαρέως πασχόντων. Η παραπάνω αναφορά στην υψηλή θετική συσχέτιση ($p < 0,05$), μεταξύ του γυναικείου φύλου και της απώλειας μυϊκής μάζας δεν υποστηρίζεται επαρκώς στο άρθρο και διαφοροποιείται από ένα σύνολο ερευνών. Έχει αποδειχτεί ότι η μυϊκή μάζα και κατά επέκταση η μυϊκή δύναμη των άνω και κάτω άκρων είναι φυσιολογικά χαμηλότερη στις γυναίκες παρά στους άντρες ενώ παράλληλα παρατηρείται μείωση της μυϊκής δύναμης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Άλλες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον παραπάνω προβληματισμό, το κατά πόσο το γυναικείο φύλο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου είναι και οι φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών (De Jonghe et al, 2002). Αντιθέτως, οι Nanas e al (2008) βρήκαν το ανδρικό φύλο ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.

Όσον αφορά την ηλικία, η λειτουργία των σκελετικών μυών μειώνεται με το πέρασμά της, ως αποτέλεσμα της οξειδωτικής βλάβης στα μιτοχόνδρια, με άμεση συνέπεια την προοδευτική απώλεια της κυτταρικής ενέργειας (Karen L Johnson et al, 2007). Ως εκ τούτου φαίνεται πιθανό ότι η προχωρημένη ηλικία κάνει τους ασθενείς πιο ευαίσθητους στην ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας. Οι Bednarik J et al (2005) and Bercker J et al (2005) σε έρευνές τους εξέτασαν κατά πόσο η προχωρημένη ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μυϊκή απώλεια και κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στη μελέτη των Bednarik J et al (2005) με 61 ασθενείς η ηλικία δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά το βαθμό συσχέτισης, μεταξύ ηλικίας και ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας. Από την άλλη πλευρά στην αναδρομική ανάλυση των Bercker et al (2005) σε 50 ασθενείς η εμφάνιση της απώλειας μυϊκής μάζας συσχετιζόταν θετικά με την

πάροδο της ηλικίας. Βέβαια για να εξετασθεί η συσχέτιση μεταξύ προχωρημένης ηλικίας και μυϊκής απώλειας, ώστε να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

-Σακχαρώδης διαβήτης: Η παρουσία υπεργλυκαιμίας στη διάρκεια της νοσηλείας των βαρέως πασχόντων στη ΜΕΘ έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση μυϊκής ατροφίας σε πολλές μελέτες (Nanas et al 2008 & de Jonghe et al 2002). Η πρώτη μελέτη που δείχνει μία πιθανή σχέση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας και της απώλειας μυϊκής μάζας διεξήχθη από τους Van de Berghe et al, 2004 μέσω μιας τυχαιοποιημένης μελέτης. Οι παραπάνω ερευνητές αναφέρουν ότι ο έλεγχος του γλυκαιμικού δείκτη με τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης, για περισσότερες από επτά μέρες σε νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης μυϊκής απώλειας 51,9% ομάδα ελέγχου έναντι 28,7% πειραματική θεραπεία. Επιπλέον, έρευνες των Bierbrauer J and Weber-S Carstens (2011) δείχνουν ότι η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκύψει από μείωση της πρόσληψης της περιφερικής γλυκόζης ή/και από την παρουσία φυσιολογικών ή αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα (περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη). Παράλληλα, μπορεί να προκύψει και από την αύξηση παραγωγής της ηπατικής γλυκόζης λόγω της επαυξημένης γλυκογονόλυσης και γλυκονογέννησης που προκύπτουν από το στρες ή/και την κεντρική (ηπατική) αντίσταση στην ινσουλίνη. Δεδομένου ότι υπάρχουν μία σειρά από παράγοντες που προκαλούν ή επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια παρατεταμένης παραμονής των βαρέων πασχόντων στη ΜΕΘ μια πολυπαραγοντική αιτιολογία φαίνεται να είναι πιθανή. Ακόμη, ζωικά μοντέλα της σήψης υποδηλώνουν μία μείωση της αναβολικής δραστηριότητας της ινσουλίνης στον σκελετικό μυ. Παράλληλα μία πρόσφατη αναδρομική ανάλυση έδειξε τη σύνδεση μεταξύ υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και τη σταδιακή ανάπτυξη παραλυτικών φαινομένων σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (Bercker S et al, 2005). Η επίμονη υπεργλυκαιμία έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη οι οποίοι δεν νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Οι Nanas S et al, 2008 υποστηρίζουν ότι αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που φαίνεται να εμπλέκονται σε αλλοιώσεις που αφορούν νευρωνικές βλάβες, έχουν διευκρινιστεί, αυτό που μένει να αποδειχτεί είναι σε ποιο βαθμό αυτοί οι μηχανισμοί εμπλέκονται στην ανάπτυξη μυϊκής απώλειας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ.

-Υποαλβουμιναιμία: Σε παραγοντικές αναλύσεις υποστηρίζεται ότι η παρουσία υποαλβουμιναιμίας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μυϊκής απώλειας. Ωστόσο η παραγοντική μελέτη των Nanas S et al (2008) έδειξε ότι η υποαλβουμιναιμία δεν

παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Το ποσοστό της αλβουμίνης αποτελεί δείκτη της θρέψης του ασθενούς . Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα της αλβουμίνης στον οργανισμό, τόσο ασθενέστερο είναι το θρεπτικό ισοζύγιο του αρρώστου. Επίσης, η παρατεταμένη διάρκεια υποαλβουμιναιμίας αποτελεί ένδειξη ότι η θρέψη δεν είναι επαρκής και συνδέεται με την ενεργοποίηση καταβολικών διεργασιών . Καθώς ο μυς αποτελεί βασική αποθήκη αμινοξέων κατέχει κεντρικό ρόλο σε αυτή την καταβολική διαδικασία. Η υπόθεση ότι η υποαλβουμιναιμία σχετίζεται με την εμφάνιση μυϊκής απώλειας του βαρέως πάσχοντος είναι αληθοφανής. Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί ο ρόλος της.

-Παρεντερική θρέψη: Ο ρόλος της παρεντερικής διατροφής είναι αμφιλεγόμενος. Σύμφωνα με τους Nanas S et al (2008) η διατροφή μπορεί να επιφέρει αλλαγές που αφορούν τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης αντίστοιχα, με αποτέλεσμα την επιβλαβή επίδραση που φαίνεται να παρατηρείται στα περιφερικά νεύρα. Ωστόσο κάτι τέτοιο ακόμη δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.

-Παρουσία φλεγμονής: Αντικρουόμενα αποτελέσματα προκύπτουν όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ παρουσίας φλεγμονής και απώλειας μυϊκής μάζας σε βαρέως πάσχοντες στη ΜΕΘ. Σύμφωνα με έρευνες του Chris Winkelman (2010) η ύπαρξη φλεγμονής είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μυϊκή ατροφία σε νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ. Ο ρόλος της IL-6 και των άλλων κυττοκινών στην δυσλειτουργία των μυών δεν είναι ακόμη σαφής. Σε υγιείς ενήλικες μπορεί να προκαλούν προβλήματα στους μυς μετά από έντονη άσκηση (Nielsen S et al, 2008). Ωστόσο η IL-6 συνδέεται επίσης με την πρωτεόλυση και την απώλεια μυοσίνης (Truong et al, 2009) . Μεταξύ των ασθενών με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις η IL-6 συνδέεται με δυσλειτουργία καθώς επίσης και με την απώλεια μυϊκής μάζας. Από την άλλη πλευρά βέβαια οι Levnit JE (2008) and Kellum JA (2007) υποστηρίζουν ότι σε νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ η IL-6 μπορεί να είναι άσχετη με την βαρύτητα της νόσου.

-Πολυοργανική ανεπάρκεια: Οι De Jonghe et al (2002) σε μία μελέτη με 95 ασθενείς βαρέως πάσχοντες, διαπίστωσαν υψηλή θετική συσχέτιση ($p < 0,05$) μεταξύ της παρατεταμένης νοσηλείας και της ταυτόχρονης ανεπάρκειας με δύο ή περισσότερων οργανικών συστημάτων. Η σύνδεση μεταξύ μυϊκής ατροφίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας δημιουργεί ερωτήματα ως προς το κατά πόσον η απώλεια μυϊκής μάζας αποτελεί μέρος μίας κρίσιμης ασθένειας ή αντιπροσωπεύει κάποιο άλλο πρόβλημα του συστήματος σε ένα σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας (Karen L Johnson et al, 2007).

-Υποσιτισμός: Ένας αδιαμφισβήτητος παράγοντας απώλειας μυϊκής μάζας είναι ο υποσιτισμός πρωτεϊνικής ενέργειας που βιώνουν οι βαρέως πάσχοντες της ΜΕΘ. Οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς λαμβάνουν λιγότερο από το 60% της συνολικής θερμιδικής κάλυψης των αναγκών τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς των ΜΕΘ να είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς και να επιδεικνύουν έναν αδικαιολόγητο υποσιτισμό. Ο πρωτεϊνικός υποσιτισμός σε συνδυασμό με τις πιέσεις του αυξημένου μεταβολισμού οδηγεί σε σημαντική απώλεια πρωτεϊνών μέσω των αμινοξέων που προέρχονται κυρίως από τους μύς (Hise ME et al, 2007 & Needham DM et al, 2007).

-Συνδυασμός παραγόντων: Η έρευνα των Karen L Johnson et al (2007) δεν εντόπισε κάποιο παράγοντα κινδύνου ως αυτούσια αιτία για την ανάπτυξη μυϊκής απώλειας. Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες μπορεί να δρουν συνεργικά στην ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας. Κλινικές και πειραματικές παρατηρήσεις των παραπάνω ερευνών δείχνουν ότι η απονεύρωση του μυός (είτε φαρμακολογικά είτε ανοσολογικά) και η ακινησία καθιστούν τους μύς ευαίσθητους στις επιδράσεις της μυοπάθειας από τα φάρμακα (κορτικοστεροειδή, αμινογλυκοσίδες, παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού) και τις τοξίνες (κυτοκίνες που συνδέονται με την σήψη και τις κυτταροτοξικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας).

-Υπεροσμωτικότητα: Η υπεροσμωτικότητα συσχετίζεται με την βαρύτητα της ασθένειας και έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μυϊκής ατροφίας (Garnacho - Montero G et al 2002). Στη μελέτη των De Jonghe B et al (2009) η υπεροσμωτικότητα κατά τις πρώτες μέρες μετά την εισαγωγή των βαρέως πασχόντων στη ΜΕΘ έχει σημαντική σχέση με την αποδεδειγμένη ηλεκτροφυσιολογική μυϊκή παθολογία. Είναι πιθανόν αυτή η υπεροσμωτική κατάσταση να οδηγήσει σε οσμωτική πίεση που προκαλείται από τη μείωση της κυτταρικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε ασθενείς της ΜΕΘ. Σύμφωνα με τους Weber-Carstens S η οσμωτικότητα του πλάσματος είναι πιθανόν να σχετίζεται με φλεγμονή. Τα στοιχεία αυτά είναι σε συμφωνία με αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών όπου η συστηματική φλεγμονή και η σήψη αποτελούν παράγοντες ανάπτυξης μυϊκής ατροφίας (Weber-Carstens S et al, 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Η κλινική σημασία της μυϊκής ατροφίας περιλαμβάνει τη δυσκολία απογαλακτισμού του ασθενή από τον αναπνευστήρα (De Jonghe B et al (2002) & Garnacho – Montero J (2005) καθώς και την έγκαιρη διάγνωση της απώλειας μυϊκής μάζας η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την ποιότητα ζωής του βαρέως πάσχοντα στη ΜΕΘ (Alex D Truong et al, 2009).

5.1 Δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα

Η απώλεια μυϊκής μάζας αποτελεί ένα συχνό αίτιο δυσκολίας απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα. Στην μελέτη των Garnacho – Montero et al (2005) τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διάρκεια του μηχανικού αερισμού όσο και η διάρκεια απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα είναι μεγαλύτερες σε ασθενείς με μυϊκή ατροφία συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη αυτή η διάρκεια απογαλακτισμού σε ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας ήταν κατά μέσο όρο 15 ημέρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου με μέση τιμή τις 2 ημέρες. Στη συγκεκριμένη έρευνα το ποσοστό επαναδιασωλήνωσης ήταν της τάξης του 41,2% στους ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας ενώ στην ομάδα ελέγχου το ποσοστό άγγιζε το 13,8%.

Άμεση συνέπεια της δυσκολίας του απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα είναι η αύξηση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο (Garnacho- Montero J et al ,2005 & De Jonghe B et al ,2002). Στην μελέτη των De Jonghe B et al (2002) οι ασθενείς με μυϊκή ατροφία είχαν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Από την έρευνα αυτή προέκυψε ότι η παράταση του μηχανικού αερισμού, η δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα και ακολούθως η περαιτέρω νοσηλεία εκθέτουν τον ασθενή σε κινδύνους με αποτέλεσμα την ποιότητα ζωής των βαρέων πασχόντων στη ΜΕΘ και την οικονομική επιβάρυνση του συστήματος υγείας.

5.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της απώλειας μυϊκής μάζας στους νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ σύμφωνα με τους Alex D Truong et al, 2009 περιλαμβάνει τα εξής :

- Κλινική διάγνωση μυϊκής ατροφίας
- Ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα
- Βιοψία μυός
- Κρεατινοφωσφοκινάση ορού

Το πρώτο βήμα για τη διάγνωση της μυϊκής ατροφίας γίνεται με την παρατήρηση της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Στις ομάδες υψηλού κινδύνου συγκαταλέγονται συνήθως άντρες άνω των 50 με αναπνευστική ανεπάρκεια ή σήψη και διάρκεια νοσηλείας για περισσότερες από 5 ημέρες. Πρώιμος δείκτης ανάπτυξης μυϊκής ατροφίας αποτελεί η δυσκολία των ασθενών να απογαλακτιστούν από τον αναπνευστήρα. Ασθενείς με μηχανική υποστήριξη (4-180) μέρες αποκτούν μειωμένη ενεργητική κίνηση των άκρων και χαλαρή παθητική κίνηση που προχωρεί από μέτρια ως σοβαρή συμμετρική πάρεση (Sandra L Care et al, 2002). Χαλαρή πάρεση είναι μία διαταραχή του κινητικού νευρώνα κατά την οποία οι μύες έχουν μικρή ή απουσία τόνου (Karen L Johnson et al ,2007) και συνοδεύονται από ελάττωση ή απώλεια αντανακλαστικών (πλήρης απώλεια τενόντιων αντανακλαστικών). Η κλινική εξέταση αφορά την πλήρη νευρολογική αξιολόγηση σε κλινικό, εργαστηριακό και ιστοπαθολογικό επίπεδο. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος που συνοδεύει την κλινική εκτίμηση αφορά την περαιτέρω διερεύνηση και αξιολόγηση της κλινικής εικόνας (Alex D Truong et al, 2009).

Η κλινική διάγνωση περιλαμβάνει τον κλινικό έλεγχο της μυϊκής ισχύος με την κλίμακα MRC (Medical Research Council) για την μυϊκή ισχύ, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς σε πολλές ερευνητικές μελέτες (Bednarik J et al 2005 , Benarit J et al 2003 ,De Jonghe B et al 2002). Το σκορ MRC αξιολογεί 3 ομάδες μυών σε καθένα από τα άνω και κάτω άκρα. Η βαθμολογία σε κάθε ομάδα μυών κυμαίνεται από 0 όπου δείχνει έλλειψη οποιασδήποτε κινητικότητας έως 5 για τη φυσιολογική μυϊκή δύναμη. Η συνολική βαθμολογία μπορεί να κυμαίνεται από 0 ως 60 και ένα σκορ MRC μικρότερο από 48 υποδεικνύει απώλεια μυϊκής μάζας (De Jonghe B et al, 2002).

Όσον αφορά τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες EPS (Electrophysiologic studies), αυτές θα πρέπει να γίνονται σε κάθε ασθενή με δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα και σε εκείνους που έχουν αποκτήσει αδυναμία κατά τη διάρκεια της κρίσιμης ασθένειας ή μετά την ανάκτηση της (Pandit L et al, 2006). Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες καταγράφουν και μετρούν τα δυναμικά ενέργειας των αισθητήριων νεύρων Sensory Nerve Action Potentials (SNAPs) σε επιλεγμένα περιφερικά νεύρα καθώς επίσης και τις σύνθετες δραστηριότητες δράσης των μυών Compound Muscle Action Potentials (CMAPs) σε επιλεγμένους περιφερικούς μυς ως απάντηση στα ηλεκτρικά ερεθίσματα.

Για μετρήσεις SNAPs τοποθετούνται τα ενεργά ηλεκτρόδια πάνω από το τμήμα του δέρματος που νευρώνεται ο αντίστοιχος προς μελέτη μυς και καταγράφεται το αισθητικό δυναμικό ενέργειας μετά την ηλεκτρική διέγερση του νεύρου. Από την άλλη πλευρά, οι μετρήσεις CMAP γίνονται μέσω ενός ηλεκτροδίου που τοποθετείται πάνω από την κοιλία ενός μύος που νευρώνεται από το νεύρο και ενός ηλεκτροδίου αναφοράς που τοποθετείται στον αντίστοιχο τένοντα. Το νεύρο διεγείρεται σε προκαθορισμένη απόσταση και η προκύπτουσα CMAP καταγράφεται. Οι καταγεγραμμένες SNAPs και CMAPs μετρώνται ως προς το πλάτος, το εύρος, τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, την ταχύτητα αγωγιμότητας του νεύρου και το λανθάνων χρόνο (Karen L Johnson et al, 2006).

Αναμφίβολα, το επιστημονικό προσωπικό συναντά δυσκολίες στην ανίχνευση και την ερμηνεία των ηλεκτρομυογραφικών ευρημάτων στους βαρέως πάσχοντες της ΜΕΘ. Πιθανότατα αυτό συμβαίνει λόγω ύπαρξης κάποιου οιδήματος με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η μέτρηση και η καταγραφή της SNAP και της CMAP. Το οίδημα με τη σειρά του αυξάνει την απόσταση μεταξύ του νεύρου και της επιφάνειας που έχει τοποθετηθεί το ηλεκτρόδιο για καταγραφή με αποτέλεσμα να υπάρχει κάποια απώλεια εύρους. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές απαιτούν κάποιο βαθμό εκούσιας σύσπασης των μυών, που μπορεί να μην είναι δυνατή στους ασθενείς. Παράλληλα, τα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν στο περιβάλλον της ΜΕΘ αφού το συνεχές monitoring των αρρώστων επηρεάζει, και πολλές φορές μπορεί να αλλοιώσει τις καταγραφές του ηλεκτρομυογραφήματος (Karen L Jonson et al, 2006).

Πέρα από τις μετρήσεις SNAPs και CMAPs το ηλεκτρομυογράφημα με βελόνα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως τρόπος διάγνωσης της απώλειας μυϊκής μάζας. Στο συγκεκριμένο τύπο ηλεκτρομυογραφήματος η βελόνα-ηλεκτρόδιο εισάγεται απευθείας στον μυ. Η ηλεκτρική δραστηριότητα του μύος παρατηρείται κατά την ηρεμία καθώς και όταν ο ασθενής εκουσίως συστέλλει τον μυ. Τα ευρήματα που αφορούν τη μέθοδο αυτή σε σχέση με τη μυϊκή ατροφία περιλαμβάνουν αυθόρμητη ρυθμική απόρριψη των μυϊκών ινών, που ονομάζεται δυναμική μαρμαρυγή ενώ παράλληλα καταγράφονται θετικά οξυκόρυφα κύματα. Η δυναμική μαρμαρυγή όπως επίσης και τα θετικά αιχμηρά κύματα προκύπτουν από την αυθόρμητη δραστηριότητα εντός των μυϊκών ινών και επέρχονται όταν υπάρχει αποσύνδεση μεταξύ του νεύρου και του μυ που νευρώνεται (Bercker S et al, 2005).

Πέρα από τα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα ως διαγνωστικό μέσο αξιοσημείωτη είναι και η βιοψία μύος, η οποία αποτελεί και αυτή με τη σειρά της μια διαγνωστική μέθοδο επιλογής για την ανίχνευση δομικών ανωμαλιών των περιφερικών νεύρων. Η βιοψία

λαμβάνεται με τοπική αναισθησία από τον έξω πλατύ μηριαίο μυ (Karen L Johnson et al, 2007). Τα αποτελέσματα της βιοψίας σε κατάσταση μυϊκής ατροφίας δείχνουν συνήθως εικόνα διάχυτης μυοπάθειας με νεκρωτικές περιοχές. Παρατηρείται επίσης απώλεια των μυϊκών ινών τύπου II και απώλεια ινιδίων μυοσίνης (Bolton CF, 2005 & De Jonghe B et al 2002) . Επιπλέον, σε σοβαρές περιπτώσεις παρατηρούνται έντονες νεκρωτικές περιοχές.

Τέλος, από έρευνες των De Jonghe B et al (2002) παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του ορού της κρεατινοφωσφοκινάσης είναι φυσιολογικά σε ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας. Πιθανόν, αυτό συμβαίνει διότι η μυϊκή ατροφία έχει μία σταδιακή έναρξη και δεν αποτελεί μία διαδικασία νέκρωσης (Karen L Johnson et al, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Η ακινητοποίηση έχει βλαπτική επίδραση στους σκελετικούς μυς, συμβάλλοντας στην μυϊκή ατροφία των νοσηλευόμενων ασθενών της ΜΕΘ . Θεραπευτικό μέσο αποτελεί η άμεση κινητοποίηση των ασθενών (Bailey P et al, 2007) και η χρήση ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού (Μπούχλα Α και συν, 2009). Για την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας, επίσης, συστήνεται η αποφυγή των αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου (Nanas S et al,2008 & De Jonghe B et al, 2002).

6.1 Πρόληψη παραγόντων κινδύνου

Επί του παρόντος υπάρχουν λίγες επιλογές για την πρόληψη ή και τη θεραπεία της απώλειας μυϊκής μάζας των βαρέως πασχόντων ασθενών (Hermans Z et al 2009, Hough et al 2007 , Stevens RD et al 2007). Όπως έχει προαναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, τόσο οι φαρμακευτικοί (Nanas S et al 2008, Falagas ME et al 2006 ,De Jonghe B et al 2002) όσο και οι μη φαρμακευτικοί παράγοντες (Chris Winkelman 2010, Holtfreter B et al 2008, Nanas S et al 2008, Schmutzhard E et al 2008 , Karen et al 2006, Bolton CF et al 2005, De Jonghe B et al 2002) ενοχοποιούνται για την εμφάνιση μυϊκής ατροφίας στους νοσηλευόμενους ασθενείς της μονάδας. Πιο συγκεκριμένα, σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ερευνητικές μελέτες της εντατικής ινσουλινοθεραπείας στη ΜΕΘ, αναφέρεται ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες που υποδηλώνουν μυϊκή ατροφία είναι λιγότερο συχνές σε ασθενείς με πρωτόκολλο ρύθμισης του γλυκαιμικού δείκτη (Hermans Z et al,2007 & Berghe G Van den,2005) . Μέχρι πρότινος υπήρχαν διαμάχες για τους κινδύνους και τα οφέλη από τον αυστηρό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος στους ασθενείς. Επιπλέον, κατά τους Alex D Truong et al (2009) μία αιτιώδης σχέση ανάμεσα στη χρήση ορισμένων φαρμάκων και στα αυξημένα ποσοστά νευρομυϊκών ανωμαλιών δεν έχει καθοριστεί επαρκώς. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν συσχετίσει την αποφυγή κορτικοστεροειδών ή νευρομυϊκών αποκλειστών με την εξάλειψη των νευρομυϊκών διαταραχών.

6.2 Πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών

Μία πιθανή θεραπευτική επιλογή για την μείωση της απώλειας μυϊκής μάζας σε βαρέως πάσχοντες της ΜΕΘ είναι η πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών η οποία έχει αποτελέσει και πεδίο συστηματικής μελέτης από πολλούς ερευνητές. Η παραμονή στο

κρεβάτι και η ακινητοποίηση όταν παραταθούν για περισσότερες από μερικές ώρες είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν θεμελιώδεις πτυχές στη δομή, τη λειτουργία και την βιολογία των μυών. Σε προκλινικά μοντέλα η μηχανική εκφόρτωση των μυών οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, ανισορροπίες στη σύνθεση των πρωτεϊνών και θάνατο των κυττάρων ενώ παράλληλα, φαίνεται να επιδεινώνεται από τη συστηματική φλεγμονή, τη μόλυνση, την υπερκορτιζολαιμία και τον υποσιτισμό. Τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς βαρέως πασχόντων, η παραμονή στο κρεβάτι συνδέεται με ταχεία απώλεια της μυϊκής μάζας και της μέγιστης δύναμης αντίστοιχα (Alex D Truong et al, 2009).

Σύμφωνα με την European Society of ICU Task force of Physiotherapy (Gosselink R et al, 2008) η κινητοποίηση των ασθενών πρέπει να αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους στόχους των φυσικοθεραπευτών. Αποτελεί αναμφισβήτητα γεγονός ότι η κινητοποίηση συμβάλλει στην αφύπνιση του ασθενούς, στην πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας, μυϊκής ατροφίας όπως και αδυναμίας των αντίστοιχων μυϊκών ομάδων, στην αντιμετώπιση των ελκών εκ πίεσεως, στη διευκόλυνση της αγγειακής κυκλοφορίας, στην αντιμετώπιση της συστηματικής φλεγμονής και τέλος φαίνεται να επιταχύνει την αποδέσμευση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα (Gosselink R et al, 2008).

Μία μελέτη των Bailey P και των συνεργατών του(2007) υποστηρίζει ότι η κινητοποίηση είναι ασφαλής και εφικτή με πολύ μικρό ποσοστό κάτω του 1% να έχει παρουσιάσει μεταβολή του αριθμού της αρτηριακής πίεσης, μεγάλου βαθμού αποκορεσμό ή ακόμη και μετακίνηση του σωλήνα σίτισης. Η μελέτη αυτή αποτελείται από 103 ασθενείς και περιλαμβάνει συνολικά τρεις ασκήσεις οι οποίες είναι το κάθισμα του βαρέως πάσχοντα στην άκρη του κρεβατιού, το κάθισμα στην καρέκλα και η βάδιση. Στα αποτελέσματα της έρευνας συμπεριλαμβάνονται έξι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σχετίζονται με αφαίρεση του σωλήνα, συστολική αρτηριακή πίεση >200mmHg, συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg, αποκορεσμό οξυγόνου <80% και αποσωλήνωση. Επίσης, οι Stiller K et al (2004) διεξήγαγαν μία έρευνα η οποία αποτελούνταν από 31 ασθενείς. Οι συμμετέχοντες έλαβαν συνολικά 69 θεραπείες κινητοποίησης με άμεσο αποτέλεσμα την αλλαγή της κλινικής κατάστασης σε 3 ασθενείς (4%). Και τα 3 γεγονότα συσχετίζονταν με αύξηση του συμπληρωματικού οξυγόνου η οποία οφείλεται στην παροδική μείωση του κορεσμού του. Υπάρχουν λοιπόν πολλές οδηγίες όσον αφορά τη φυσική θεραπεία των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση οι οποίες βασίζονται σε γνώμες εμπειρογνομώνων, στην εμπειρία και στις υπάρχουσες μελέτες (Korupolu E et al (2009), Gosselink R et al (2008), Hopkins RO et al (2007), Stiller K (2007).

Σύμφωνα με έρευνες των Gomez-Cabrera MC et al το 2008 αξιοσημείωτη είναι η συμβολή της κινητοποίησης στη μείωση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής. Κατά τη διάρκεια μέτριας ως έντονης άσκησης (60% ως 75% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου) στους σκελετικούς μυς, οι μικρές αυξήσεις που παρατηρούνται κατά την ενεργοποίηση της κυτταρικής σηματοδότησης είναι υπεύθυνες για την αυξημένη προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες. Η προστασία αυτή συμβαίνει λόγω της αύξησης παραγωγής των αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου που θεωρείται από τα κύρια οξειδωτικά ένζυμα των μιτοχονδρίων, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η γ-γλουταμυλοστεΐνη. Επιπλέον, η μέτρια άσκηση οδηγεί σε μία στροφή προς την αυξημένη παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών σύμφωνα με τους Patersen AM et al (2005). Συνήθως η Interleukin-6 (IL-6) (η οποία έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες) είναι η πρώτη κυτταροκίνη που μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της άσκησης μέχρι και 100 φορές περισσότερο συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς που παρατηρούνται πριν από την άσκηση. Βέβαια μετά τη διακοπή της άσκησης υπάρχει μία σταδιακή μείωση της IL-6 (Febbraio MA et al,2002). Στο σύνολο τους, η μείωση της οξειδωσης όπως επίσης και η αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών κατά τη διάρκεια μέτριας άσκησης μπορεί να διαδραματίσει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της μυϊκής μάζας και στην προστασία των βαρέως πασχόντων.

Οι τεχνικές κινητοποίησης πρέπει να είναι ανάλογες με τις δυνατότητες του ασθενή αλλά και με το επίπεδο συνεργασίας του. Η ορθή επιλογή της τεχνικής προϋποθέτει μία λεπτομερή αξιολόγηση των επιστημόνων υγείας η οποία περιλαμβάνει τη λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς και την αξιολόγηση των παρακάτω παραμέτρων : καρδιακής εφεδρείας, αναπνευστικής εφεδρείας και παραγόντων που αφορούν τη γενικότερη εικόνα του ασθενούς (Truong AD et al,2009).

Η αερόβια άσκηση αποτελεί μέρος ενός προγράμματος που μειώνει την μυϊκή αδυναμία, αυξάνει το χρόνο παραμονής εκτός αναπνευστήρα και βελτιώνει τη λειτουργικότητα των ασθενών που έχουν μείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα υπό μηχανικό αερισμό. Οι Burtin et al (2009) εφάρμοσαν ένα πρόγραμμα εικοσάλεπτης άσκησης την ημέρα για πέντε φορές την βδομάδα όπου τα αποτελέσματα της άσκησης έδειξαν αύξηση της λειτουργικής ικανότητας παραγωγής έργου, της δύναμης, της παραγωγής έργου του τετρακέφαλου και βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς γενικότερα. Επιπλέον, όπως υποστηρίζουν οι ίδιοι ερευνητές, η συχνή επανάληψη ασκήσεων χαμηλής έντασης φαίνεται να επηρεάζει θετικά τη μυϊκή μάζα, την ικανότητα

παραγωγής έργου ενώ παράλληλα συμβάλει και στην αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών ενζύμων.

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να κινηθούν εκούσια η παθητική κινητοποίηση συμβάλλει στην αποφυγή απώλειας μυϊκής μάζας. Παράλληλα, αξιοσημείωτη είναι και η συμβολή της στην αποφυγή παραμορφώσεων, ελκών υπό πίεση καθώς επίσης και στη βελτίωση του πνευμονικού αερισμού. Με την ορθή εφαρμογή της πρώιμης κινητοποίησης (σωστή αξιολόγηση ασθενών) φαίνεται να είναι πιθανή η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, ο περιορισμός της μυϊκής ατροφίας και κατά επέκταση η βελτίωση του επιπέδου συνείδησης.

6.3 Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός

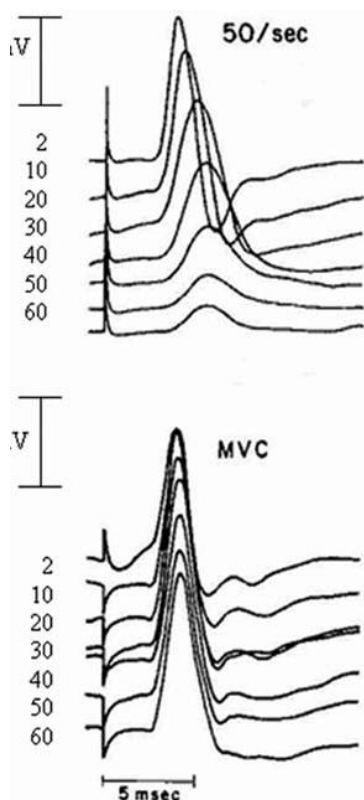
Οι βαρέως πάσχοντες κατά την διάρκεια νοσηλείας τους στην ΜΕΘ αντιμετωπίζουν προβλήματα όπως είναι η απώλεια μυϊκής μάζας και η μυϊκή ατροφία. Ένα από τα σημαντικότερα μέτρα για την πρόληψη των προβλημάτων αυτών αποτελεί η χρήση του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού (HNME). Ο HNME μέσω της εφαρμογής ηλεκτρικού ρεύματος έχει ως στόχο να προκαλέσει συσπάσεις στους μυς όπως επίσης και να ενεργοποιήσει τους σκελετικούς μυς. Έτσι, μπορεί να επιτευχτεί άσκηση των μυών χωρίς την παρουσία εκούσιας κίνησης των μελών του σώματος (Μπούχλα Α και συν, 2009).

Σύμφωνα με τους παραπάνω, όταν ο μυς διεγείρεται με κάποιο τεχνητά μέσο, όπως με τον HNME, παρατηρείται μία διαφορετική ενεργοποίηση των μυϊκών μονάδων συγκριτικά με τη φυσιολογική εκούσια ενεργοποίηση. Ενώ τα ηλεκτρόδια είναι τοποθετημένα διαδερμικά πάνω από την επιφάνεια του μυός, η ενεργοποίηση του μυός δεν οφείλεται στην άμεση διέγερση των μυϊκών ινών αλλά στη διέγερση των ενδομυϊκών κλάδων του νεύρου (με την προϋπόθεση βέβαια ότι η νευρική οδός είναι ανέπαφη). Κατά τον Robinson A (2008) οι σημαντικότεροι παράγοντες από τους οποίους επηρεάζεται η δύναμη της μυϊκής συστολής είναι :ο αριθμός των μυϊκών ινών που χρησιμοποιούνται και ο οποίος εξαρτάται από τη διάρκεια του ερεθίσματος, την ένταση καθώς επίσης και από τη συχνότητα διέγερσης του περιφερικού νεύρου. Η ελάχιστη ένταση ηλεκτρικού ρεύματος, η οποία είναι ικανή να προκαλέσει μυϊκή συστολή ονομάζεται ρεόβαση. Ρεύματα πιο μικρής έντασης δεν είναι ικανά να προκαλέσουν μυϊκή συστολή. Με τον όρο χροναξία ορίζεται η διάρκεια της ηλεκτρικής ώσης που χρειάζεται για τον ερεθισμό του μυός σε ένταση διπλάσια αυτής της οδού ερεθισμού της ίνας ή ρεόβασης (Robinson A, 2008).

Κατά την αρχή της διέγερσης οι μονάδες κινητοποιούνται διαδοχικά ακολουθώντας μία σειρά από τις πιο μικρές και αργές κινητικές μονάδες προς τις πιο μεγάλες και

γρηγορότερες. Όταν εφαρμόζεται ο ΗΝΜΕ αναστρέφεται το μέγεθος διέγερσης των κινητικών μονάδων. Πρωτίστως επιστρατεύονται οι μεγαλύτερες, ταχύτερες μυϊκές ίνες και ακολούθως οι αργές και μικρότερες. Ο παραπάνω τρόπος διέγερσης βασίζεται σε δύο αξιοσημείωτες παρατηρήσεις :α) οι άξονες των μεγαλύτερων κινητικών νευρώνων έχουν μικρότερη αντίσταση στο ηλεκτρικό ρεύμα και άγουν τα δυναμικά ενέργειας με ταχύτερους ρυθμούς από τους άξονες των μικρότερων κινητικών νευρώνων και β) ο μυϊκός κάματος εξέρχεται με μεγαλύτερη ταχύτητα κατά τη διάρκεια του ΗΝΜΕ συγκριτικά με την εκούσια συστολή ίδιας δύναμης (Μπούχλα Α , 2009). Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ο ΗΝΜΕ μπορεί να επιτύχει ενεργοποίηση στις μεγάλες κινητικές μονάδες, οι οποίες δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν κατά την εκούσια σύσπαση. Κατά τη διαδικασία της επιστράτευσης των μυϊκών ινών κατά τη διάρκεια του ΗΝΜΕ in vivo φαίνεται να ενεργοποιούνται ταυτόχρονα τόσο οι ταχείες όσο και οι βραδείες μυϊκές ίνες ανάλογα με την σχετική περιεκτικότητά τους στα σημεία του ερεθισμού (Gregory CM & Bicket CS, 2005).

Όσον αφορά τον μυϊκό μεταβολισμό κατά την εφαρμογή ΗΝΜΕ, φαίνεται να υπάρχει αύξηση στην ένταση του σε αντίθεση με την εκούσια μυϊκή σύσπαση της ίδιας δύναμης (Vanderthommen M et al, 2003). Αυτό συμβαίνει λόγω της μεγαλύτερης διέγερσης των τύπου II αναερόβιων μυϊκών ινών συγκριτικά με την εκούσια μυϊκή δύναμη. Παράλληλα, αδιαμφισβήτητη είναι και η ταχύτερη εμφάνιση του μυϊκού κάματος κατά τον ΗΝΜΕ σε σχέση πάντα με την εκούσια μυϊκή σύσπαση που παράγει ίδια δύναμη.



Εικόνα 6.1. Παράδειγμα δυναμικών ενέργειας κατά τη διάρκεια μίας μέγιστης εκούσιας σύσπασης του HNME. Καταγραφή διαδοχικών δυναμικών ενέργειας από το μακρύ απαγωγό του δείκτη στον άνθρωπο όταν ερεθίζεται διά του ωλένιου νεύρου. α) μυς ο οποίος ερεθίζεται στα 50 Hz, β) δυναμικά ενέργειας που καταγράφηκαν σε μία διατηρούμενη μέγιστη εκούσια συστολή. Οι αριθμοί στα αριστερά δείχνουν το χρόνο σε sec από την αρχή της συστολής (Μπούχλα Α και συν, 2009).

Οι Darques JL et al (2003) σε *in vitro* έρευνες συμπέραναν ότι κατά την εφαρμογή HNME, με σταδιακή αύξηση της συχνότητας και με άμεσο στόχο την αύξηση του μυϊκού κάματος σημαντικό πρόβλημα αποτέλεσε η δυσκολία στη μετάδοση του δυναμικού ενέργειας κατά μήκος της μυϊκής ίνας. Πιθανόν ένας μηχανισμός ελάττωσης της διεγερτικότητας της μυϊκής ίνας με την αύξηση της συχνότητας του ερεθισμού φαίνεται να είναι η συσσώρευση κατιόντων K μέσα στους σωληνίσκους και στα διάκενα μεταξύ των μυϊκών ινών, καθώς ο χρόνος που απαιτείται για την επανείσοδο τους στο κύτταρο και την αποκατάσταση του δυναμικού ηρεμίας δεν είναι επαρκής (Μπουχλά Α και συν, 2009).

Οι παράμετροι λειτουργίας του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού είναι η ένταση, η διάρκεια, η συχνότητα και ο κύκλος λειτουργίας. Στον ηλεκτρικό νευρομυϊκό ερεθισμό

χρησιμοποιούνται παλμικά διφασικά ρεύματα και η διάρκεια κυμαίνεται από 0,2-0,5 msec. Ο χρόνος διάρκειας μίας ηλεκτρικής ώσης σε έναν μυ, πρέπει να είναι αρκετά σύντομος ώστε να αποφευχθεί η δυσανεξία του ασθενούς, αλλά αρκετά παρατεταμένος με αποτέλεσμα να προκληθούν ορατές συσπάσεις. Είναι αξιοσημείωτο ότι μία ηλεκτρική ώση συνεχούς ρεύματος, με διάρκεια από 0,1-1,0sec πυροδοτεί τη μέγιστη ένταση που μπορεί να γίνει ανεκτή από τον οργανισμό του ασθενούς. Συχνά επίσης, η αύξηση και η μείωση της έντασης του ερεθίσματος προτείνεται να γίνει αργά ώστε να προσεγγιστεί η δυσανεξία του ασθενούς. Τέλος, για να αποτραπεί ο μυϊκός κάματος εφαρμόζεται ένας κύκλος λειτουργίας "on-off" ώστε να εξασφαλιστούν μεσοδιαστήματα μυϊκής χάλασης (Μπουχλά Α και συν, 2009).

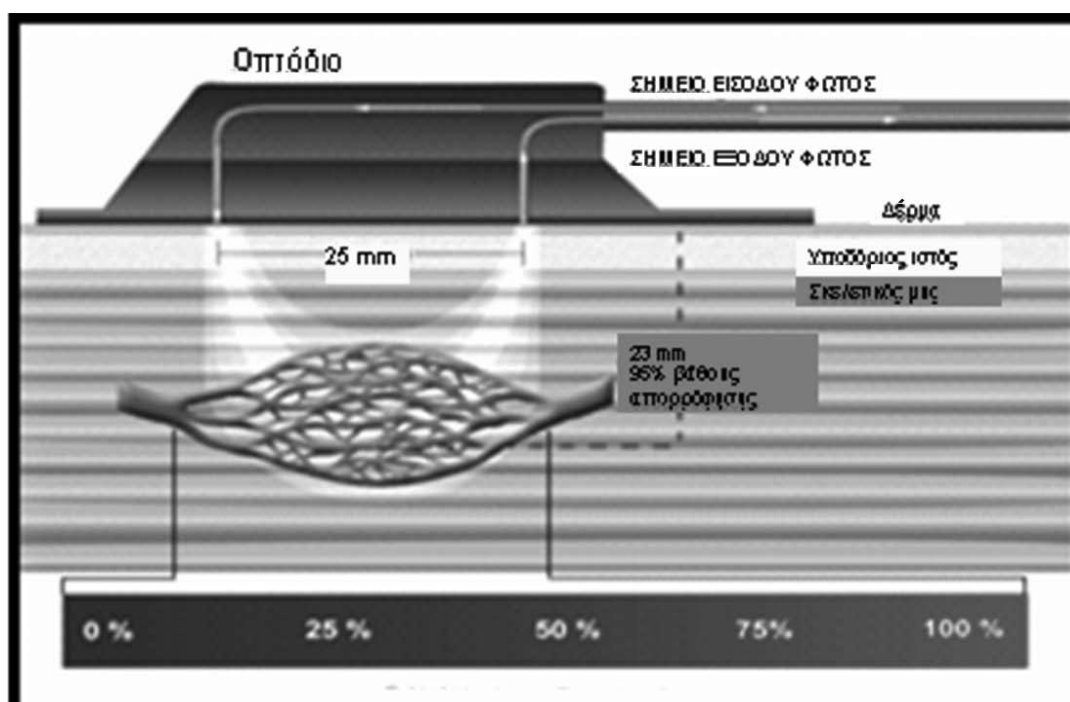
Κατά την διάρκεια εφαρμογής του HNME έχει δειχθεί ότι η ενεργοποίηση της μυϊκής αντλίας αυξάνει τη φλεβική επιστροφή του μέλους. Ως απόρροια αυτού παρατηρείται αύξηση της ροής του αίματος στα ασκούμενα μέλη (Janssent T & Horman M, 2003) αύξηση της ιστικής οξυγόνωσης (Mc Neil C et al , 2006) και του μεταβολισμού τοπικά στο μυ (Vanderthommen M et al , 2003). Παράλληλα, σημαντικές αυξήσεις παρατηρούνται τόσο στην κατά λεπτό κατανάλωση οξυγόνου (Banerjee P et al, 2005) όσο και στην κατανάλωση γλυκόζης από τον οργανισμό (Hamadat et al, 2004).

Οι τοπικές και συστηματικές δράσεις του HNME εφαρμόζονται στην κλινική πράξη σε μία πληθώρα περιπτώσεων : ο HNME μπορεί να χρησιμεύσει επιτυχώς σε μυς με μειωμένη άρδευση όπως επίσης στην λειτουργική αποκατάσταση των μυών της κνήμης σε περιπτώσεις διαλείπουσας χωλότητας (Moloney - Clarke M et al ,2006) . Με την μηχανική ενεργοποίηση της μυϊκής αντλίας του γαστροκνημίου, απόρροια της ΝΜΗΔ προκαλείται αύξηση της ταχύτητας ροής στο αντίστοιχο αγγειακό δίκτυο του γαστροκνημίου, με αποτέλεσμα την ελάττωση του οιδήματος των κάτω άκρων και την βελτίωση της φλεβικής επαναφοράς. Παράλληλα, οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν σαν post effect τη θετική επίδραση της HNME στα φλεβικά άτονα έλκη, χωρίς όμως να διευκρινίζουν στο άρθρο τους τα χαρακτηριστικά της επίδρασης στην ελκωτική επιφάνεια του έλκους. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και τη θεραπεία της φλεβικής ανεπάρκειας. Οι θετικές επιδράσεις του HNME στην αερόβια ικανότητα και την μυϊκή ισχύ μπορούν να αξιοποιηθούν σε παθολογικές καταστάσεις όπως η χρόνια καρδιακή και η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια.

Ο ρόλος του HNME στην πρόληψη και τη θεραπεία της απώλειας μυϊκής μάζας δεν έχει διερευνηθεί ακόμη. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη στο νοσοκομείο <<Ευαγγελισμός>> (η μελέτη έχει λάβει το βραβείο Stoutenbeek

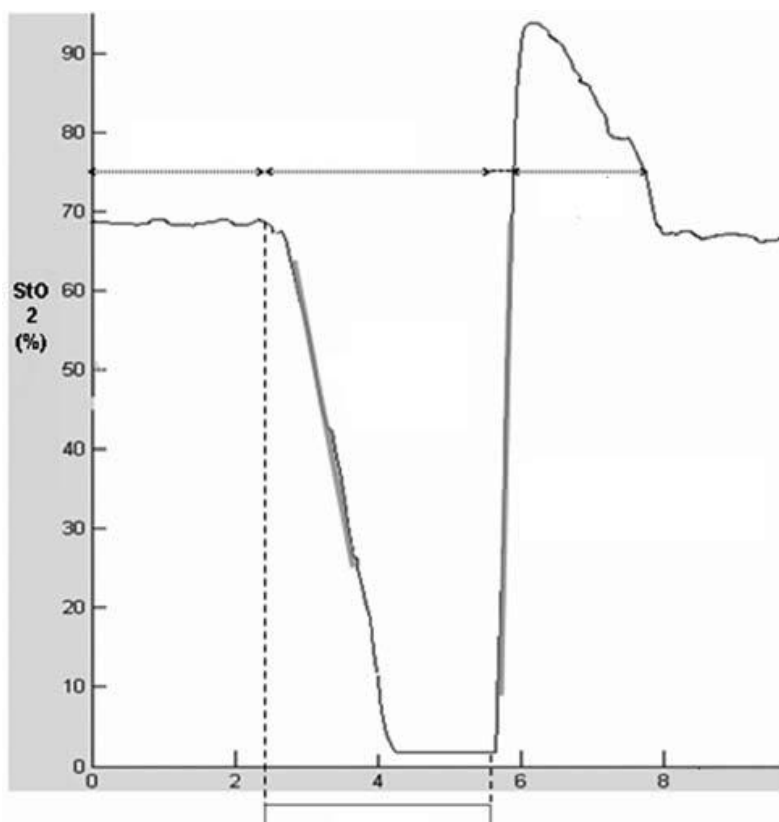
της Ευρωπαϊκής εταιρίας Εντατικής Θεραπείας (ESICM) του 2008 και βρίσκεται σε εξέλιξη). Στην έρευνα περιλαμβάνονται και μελετώνται 19 βαρέως πάσχοντες (APACHE , acute physiology and chronic health evaluation- II score > 13) 11 από τους οποίους λάμβαναν HNME υψηλής συχνότητας (45 Hz) στον έσω και έξω πλατύ όπως επίσης και τον μακρό περνιαίο με συνολική διάρκεια 45 min , 5 ημέρες την εβδομάδα μέχρι την έξοδο τους από τη ΜΕΘ ή το θάνατο. Οι υπόλοιποι 8 στους οποίους δεν εφαρμόστηκε κάποια παρέμβαση, αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου.

Η οξεία επίδραση μιας συνεδρίας HNME στη μικροκυκλοφορία του αίματος εκτιμάται με τη μέθοδο NIRS (near infrared spectroscopy). Με την βοήθεια της μεθόδου NIRS μπορεί να μετρηθεί το ιστικό οξυγόνο (tissue oxygen saturation StO₂) σε μάζα μυϊκού ιστού. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εκπομπή ακτινοβολίας από το ειδικό οπτικό , την απορρόφηση από τον ιστό και την επαναπρόσληψή της από το οπτικό (Moloney- Clarke M et al, 2006).



Εικόνα 6.2: Εκπομπή, απορρόφηση και επαναπρόσληψη ακτινοβολίας με τη μέθοδο NIRS η τεχνική αυτή λειτουργεί χάρη στην ιδιότητα της αιμοσφαιρίνης να απορροφά διαφορετικά μήκη κύματος του <<πλησίον του υπερύθρου φωτός>> φάσματος, ανάλογα με το αν είναι συνδεδεμένη με οξυγόνο ή διοξείδιο του άνθρακα. Υπολογίζεται έτσι το επίπεδο ιστικού οξυγόνου στο σκελετικό μυ σε βάθος μέγιστης απορρόφησης (Μπούχλα Α και συν, 2009).

Η ιστική οξυγόνωση του μυός του θέναρος υπολογίζεται με τη μέθοδο NIRS κατά τη διάρκεια και μετά από 3 min αγγειακού αποκλεισμού στο σύστοιχο βραχίονα (εικόνα 6.3) κατά την έναρξη και τη λήξη της συνεδρίας του HNME (Moloney- Clarke M et al, 2006).



Εικόνα 6.3:Τεχνική του αγγειακού αποκλεισμού. Γίνεται ταχεία πλήρωση του αεροθαλάμου στο βραχίονα σε τιμές μεγαλύτερες κατά 50mmHg αυτών της αρτηριακής πίεσης, η πίεση διατηρείται για 3min και στη συνέχεια αίρεται αιφνίδια. Καταγράφεται η τιμή StO₂ ηρεμίας, ο ρυθμός κατανάλωσης του οξυγόνου στη φάση της ισχαιμίας, ο ρυθμός επαναιμάτωσης μετά από την άρση του αποκλεισμού – αντανακλά τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου – και η αγγειακή εφεδρεία της μικροκυκλοφορίας κατά τη φάση της υπεραιμίας (Μπούχλα Α και συν,2009).

Σε έρευνες έχει παρατηρηθεί μία μικρή αλλά ουσιώδης αύξηση της τιμής τόσο της καρδιακής συχνότητας όσο και της αρτηριακής πίεσης. Παράλληλα αξιοσημείωτη είναι και η αύξηση του ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου και του ρυθμού επαναιμάτωσης, ο οποίος

προβάλλει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου μετά από μία συνεδρία HNME (Gerovasili V et al,2007).

Ακόμα, μελετάται η επίδραση του προγράμματος HNME στην βελτίωση και αύξηση της μυϊκής μάζας του ορθού μηριαίου και του μέσου πλατέως μυός με τη χρήση υπερήχων. Στους ασθενείς και των δύο ομάδων η μάζα των ανωτέρω μυϊκών μονάδων ελαττώνεται σημαντικά μετά από παρατεταμένη νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας, με στατιστικά μικρότερη μείωση στην ομάδα του HNME. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι ο HNME θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά την απώλεια μυϊκής μάζας των ασθενών της ΜΕΘ (Gerovasili V et al, 2008). Τέλος, έρευνες που διεξήχθησαν και περιλάμβαναν μετρήσεις της μυϊκής ισχύος με την κλίμακα της MRC (Medical Research Council) για την κλινική εκτίμηση ανάπτυξης της μυϊκής ατροφίας δείχνουν ότι το 33% των ασθενών της ομάδας ελέγχου αναπτύσσουν κλινικά απώλεια μυϊκής μάζας έναντι του 16% της ομάδας του HNME (Gerovasili V et al, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Η παθολογία της μυϊκής ατροφίας δεν έχει διευκρινιστεί με αποτέλεσμα να μην υπάρχει και κάποια συγκεκριμένη θεραπεία. Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να συμβάλλουν στην απώλεια μυϊκής μάζας και η έγκαιρη ανίχνευση της, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι ζωτικής σημασίας για την βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών. Η διαχείριση των ασθενών με μυϊκή ατροφία απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση συμπεριλαμβανομένων των γιατρών, νοσηλευτών, φυσιοθεραπευτών, φαρμακοποιών και διατροφολόγων. Αρκετές στρατηγικές πρόληψης όπως επίσης και νοσηλευτικά πρωτόκολλα μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αυτού και έτσι να βοηθήσουν στην αποκατάσταση του ασθενούς στη ΜΕΘ ενώ παράλληλα θα επιτευχθεί μείωση της διάρκειας παραμονής και του κόστους (Karen L Jonhson et al, 2007).

7.1. Νοσηλευτικές παρεμβάσεις

-Απογαλακτισμός από τον αναπνευστήρα: Μία από τις επιπλοκές που συναντάται συχνά σε βαρέως πάσχοντες της ΜΕΘ με μυϊκή ατροφία είναι και η αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα (van Mook et al, 2002). Η αποτροπή της ανάγκης για μηχανική υποστήριξη ή η μείωση του χρόνου παραμονής των ασθενών σε αναπνευστική μηχανική υποστήριξη από τους νοσηλευτές της μονάδας μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πολλών σοβαρών προβλημάτων και μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της υγείας των ασθενών σε διάφορα κλινικά επίπεδα.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς λαμβάνουν συχνά βαριά νάρκωση, ειδικά όταν υποστηρίζονται μηχανικά όπου οι συνεχείς εγχύσεις κατασταλτικών-μυοχαλαρωτικών σκευασμάτων, που φαίνεται να χρησιμοποιούνται κατά κόρον στις μονάδες εντατικής θεραπείας, συνδέονται άμεσα με την αυξημένη διάρκεια μηχανικού αερισμού. Το νοσηλευτικό προσωπικό με την καθημερινή διακοπή των εγχύσεων μπορεί να συμβάλει στη μειωμένη διάρκεια του μηχανικού αερισμού (4,9 ημέρες έναντι 7,9 ημέρες) και στη μείωση παραμονής στη ΜΕΘ (6,4 ημέρες έναντι 9,9 ημέρες)(Alex D Truong et al, 2007).

Το 2011, οι Daniel Martin A et al σε έρευνα τους ήθελαν να διαπιστώσουν αν οι εισπνευστικές ασκήσεις ενδυνάμωσης των μυών θα βοηθήσουν τους ασθενείς στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. Η έρευνα διεξήχθη σε 129 ασθενείς, 69 από τους

οποίους είχαν εγγραφεί για να μελετηθούν, 35 άτομα επιλέχθηκαν τυχαία και 34 θα λάμβαναν μία εικονική αγωγή. Οι εισπνευστικές ασκήσεις ενδυνάμωσης γίνονταν από το εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό με μία συσκευή εισπνοής στην υψηλότερη δυνατή πίεση. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν 4 σετ των 6-10 αναπνοών, 5 ημέρες την εβδομάδα. Το στάδιο του απογαλακτισμού ήταν 72 συνεχόμενες ώρες χωρίς αναπνευστική μηχανική υποστήριξη. Οι ασθενείς που ακολούθησαν ένα πρόγραμμα εισπνευστικών ασκήσεων ενδυνάμωσης έδειξαν καλύτερη ανταπόκριση στον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Παράλληλα με το πρόγραμμα εισπνευστικών ασκήσεων ενδυνάμωσης καθοριστικής σημασίας είναι και ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV, non-invasive ventilation) ο οποίος περιλαμβάνει την υποστήριξη της αναπνοής μέσω θετικών πιέσεων. Έχει προταθεί ότι ο NIV θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για να βοηθήσει τους ασθενείς να απογαλακτιστούν από τον αναπνευστήρα με την παροχή αναπνευστικής υποστήριξης και χωρίς την ανάγκη για καταστολή, τη χρήση φαρμάκων νευρομυϊκού αποκλεισμού και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση (EBS McNeill et al, 2012).

-Πρόληψη υπεργλυκαιμίας: Σύμφωνα με μελέτες των Nanas et al (2008) and de Jonghe et al (2002) τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (>200mg/ dL) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ συνδέονται με μυϊκή ατροφία. Η διαβητολογική εταιρία Αμερικής σε έρευνα της το 2008 θέσπισε κάποιες κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες θα βοηθήσουν το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό για την βέλτιστη ρύθμιση της γλυκόζης των βαρέως πασχόντων. Οι συστάσεις αυτές συνοψίζονται ως εξής:

- Εντοπισμός αυξημένων ποσοστών γλυκόζης στους νοσηλευόμενους ασθενείς
- Δημιουργία μιας διεπιστημονικής προσέγγισης για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας
- Εφαρμογή πρωτοκόλλων για την επιθετική αύξηση της γλυκόζης
- Δημιουργία εκπαιδευτικών προγραμμάτων για το νοσηλευτικό προσωπικό

Στόχος του νοσηλευτικού προσωπικού είναι να διατηρούν τα επίπεδα γλυκόζης των ασθενών σε 140-180 mg/dl ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος υπεργλυκαιμίας και κατ'επέκταση η μυϊκή ατροφία των βαρέως πασχόντων της ΜΕΘ.

Η ινσουλίνη είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας της υπεργλυκαιμίας καθώς μπορεί να προσαρμοστεί στη μεταβαλλόμενη φυσιολογία των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Επιπλέον, η ινσουλίνη έχει ταχεία έναρξη δράσης, ελάχιστες παρενέργειες και ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (Wilson M et al, 2007). Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς της ΜΕΘ χρήζουν από το νοσηλευτικό προσωπικό:

- Συνεχή έγχυση ενδοφλέβιας ινσουλίνης
- Αυστηρό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος

Οι έντυποι και βασισμένοι στους υπολογιστές αλγόριθμοι έγχυσης ινσουλίνης είναι διαθέσιμοι για να βοηθήσουν το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό να επιτύχει τη βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή η καλύτερη προσέγγιση της υπεργλυκαιμίας είναι ο αποκλεισμός από τον νοσηλευτή όλων των άλλων πηγών δεξτρόζης και η χορήγησή της σταδιακά σε μικρές ποσότητες. Αρχικά ο ρυθμός έγχυσης της δεξτρόζης είναι περίπου 2mg/kg/λεπτό (σημαντική καταστολή παραγωγής της γλυκόζης γίνεται σε 1-2mg/kg/λεπτό) και ο τελικός στόχος του νοσηλευτή είναι η χορήγηση 4mg/kg/λεπτό (Simona O et al,2005).

Τέλος, μία σημαντική παρέμβαση του νοσηλευτικού προσωπικού είναι η αντικατάσταση ενός μέρους των θερμίδων της δεξτρόζης με λιπίδια στα πλαίσια της παρεντερικής θρέψης με σκοπό τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας. Οι φυσιολογικές τιμές των ημερήσιων θερμίδων των λιπιδίων κυμαίνονται στο 20-30%. Η αύξηση της πρόσληψης των λιπιδίων πέρα από αυτά τα επίπεδα με σκοπό να καλύψει τις θερμίδες της δεξτρόζης είναι πιθανόν να φέρει ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Αυτό συμβαίνει λόγω της ανασοκατασταλτικής δράσης των λιπιδίων μέσω της μειωμένης έκκρισης των κυτταροκινών και της αναστολής της φαγοκυττάρωσης (Simona O et al, 2005).

-Εντερική διατροφή: Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς της ΜΕΘ και δη οι ασθενείς που πάσχουν από απώλεια μυϊκής μάζας συνδέονται συχνά με φάσεις αυξημένου μεταβολισμού και αυξημένων διατροφικών αναγκών. Ο υποσιτισμός στους βαρέως πάσχοντες δεν είναι ασυνήθιστος και συνδέεται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας (Heyland D et al,2003). Παρόλο που η παραδοσιακή έμφαση της διατροφικής υποστήριξης συσχετιζόταν με τη θερμιδική πρόσληψη, η σκέψη αυτή έχει εξελιχθεί με την διατροφή ως θεραπεία για την μείωση της μυϊκής απώλειας (Martindale RG et al, 2009). Εκτεταμένες κατευθυντήριες γραμμές παρέχουν συστάσεις για την διατροφική θεραπεία σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (Kreymann KG et al2006, Doig G et al 2005, Heyland D et al 2003) μέσω της εντερικής θρέψης (Jones NE et al, 2008) και οι οποίες περιλαμβάνουν:

- ο Χορήγηση εντερικής σίτισης με σωλήνα σίτισης μέσα σε 24-48 ώρες από την εισαγωγή του βαρέως πάσχοντος στη ΜΕΘ.

Πρόωρη έναρξη εντερικής σίτισης μπορεί να αποτρέψει την ατροφία των μυών και να συμβάλλει στην μείωση της παραμονής των ασθενών στη ΜΕΘ. Επιπλέον, η εντερική

διατροφή μπορεί να μειώσει την ανάγκη για παρεντερική θρέψη με ουσίες που ενισχύουν την ανάπτυξη των βακτηρίων (για παράδειγμα γαλακτώματα λιπιδίων) και να μειώσει τον κίνδυνο σήψης. Η εντερική διατροφή σε σύγκριση με την παρεντερική έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο για λοιμώδεις επιπλοκές κατά 30% έως 40% (Simpson F et al, 2005 & Gramlich L et al, 2004) γεγονός την καθιστά ασφαλέστερη και σαφώς φθηνότερη μέθοδο. Βέβαια, παρά τα οφέλη της εντερικής διατροφής πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που δεν έχουν ακόμη αναβιώσει από σηπτικό σοκ (Martindale RG et al, 2009).

-Παρεντερική θρέψη: Η παρεντερική διατροφή σύμφωνα με τους Nanas et al (2008) σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης, γεγονός που συμβάλλει σε μερικά από τα μεταβολικά προβλήματα των λιπών και της γλυκόζης και στην επιβλαβή επίδραση στα περιφερικά νεύρα. Ο ρόλος των νοσηλευτών στην πρόληψη αυτής της επιπλοκής είναι καθοριστικός με την χορήγηση συμπληρωμάτων γλουταμίνης. (Alastair Forbes, 2004). Κατά την οξεία φάση της νόσου οι νοσηλευτές φροντίζουν ώστε η ημερήσια θερμιδική υποστήριξη των ασθενών να είναι ίση με 2025 kcal/kgB και 1-1.5 gr/kgB πρωτεΐνες ενώ οι αυξημένες ανάγκες στην αναβολική φάση απαιτούν επαναπροσδιορισμό του σχεδίου θρεπτικής υποστήριξης (Keymanna KG et al, 2006). Εκτός αυτού οι νοσηλευτές οφείλουν να συγκεντρωθούν στο σωστό συντονισμό των παρεμβάσεων πάνω στον βαρέως πάσχοντα ώστε να αποφευχθούν τυχόν άσκοπες διακοπές της σίτισης. Με στόχο την βελτίωση της ποιότητας της θρεπτικής υποστήριξης έχουν αναπτυχθεί πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες ώστε να μειωθεί η μυϊκή ατροφία και κατά συνέπεια να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών της ΜΕΘ.

-Συνδυασμός Παρεντερικής & Εντερικής διατροφής: Ο συνδυασμός παρεντερικής και εντερικής θρέψης αποτελεί μία στρατηγική για την πρόληψη του υποσιτισμού αν και έχει οδηγήσει σε υπερσιτισμό (Reid C et al 2006 ,Dhalimal R et al., 2004). Ο υπερσιτισμός έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και μεταβολικών διαταραχών, όπως είναι η υπεργλυκαιμία, η υπερλιπιδαιμία, η δισλιπιδαιμία, η δυσλειτουργία του ήπατος και η παρατεταμένη αναπνευστική μηχανική υποστήριξη (Michael P Casaer et al., 2011 ,Grau T et al., 2006). Ο κίνδυνος του υποσιτισμού θα μπορούσε να προληφθεί με τη χρήση ενός υπολογιστή από τους νοσηλευτές, μέσω των συστημάτων διαχείρισης δεδομένων. Ένα τέτοιο σύστημα θα μπορούσε να υπενθυμίζει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό για τη μείωση του συμπληρώματος παρεντερικής διατροφής ανάλογα με την αύξηση της εντερικής θρέψης (Michael P Casaer et al, 2011). Τέλος, μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε σχέση με την έγκαιρη

παρεντερική διατροφή συγκριτικά με την έγκαιρη εντερική σίτιση μπορεί να εξηγήσει τις περισσότερες λοιμώδεις και μη λοιμώδεις επιπλοκές (Vlasselaers et al 2009).

-Σήψη: Η πρόληψη της σήψης ως παράγοντα που προκαλεί μυϊκή ατροφία στους βαρέως πάσχοντες (Nanas et al, 2009) έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των νοσηλευτών με αποτέλεσμα την δημιουργία μιας σειράς παρεμβάσεων με στόχο την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η θεραπεία των ασθενών με σοβαρή σήψη είναι ουσιαστικά υποστηρικτική και αφορά την αιμοδυναμική παρακολούθηση με σκοπό τόσο τη βελτίωση της μικροκυκλοφορίας όσο και της μακροκυκλοφορίας άρα και την μείωση της μυϊκής απώλειας που επικρατεί (Nanas et al 2009 & de Jonghe et al 2002). Δύο βασικοί τομείς αναπτύσσονται κατά τη διαχείριση της αιμοδυναμικής παρακολούθησης (Ahrens T,2006) :

- Η βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών (μικροκυκλοφορίας και μακροκυκλοφορίας)
- Η μέτρηση της ροής και όχι της πίεσης(βελτίωση μακροκυκλοφορίας)

Όσον αφορά τη βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών προτείνεται μια συνεχής μέτρηση της οξυγόνωσης των ιστών παρά μια διαλείπουσα μέτρηση. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται από τους νοσηλευτές αναγνώριση προηγούμενων μεταβολών στην κατάσταση του ασθενούς και αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε σύγκριση με την περιοδική δειγματοληψία. Αν και η συνεχής μέτρηση της οξυγόνωσης αποτελεί μία δαπανηρή παρέμβαση, παράγοντες όπως ο μειωμένος χρόνος νοσηλείας, η αποφυγή του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού σε συνεχή έκθεση σε μολυσμένο αίμα καθώς και η βελτιωμένη ικανότητα των επιστημόνων υγείας να ανιχνεύουν τις αλλαγές με τη συνεχή παρακολούθηση μετριάζουν το παραπάνω μειονέκτημα(Maxwell D et al, 2009).

Παράλληλα, προτείνεται και η χορήγηση γαλακτικού οξέος μέσα από τον ορό με τη συχνή μέτρηση της τιμής του στο αίμα. Σε έρευνα των Shorr AF (2007) and Michet ST (2006) χρησιμοποιήθηκε γαλακτικό οξύ ως καταλύτης για την εφαρμογή ενός αλγόριθμου σήψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της θνησιμότητας της τάξης του 18% καθώς και μείωση της διάρκειας παραμονής των ασθενών στη ΜΕΘ.

Για την μέτρηση της ροής και ακολούθως την βελτίωση της μακροκυκλοφορίας οι νοσηλευτές παρεμβαίνουν μέσω της μέτρησης του όγκου του παλμού. Η παράμετρος που αλλάζει πριν από την τιμή οξυγόνωσης των ιστών είναι ο όγκος των παλμών. Η βελτιστοποίηση του όγκου του παλμού έχει αποδειχθεί ως μία πολύ καλύτερη μέτρηση συγκριτικά με την κεντρική φλεβική πίεση και την πίεση του αίματος(McKendry M et al, 2004).

-Έλκη πιέσεων: Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη κατακλίσεων λόγω αυξημένων κινδύνων όπως η

διαταραγμένη κυκλοφορία, η χρήση φαρμάκων(για παράδειγμα τα κορτικοειδή και οι νευρομυϊκοί αποκλειστές), η μειωμένη κινητικότητα καθώς και η σήψη εξαιτίας αιμοδυναμικών διαταραχών (Elliott R et al,2008). Αν και μεταβλητή, η συχνότητα εμφάνισης κατακλίσεων στο νοσηλευόμενο ασθενή της μονάδας έχει αναφερθεί να έχει τιμές μεταξύ 5,2% ως 20% με ποσοστό επικράτησης 14,4% (de Laat EH et al, 2009). Αν και δεν μπορούν να αποφευχθούν όλα τα έλκη πίεσης, οι στρατηγικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους νοσηλευτές για την μείωση της συχνότητας εμφάνισής τους είναι οι εξής (Βασιλόπουλος Γ,2005) :

- Μείωση της άσκησης της πίεσης σε περιοχές των οστικών προεξοχών είτε με τη χρήση συσκευών αναδιανομής της πίεσης είτε με τη συχνή αλλαγή θέσης του ασθενή (κάθε 2 ώρες χρησιμοποιώντας 3-4 διαφορετικές θέσεις)
- Προσεκτική παρατήρηση της κατάστασης του δέρματος τουλάχιστον μία φορά την ημέρα, συνήθως το πρωί
- Φροντίδα ώστε ο ασθενής να έχει την κατάλληλη διαιτητική αγωγή. Τα επίπεδα των λευκωμάτων πρέπει να μετριοούνται συχνά και να διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα
- Πρώιμη κινητικότητα ασθενούς

-Περιορισμός χρήσης νευρομυοπαθητικών ναρκωτικών: Οι περισσότεροι κλινικοί επιστήμονες συμφωνούν ότι οι παρατεταμένες εγχύσεις παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού θα πρέπει να αποφεύγονται και όταν είναι αναγκαίο να χρησιμοποιούνται στη λιγότερη δυνατή δόση , ιδιαίτερα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κορτικοειδή. Το νοσηλευτικό προσωπικό της ΜΕΘ θα πρέπει να αξιολογεί τους ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού τόσο κλινικά όσο και από την παρακολούθηση του μόνιτορ με στόχο την προσαρμογή του βαθμού νευρομυϊκού αποκλεισμού ώστε να επιτυγχάνονται μία ή δύο συσπάσεις. Πριν από την έναρξη χορήγησης παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατασταλτικά και αναλγητικά φάρμακα για να παρέχεται επαρκής καταστολή και αναλγησία(Am J Health syst Pharm,2002).

Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί όταν η αποικοδόμηση ή η εξάλειψη των ναρκωτικών είναι μειωμένη. Επειδή υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κορτικοειδή και οι αμινογλυκοσίδες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της μυϊκής ατροφίας, αυτά τα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση ειδικά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου στη ΜΕΘ (Karen L Jonhson et al, 2007).

-Μέτρηση του γαλακτικού οξέως: τα επίπεδα του γαλακτικού οξέως διατηρούνται σε φυσιολογικά όρια όταν υπάρχει ισορροπία στην παραγωγή και την χρησιμοποίηση του. Η παραγωγή του εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα του οξυγόνου και τη γλυκόλυση του μιτοχονδριακού DNA. Η αξιοποίηση του γαλακτικού οξέως πραγματοποιείται, εκτός των άλλων, και σε περιπτώσεις αυξημένης μυϊκής δραστηριότητας των σκελετικών μυών. Η γαλακτική παραγωγή αυξάνεται όταν υπάρχει κυτταρική υποξία, ελαττωματική λειτουργία των μιτοχονδρίων ή αυξημένες κυτταρικές ενεργειακές απαιτήσεις. Με τον καθημερινό έλεγχο από το νοσηλευτικό προσωπικό του ποσοστού του γαλακτικού οξέως που περιέχεται στο αίμα μπορεί να διαγνωστεί η αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα και κατά συνέπεια η μυϊκή ατροφία (Susan C et al, 2002).

-Πρώρη άσκηση: Η απώλεια μυϊκής μάζας φαίνεται να είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ως 3 εβδομάδων νοσηλείας του βαρέως πάσχοντος στη ΜΕΘ (Gruther W et al, 2008). Ως εκ τούτου η κινητοποίηση του βαρέως πάσχοντα θα πρέπει να αποτελεί μία πρόκληση τόσο για τον νοσηλευτή όσο και για το υπόλοιπο προσωπικό της ΜΕΘ και να ξεκινά όσο το δυνατόν πιο σύντομα. Ένα έγγραφο τα ευρωπαϊκής εταιρίας συμβουλεύει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό να ξεκινήσουν από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες νοσηλείας των βαρέως πασχόντων της ΜΕΘ την πρώιμη κινητοποίηση τους (Morris Pe et al, 2008).

Από την άλλη πλευρά η πληθώρα των ασθενειών και των θεραπειών που συνοδεύουν την κρίσιμη ασθένεια καθιστούν την κινητικότητα ως ένα θέμα χαμηλής προτεραιότητας στην καθημερινή φροντίδα των ασθενών της ΜΕΘ. Ο μετασχηματισμός της κουλτούρας σε μια μονάδα απαιτεί την ιεράρχηση της φυσικοθεραπείας. Στην αλλαγή της νοσηλείας μπορεί να ηγείται ένας κλινικός εκπαιδευτής μεταξύ των νοσηλευτών, ο οποίος θα διδάσκει τη σημαντικότητα της συνεχιζόμενης νοσηρότητας που εμφανίζεται μετά την κρίσιμη ασθένεια καθώς και την ασφάλεια, τη σκοπιμότητα και τα πιθανά οφέλη της πρώιμης κινητικότητας (Hopkins RO et al, 2007).

Οι Perme Ch and Chandrashekar R (2009) σχεδίασαν ένα πρόγραμμα πρώιμης κινητοποίησης για ασθενείς που βρίσκονται στη ΜΕΘ, ειδικότερα εκείνων που είναι σε μηχανικό αερισμό. Το πρόγραμμα αυτό περιλαμβάνει έναν επιστήμονα υγείας ο οποίος ηγείται των λοιπών νοσηλευτών και βοηθά στην εξασφάλιση του αναγκαίου συντονισμού και της συνεργασίας μεταξύ της διεπιστημονικής ομάδας. Επιπλέον, το πρόγραμμα δίνει τη δυνατότητα σχεδιασμού ενός εξατομικευμένου προγράμματος αποκατάστασης ανάλογα με τις δυνατότητες αλλά και τις ανάγκες που έχει ο κάθε ασθενής. Έτσι, ο επαγγελματίας

υγείας θα αξιολογήσει τον κάθε ασθενή και θα τον εντάξει σε μία από τις ακόλουθες φάσεις(Πίνακας 7.1).

Πίνακας 7.1: Πρόγραμμα πρώιμης κινητοποίησης ασθενών στη ΜΕΘ (Perme Ch & Chandrashekar R, 2008).

εριγραφή	Ασθενείς σε οξύ στάδιο με πληθώρα προβλημάτων, με ασταθή κλινική εικόνα, ανίκανοι να συμμετέχουν στη θεραπεία. Περιλαμβάνονται ασθενείς με γενικευμένη απώλεια μυϊκής μάζας, περιορισμένη ανθεκτικότητα στην άσκηση και ανικανότητα βάδισης.	Ασθενείς σε οξύ/υποξύ στάδιο με πολλά ιατρικά προβλήματα αλλά με σταθερή κλινική εικόνα ,Οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη ευκολία να συμμετέχουν σε δραστηριότητες. Αν και είναι αδύναμοι, με περιορισμένη ανθεκτικότητα στην άσκηση είναι ικανοί να σταθούν.	Ασθενείς σε οξύ/υποξύ στάδιο με πολλαπλά ή διευθετημένα ιατρικά προβλήματα, ικανοί να συμμετέχουν ενεργά στη θεραπεία. Αν και είναι ακόμη αδύναμοι μπορούν να αντέχουν υψηλά επίπεδα δραστηριότητας.	Ασθενείς σε υποξύ στάδιο με επιτυχή απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. Οι ασθενείς είναι ικανοί να συμμετέχουν ενεργά στη θεραπεία.
οιτήρια ροώθησης την τόμενη άση	Ο ασθενής εκτελεί εντολές , είναι αεροδυναμικά σταθερός και με ικανότητα να αναπνέει εκούσια. Ο ασθενής με τη χρήση βοηθήματος, μπορεί να κάνει μεταφορές βάρους και να παραμείνει όρθιος.	Ομοίως με τα προηγούμενα. Επιπλέον πρέπει να έχει την ικανότητα να μεταφέρεται σε καρέκλα με βοήθεια και να μπορεί να ξεκινήσει επανεκπαίδευση της βάδισης με βοήθημα.	Ομοίως με τα προηγούμενα. Παράλληλα ο νοσηλευόμενος σε αυτή τη φάση θα μπορεί να αντέξει πρόγραμμα εκπαίδευσης βάδισης και αυξημένο επίπεδο δραστηριοτήτων	
τόχοι	Να μείνει καθιστός στην άκρη του κρεβατιού και να εφαρμόζει τις ασκήσεις προβάδισης	Να ξεκινήσει εκπαίδευση μετακινήσεων και βάδισης με κάποια βοηθήματα.	Να ξεκινήσει ανεξάρτητες μετακινήσεις και στη συνέχεια να εκπαιδευτεί στην	Ανεξάρτητη βάδιση. Σταδιακά ο ασθενής ανεξαρτητοποιείται και επιτυγχάνει μόνος του τη βάδιση.

			βάδιση.	
--	--	--	---------	--

Ένα χρόνο μετά τον σχεδιασμό του προγράμματος κινητοποίησης από τους Perme Ch & Chandrashekar R (2008) οι Chris Burtin et al (2009) σε μελέτες τους συμπέραναν ότι η συνεχής παθητική κίνηση ή η παθητική έκταση για τουλάχιστον 9 ώρες και 30 λεπτά αντίστοιχα, έχει αποδειχθεί επιτυχής για τη θεραπεία ελαφρυντικών πτυχών της ατροφίας των μυών. Παράλληλα, μία αρκετά νέα μέθοδος για την εκπαίδευση των κατακεκλιμένων ασθενών είναι η χρήση ενός εργομετρικού ποδηλάτου στο δωμάτιο. Σε έρευνα τους οι Chris Burtin et al (2009) με 90 βαρέως πάσχοντες διερεύνησαν εάν η ημερήσια προπόνηση στη ΜΕΘ με τη χρήση ενός εργομετρικού ποδηλάτου από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες νοσηλείας των ασθενών θα μπορούσε να προκαλέσει μία ευεργετική επίδραση στη απόδοση, στην άσκηση και στην λειτουργική κατάσταση του αρρώστου συγκριτικά με ένα πρότυπο πρόγραμμα φυσικοθεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα εξατομικευμένο πρωτόκολλο άσκησης μπορεί να ξεκινήσει κατά τη διάρκεια οξείας παραμονής στη ΜΕΘ σε βαρέως πάσχοντες. Η προπόνηση λοιπόν, μπορεί να βελτιώσει την ανάκτηση της λειτουργικής ικανότητας για άσκηση, την προσωπική αντίληψη και την τετρακέφαλο δύναμη και κατ'επέκταση να επιταχύνει την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο.

Τοξικότητα φαρμάκων: Από έρευνες των Nanas et al (2008) and de Jonghe et al (2002) προέκυψε ότι η τοξικότητα των φαρμάκων μπορεί να δημιουργήσει σημαντικά προβλήματα τόσο στους μυς και τα νεύρα όσο και σε μία πληθώρα οργάνων (για παράδειγμα στους νεφρούς). Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό σε συνεργασία με τους εν λόγω φαρμακοποιούς κατανοώντας τις γενικές αρχές φαρμακολογίας θα επιτύχουν την πιο ενημερωμένη στρατηγική δοσολογία. Η συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση θα διευκολύνει τη μέγιστη αποτελεσματικότητα με ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις μέσω του περιορισμού χορήγησης του φαρμάκου στη μικρότερη δυνατή δόση (Mark A Perazella, 2012). Μία απλή προσέγγιση είναι να καθοδηγηθούν οι επιστήμονες υγείας σχετικά με την εκάστοτε δόση εφαρμόζοντας τις φαρμακευτικές αρχές που επηρεάζουν τη

δόση εισόδου και τη δόση συντήρησης. Η δόση εισόδου σχετίζεται με την διαλυτότητα των φαρμάκων, την δέσμευση των πρωτεϊνών και την διαπερατότητα των ιστών. Από την άλλη πλευρά, η δόση συντήρησης λαμβάνει περισσότερο υπόψη την κατάσταση του ηπατικού μεταβολισμού και τη νεφρική απέκκριση (Verbeeck RK et al,2009). Η γνώση των βασικών χαρακτηριστικών των φαρμάκων και η επίδραση τόσο της οξείας ασθένειας όσο και των χρόνιων προβλημάτων των βαρέως πασχόντων στη ΜΕΘ με την παράλληλη άγρυπνη παρακολούθηση του εξειδικευμένου προσωπικού θα επιτρέψει ένα αρκετά ασφαλές δοσολογικό σχήμα για την θεραπεία των ασθενών (Mark A Perazella,2012) .

7.2 Νοσηλευτικά πρωτόκολλα

-Πρωτόκολλο υπεργλυκαιμίας: Η εφαρμογή πρωτοκόλλων για την αποφυγή της υπεργλυκαιμίας αν και μοιάζει κάτι εύκολο απαιτεί τη συμβολή τόσο των ιατρών όσο και των νοσηλευτών (Donalson S et al, 2006). Το πρώτο βήμα στην αλλαγή του γλυκαιμικού ελέγχου είναι η δημιουργία μιας διεπιστημονικής επιτροπής με επικεφαλής έναν ειδικό ιατρό. Δεν είναι όλες οι εφαρμογές του πρωτοκόλλου επιτυχείς, ωστόσο απαιτείται επαναξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των πρωτοκόλλων. Η ποιότητα παρακολούθησης του γλυκαιμικού δείκτη από τους επιστήμονες υγείας :

- Βοηθά στην διατήρηση της γλυκόζης σε φυσιολογικές τιμές (με τη βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης)
- Δημιουργεί κατάλληλες συνθήκες για περαιτέρω εκπαίδευση ή και βελτίωση της διαδικασίας.

Το πανεπιστήμιο Yale δημιούργησε μία διαδικτυακή τοποθεσία ονόματι Glycometrics στην οποία αναρτήθηκαν πρόσφατα στοιχεία της γλυκόζης από 31 νοσοκομεία των ΗΠΑ για την τεκμηρίωση του πραγματικού κόσμου του γλυκαιμικού ελέγχου σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η ανάλυση σε περισσότερα από 1,5 εκατομμύρια σάκχαρα αίματος ασθενών έδειξε έναν μέσο όρο γλυκόζης ανά ημέρα σε ασθενείς της ΜΕΘ της τάξης του 151,8 mg/dl.(Bagshaw SM et al, 2009). Η διατήρηση τέτοιου επιπέδου σακχάρου στο αίμα ξεπερνά τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας και αποτρέπει την απώλεια μυϊκής μάζας στους βαρέως πάσχοντες της ΜΕΘ.

-Πρωτόκολλο διαχείρισης καταστολής: Η χρήση καταστολής αν και είναι απαραίτητο στοιχείο για τον βαρέως πάσχοντα της ΜΕΘ, μπορεί να συσχετιστεί και με πολλές αρνητικές εκβάσεις όπως για παράδειγμα την παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη και την αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα (Martin H et al, 2010) Ιλόγω της

αδυναμίας των αναπνευστικών μυών. Η χρήση πρωτοκόλλων στην παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη αφορά:

- ο Την μείωση της συνολικής διαχείρισης των κατασταλτικών
- ο Το είδος των κατασταλτικών

Αν και η βελτιστοποίηση της καταστολής των βαρέως πασχόντων είναι ένας σημαντικός παράγοντας της έκβασης τους στη ΜΕΘ, ωστόσο είναι μόνο ένα στοιχείο που θα επηρεάσει θετικά την ατροφία των μυών (και συγκεκριμένα των αναπνευστικών μυών) και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής των ασθενών στη ΜΕΘ (Marin H et al, 2010).

-Πρωτόκολλο απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα : Ο απώτερος στόχος του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού είναι να απελευθερώσει τον βαρέως πάσχοντα από τον μηχανικό αερισμό το συντομότερο δυνατό ώστε να αποφθεχθούν επιπλοκές όπως η αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα.

Σε έρευνα των Iregui M et al (2002) για την βελτίωση και διατήρηση της αποτελεσματικότητας του πρωτοκόλλου εκτιμήθηκε ένας υπολογιστής χειρός ο οποίος περιείχε μία ηλεκτρονική εκδοχή του πρωτοκόλλου. Ο υπολογιστής χειρός χρησιμοποιήθηκε ως μία αυτοματοποιημένη υπενθύμιση για να φροντίζει ώστε ο προσωπικό να εκτελεί ότι συνεπάγεται με το πρωτόκολλο. Στην ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο σε έντυπη μορφή και όχι μέσω του υπολογιστή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που απογαλακίζονται με τη βοήθεια νοσηλευτών με χρήση του υπολογιστή χειρός είχαν μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Πέρα από αυτά όμως, σημαντικό στοιχείο που επηρεάζει την τήρηση και την αποτελεσματικότητα των πρωτοκόλλων για τη διαχείριση της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής των ασθενών είναι ο φόρτος εργασίας των νοσηλευτών. Αδιαμφισβήτητα η χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού για την πρόληψη αδυναμίας απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα συνδέεται με τις μεγαλύτερες δεσμεύσεις χρόνου από τους επιστήμονες υγείας (Martin H et al, 2010) . Προφανώς αυτό σχετίζεται με τη συνεχή παρακολούθηση που απαιτείται κατά τη διάρκεια των πρώτων 6-12 ωρών . Επίσης, η ποιότητα της νοσηλευτικής φροντίδας είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον επιτυχή απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα (Ream RS et al, 2007). Η ικανότητα του νοσηλευτικού προσωπικού της ΜΕΘ να διαχειρίζεται άριστα τον μηχανικό αερισμό φαίνεται να μειώνεται κάτω από τα επιτρεπτά όρια.

-Πρωτόκολλο αποφυγής σήψης: Η σήψη αποτελεί ένα από τα μείζονα προβλήματα τόσο για το νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας όσο και για τους ίδιους τους ασθενείς και

αποτελεί πηγή δημιουργίας πολλών επιπλοκών μία από τις οποίες είναι και η μυϊκή ατροφία. Καθοριστικής σημασίας είναι λοιπόν η δημιουργία πρωτοκόλλου που θα περιλαμβάνει:

- Τη δημιουργία στόχων αιμοδυναμικής σταθεροποίησης
- Έγκαιρη και κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία
- Άμεση συμπληρωματική θεραπεία της σήψης

Τα πρωτόκολλα αυτά έχουν δημιουργηθεί ώστε να βελτιωθεί η υγειονομική περίθαλψη μέσω της βελτίωσης του χρόνου και των στόχων φροντίδας, όπως αυτά οριοθετήθηκαν από της κατευθυντήριες γραμμές.

Πρωτόκολλο κινητοποίησης: Ο σχεδιασμός ενός πρωτοκόλλου κινητοποίησης έχει απασχολήσει έντονα τους επιστήμονες υγείας καθώς η ακινητοποίηση είναι πλέον σαφές ότι αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες μυϊκής ατροφίας επηρεάζοντας την λειτουργικότητα του βαρέως πάσχοντος και την ποιότητα ζωής του μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Οι Perme Ch and Chandrashekar R (2009) σε έρευνες που διεξήγαγαν κατέληξαν στη δημιουργία ενός πρωτοκόλλου που θα περιλαμβάνει ένα πρόγραμμα αποκατάστασης ανάλογα με τις ανάγκες και τις δυνατότητες του κάθε αρρώστου.

Πίνακας 2 : πρωτόκολλο κινητοποίησης στη ΜΕΘ (Perme Ch & Chandrashekar et al, 2009).

ΦΑΣΕΙΣ

ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	1	2	3	4
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	Πληροφόρηση ασθενή και της οικογένειας του για την σπουδαιότητα της έγκαιρης κινητοποίησης	Ίδια με φάση 1 καθώς και παροχή πληροφοριών για τη σπουδαιότητα της αύξησης του χρόνου καθίσματος στο κρεβάτι με τη χρήση βοηθήματος	Ίδια με φάση 1 καθώς και διδασκαλία θεμάτων ασφάλειας κατά τις μετακινήσεις	Εκπαίδευση οικογένειας
ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ	Εστίαση στην πρόληψη των κατακλίσεων	Ίδια με φάση 1	Καμία ενασχόληση εφόσον ο ασθενής είναι αρκετές ώρες εκτός κρεβατιού	Καμία ενασχόληση εκτός και αν έχουν παραμείνει τυχόν νευρολογικά ή ορθοπεδικά προβλήματα
ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΠΙ ΚΛΗΝΗΣ	μετακίνηση από πλευρό σε πλευρό, ασκήσεις πυέλου, κάθισμα στην άκρη του κρεβατιού με παράλληλες ασκήσεις κάτω	Ίδια με φάση 1	Βαθμιαία απόσυρση της υποβοήθησης. Διδασκαλία της αυτονομίας	Εκπαίδευση αυτονομίας

	άκρων			
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΒΑΔΙΣΗΣ	Εστίαση στην προσπάθεια ορθοστάτισης	Έναρξη της βάρδισης με βοηθήματα και υποστήριξη ασθενών	Επανεκπαίδευση βάρδισης με εστίαση στην προοδευτική αύξηση της διάρκειας και την απόστασης	Διδασκαλία βάρδισης σε διάφορες επιφάνειες
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ	Συνδυασμός ενεργητικής και παθητικής άσκησης, ασκήσεις αντίστασης, αναπνευστικές ασκήσεις	Ίδια με φάση 1	Ίδια με φάση 1	Αύξηση αριθμού ασκήσεων ενδυνάμωσης και αντοχής
ΧΡΟΝΟΣ	15-30 λεπτά ανάλογα με την ανθεκτικότητα του εκάστου ασθενή	15-45 λεπτά	30-60 λεπτά	30-60 λεπτά
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	Καθημερινά, 1-7 φορές την εβδομάδα	Καθημερινά 5-7 φορές την εβδομάδα	Ίδια με φάση 2	Ίδια με φάση 2

-Πρωτόκολλο εντερικής σίτισης: Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ με απώλεια μυϊκής μάζας έχουν αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις με αποτέλεσμα την άμεση ανάγκη εντερικής θρέψης ώστε να επιτευχθεί η κάλυψη των αναγκών (Petros S et al, 2006). Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης (Alberta C et al 2009, Stapelton RD et al 2007,

Herridge MS et al 2003) έχει διαπιστωθεί ότι σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα θρεπτικά συστατικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερα έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμωδών επιπλοκών και υψηλότερης θνησιμότητας.

Παρά την αναγνώριση της σημασίας της εντερικής σίτισης, η παροχή της βέλτιστης διατροφής παραμένει δύσκολο να επιτευχθεί στις περισσότερες ΜΕΘ. Για τον λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η δημιουργία κάποιων πρωτοκόλλων που θα έχει ως στόχο τη βελτίωση των πρακτικών διατροφής (Andrea P Marshall et al, 2012). Ορισμένοι αλγόριθμοι για την βελτιστοποίηση αυτής της κατάστασης περιλαμβάνουν τα εξής:

- Αναγνώριση από τους νοσηλευτές των κενών που επικρατούν στην έρευνα ώστε να επιτευχθεί η υποστήριξη της εντερικής θρέψης (Velter MC et al, 2008)
- Ουσιαστική συμμετοχή των νοσηλευτών ως μέλη της διεπιστημονικής ομάδας στην ανάπτυξη συνθετικών πόρων διατροφής με αποτέλεσμα να εξασφαλιστεί ότι οι πτυχές της σίτισης που σχετίζονται με την νοσηλευτική πρακτική είναι βασισμένες σε τεκμηριωμένες διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές (Bourgault AM et al 2007, Dobson K & Scott A 2007, Jones NE et al 2007, Marshall AP & West SH 2006, Persenius MW et al, 2006).
- Εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών εντερικής σίτισης χρησιμοποιώντας μια συστηματική προσέγγιση η οποία ευθυγραμμίζεται με το τοπικό πλαίσιο και τους τρόπους άσκησης (Martin CM et al 2004 & Heyland DK 2010)
- Αξιολόγηση των εμποδίων στις τεκμηριωμένες διατροφικές στρατηγικές που αφορούν την κλινική κατάσταση του βαρέως πάσχοντος (Schneider PJ ,2006)
- Χρήση κοινωνικής αλληλεπίδρασης και ανάπτυξης κοινωνικών δικτύων για την διάδοση των κατευθυντήριων γραμμών (Marshall AP et al 2011)
- Συνεργασία του νοσηλευτή, ως μέλος της διεπιστημονικής ομάδας, όσον αφορά την κλινική πρακτική της εντερικής θρέψης, την εκπαίδευση και την έρευνα (Alberta C et al, 2010)
- Αναγνώριση της σημασίας της διατροφής ως θεραπεία για την βελτίωση των αποτελεσμάτων των νοσηλευόμενων ασθενών της ΜΕΘ (Wischmeyer PE & Heyland DK, 2010).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

-Η απώλεια μυϊκής μάζας του βαρέως πάσχοντος αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα και συχνότερα προβλήματα στη ΜΕΘ (Nanas S et al, 2008) επηρεάζοντας περισσότερο και προκαλώντας αλλοιώσεις στο καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό και το κυκλοφορικό σύστημα (Kristin J et al, 2007).

- Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της μυϊκής ατροφίας αφορούν τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, τις μεταβολές στη μικροκυκλοφορία, την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, την αδρανοποίηση των διαύλων νατρίου των σκελετικών μυών και τέλος την αύξηση έκφρασης της καλπαΐνης (Friendrich O et al, 2005).

-Η συχνότητα εμφάνισης της μυϊκής ατροφίας κυμαίνεται από 25% όταν η διάγνωση γίνεται με κλινικά κριτήρια ως 90% όταν χρησιμοποιούνται ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα (Nanas S et al 2008 & De Jonghe B et al 2002).

-Τα αίτια εμφάνισης της απώλειας μυϊκής μάζας είναι τόσο φαρμακευτικά (Nanas S et al 2008, Falagas ME et al 2006 ,De Jonghe B et al 2002) όσο και μη φαρμακευτικά (Chris Winkelman 2010, Holtfreter B et al 2008, Nanas S et al 2008, Schmutzhard E et al 2008 , Karen et al 2006, Bolton CF et al 2005, De Jonghe B et al 2002).

-Η διάγνωση της νόσου γίνεται κυρίως με κλινικά κριτήρια, ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα και τη βιοψία μυός (Alex D Truong et al, 2008).

-Η πρόληψη της μυϊκής ατροφίας αφορά την άμεση κινητοποίηση των ασθενών (Bailey P et al, 2007), την χρήση ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού (Μπουχλά Α και συν, 2009) και την αποφυγή των αιτιών κινδύνου (Nanas S et al 2008 & De Jonghe B et al 2002).

-Η συμβολή των επιστημόνων υγείας και ιδιαίτερα των νοσηλευτών μέσω μιας σειράς νοσηλευτικών παρεμβάσεων και πρωτοκόλλων μπορεί να μειώσει τα ποσοστά μυϊκής ατροφίας των βαρέως πασχόντων της ΜΕΘ με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους (Karen L Jonhson et al, 2007).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μία από τις συνηθέστερες επιπλοκές που συναντάται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς την μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) είναι και η απώλεια μυϊκής μάζας, η οποία προκαλείται από την παρατεταμένη ακινητοποίηση των μυών. Η κλινική εικόνα ασθενή με μυϊκή ατροφία περιλαμβάνει ,μεταξύ άλλων, τη γενικευμένη μυϊκή αδυναμία και δυσκολία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα. Διαγνωστικά μέσα αποτελούν η κλινική διάγνωση βάσει κλινικών κριτηρίων, η βιοψία μυός και τα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα. Η μυϊκή ατροφία επηρεάζει αρνητικά τα περισσότερα συστήματα του οργανισμού του βαρέως πάσχοντος, ωστόσο μεγαλύτερη αλλοίωση παρατηρείται στο καρδιαγγειακό, το κυκλοφορικό και το μυοσκελετικό σύστημα. Η παθοφυσιολογία του μυοσκελετικού συστήματος αφορά κυρίως τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, τις μεταβολές στη μικροκυκλοφορία, την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, την αδρανοποίηση διαύλων νατρίου και την αυξημένη έκφραση της καλπαΐνης. Με πολυπαραγοντική ανάλυση έχουν διαπιστωθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση μυϊκής ατροφίας στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τα φάρμακα (ιδιαίτερα τα κορτικοστεροειδή και οι νευρομυϊκοί αποκλειστές), η ακινησία, η σήψη και η υπεργλυκαιμία. Θεραπευτικά μέσα για την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας αποτελούν η αποφυγή έκθεσης των βαρέως πασχόντων στους παράγοντες κινδύνου, η πρώιμη κινητοποίηση των ασθενών καθώς επίσης και η χρήση του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού (HNME). Ο HNME αποτελεί μία εναλλακτική μορφή άσκησης και περιλαμβάνει την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος με στόχο την πρόληψη και την αντιμετώπιση της απώλειας μυϊκής μάζας και κατά επέκταση τη μείωση παραμονής των ασθενών στη ΜΕΘ. Παράλληλα με τον HNME, μία σειρά νοσηλευτικών παρεμβάσεων και πρωτοκόλλων μεταξύ των οποίων είναι ο απογαλακτισμός από τον αναπνευστήρα, ο έλεγχος του σακχάρου του αίματος, η εντερική και η παρεντερική θρέψη και η πρόληψη της σήψης αποτελούν μέσα με τα οποία το επιστημονικό προσωπικό της ΜΕΘ θα επιτύχει τη μείωση ανάπτυξης μυϊκής ατροφίας των βαρέως πασχόντων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Λέξεις-κλειδιά: μυϊκή ατροφία, πρόληψη, ΜΕΘ, βαρέως πάσχοντας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A Daniel Martin, Barbara K Smith, Paul D Davenport, Eloise Harman, Ricardo J Gonzalez-Rothi, Maher Baz, A Josef Layon, Michael J Banner, Lawrence J Caruso, Harsha Deoghare , Tseng-Tein Huang, Andrea Gabrielli, 2011. Inspiratory muscle strength improves weaning outcome in failure to wean patients. *Critical Care*, 15(2): 84-88.
2. Adihetty, PJ, Ljubicic V, Hood DA, 2007. Effect of chronic contractile activity on SS and IMF mitochondrial apoptotic susceptibility in skeletal muscle . *American Journal Physiology Endocrinology*, 292:748-755.
3. Ahrens T,2006. Hemodynamics in sepsis. *AACN Advancingg Critical Care*, 17: 435-445.
4. Alberta C, Gramlich L, Jones N, 2009. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med*, 35(10): 1782-1737.
5. Alberta C, MacDonald G, Gramlich L, 2010. Nurses perception of nutrition training and education for the ICU environment. *Nutrition Clinical Practice* , 21(1): 1-42.
6. Alex D Truong, Eddy fan, Roy G Brower, Dale M Needham,2009. Bench -to -bedside review: Mobilizing patients in the intensive care unit- from pathophysiology to clinical trials. *Critical Care* , 13: 216.
7. Amaya Villar, 2005. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Critical Care Med*, 33(2): 349-354.
8. American Journal of Health-System Pharmacy, 2002. Clinical Practice Guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patients, 59(2).
9. Andrea P Marshall, Naomi E Cahill, Leah Gramlich, Gwynee MacDonald, Cathy Alberta, Daren K. Heyland, 2012. Optimizing Nutrition in Intensive Care Units. *American Journal of Critical Care*, 21(3): 186-194.
10. Bagshaw SM, Egi M, George C, 2009. Early blood glyucose control andmortality in critically ill patients in Australia. *Critical Care Med*, 37:463- 470.
11. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, Veale K, Rodriquez L, Hopkins RO, 2007. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Critical Care Med*, 35:139-145

12. Banerjee P, Clark A, Witte K, Crowe L, Caulfield B, 2005. Electrical stimulation of unloaded muscles causes cardiovascular exercise by increasing oxygen demand. *European Journal cardiovascular prevention and rehabilitation*, 12:503-508.
13. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I, 2005. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *Journal of Neurology*, 252:343-351.
14. Benarik J, Lukas Z, Vondracek P, 2003. Critical illness poluneuromyopathy: The electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* , 29:1505-1514.
15. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja-M, 2005. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome . *Critical Care Med*, 33:711-715.
16. Berg HE, Eiken O, Miklavcic L, Mekjavic IB, 2007. Hip, thigh and calf muscle atrophy and bone loss after 5 weeks bedrest inactivity. *European Journal Applied Physiology* , 99:283-289.
17. Bierbrauer J and Weber-Carstens, 2011. Insulin resistance and protein catabolism in critically ill patients . *Anesthesiology Intensivemedicine Notfallmedizin Schmerzther* , 46(4): 268-274.
18. Bolton CF: Neuromuscular manifestations of critical illness, 2005. *Muscle Nerve*, 32(2):140-163.
19. Bourgault AM, Ipe L, Weaver J, Swartz S, O'Dea PJ, 2007. Development of evidence-based guidelines and critical care nurses' knowledge of enteral feeding . *Critical Care Nurse*, 27(4): 17-29.
20. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC , Bozza PT, 2007. Cytokines profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care* , 11:49 .
21. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, Schols AM, 2005 . Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1beta -511 single nucleotide polymorphism. *AM Journal of Clinical nutrition*, 82: 1059-1064.
22. Bruunsgaard H, 2005. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of Leukoc Biology* , 78: 819-835.
23. Burtin Ch, Clerckx B, Robbeets Ch, 2009. Early exercise in critically ill patients enhances short term functional recovery. *Critical Care Med*, 37:2499-2505.

24. Casaer MP, Hermans G, Wilmer A, Van de Berghe G, 2011. Impact of early parenteral nutrition completing enteral nutrition in adult critically ill patients (EPaNIC trial): a study protocol and statistical analysis plan for a randomised controlled trial. *Trials*, 12:21.
25. Darques JL, Bendahan D, Roussel M, Gianessini B, Tagliarini F, Le Fury, 2003. Combined in situ analysis of metabolic and myoelectrical changes associated with electrically induced fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 95:1476-1484.
26. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H, 2009. Intensive care unit – acquired weakness: Risk factors and prevention. *Critical Care Med*, 37: 309-315.
27. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, 2002. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*, 288: 2859-2867.
28. De Laat EH, Schoonhoven L, Pickkers P, 2006. Epidemiology, risk and prevention of pressure ulcers in critical ill patients: A literature review. *Journal of Wound Care*, 15:269-275.
29. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, Heyland DK, 2004. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients:harmful or beneficial? A systematic review of the evidence . *Intensive Care Med*, 30:1666-1671.
30. Dhand UK, 2006. Clinical approach to the weak patient in the Intensive Care Unit . *Respiratory Care* , 51:1024-1041
31. Dobson K and Scott A, 2007. Review of ICU nutrition support practices: implementing the nurse-led enteral feeding algorithm. *Nursing Critical Care*, 12(3): 114-123.
32. Doig G, Simpson F, 2005. Evidence-based Guidelines for Nutritional Support of the Critically Ill: Results of a Bi-national Guideline Development Conference. Available at: <http://www.evidencebased.net/files/EBGforNutSupportofICUpts.pdf> .
33. Donaldson S, Villanueva G, Rondinelli L, 2004. Rush University guidelines and protocols for the management of hyperglycemia in hospitalized patients: Elimination of the sliding scale and improvement of glycemic control throughout the hospital. *Diabetes Education*, 27:461-467.
34. Elliot R, McKinley S, Fox V, 2008. Quality improvement program to reduce the prevalence of pressure ulcers in an intensive care unit. *American Journal of Critical Care*, 17:328-334.
35. EV Kachaeva and BC Shenkman, 2012 . Various jobs of proteolytic enzymes in skeletal muscle during unloading: facts and speculations. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012:15.

36. Falagas ME, Kasiakou SK, 2006. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical Care*, 10:27.
37. Febbraio MA, Pedersen BK ,2002. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB journal*, 16:1335-1347.
38. Friedrich O, Fink RHA, Hund E, 2005. Understanding Critical illness myopathy: approaching the pathomechanism. *Journal of Nutrition*, 135:1813-1817.
39. Forbes Alastair, 2004. Parenteral Nutrition: New advances and observations. *Current Opinion in Gastroenterology*, 20(2).
40. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C, 2005. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Critical Care Med*, 33:349-354.
41. G. Firman MD, 2009. The Sequential Organ Failure (SOFA) Score.[online]. Updated 21 December 2011.
42. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmen-Dia JL, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodo Var A,2002. Critical illness polyneuropathy : risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients .*Intensive Care Med*, 27:1288-1296.
43. GBS McNeill MBChB MRCP, AJ Glossop BMedSci, BM, BS, MRCP, FRCA, DICM, 2012. Clinical applications of non-invasive ventilation in critical care . Continuing education in Anaesthesia, *Critical Care and Pain*, 12(1): 33-37.
44. Gerovasili V, Karatzanos L, Stefanidis K, Vitzilaios K, Anastasiou E, Antelli GA, 2008. Electrical muscle stimulation: A tool to prevent critical illness polyneuromyopathy. A prospective randomized study . *Intensive Care Med*, 34:200.
45. GerovasiliV, Karatzanos L, Papadopoulos E, Renieris P, Bouchla A, Markaki B, 2007. Electrical muscle stimulation has systemic effect on the microcirculation of ICU patients. *Intensive Care Med*, 33:262.
46. Gomez- Cabrera MC, Borrás C, Pallardo FV, Sastre J, Ji LL , Vina J, 2005. Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *Journal of Physiology* , 567:113-120 .
47. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, Schonhofer B, Stiller K, van de Leur H, Vincent JL, 2008. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of intensive Care Medicine Task Force on physiotherapy for Critically ill patients. *Intensive Care Med*, 34: 1188-1199.

48. Gosselink R, Bott J, Johnson, 2008. Physiotherapy for adult patients with critical illness recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive for critically ill patients Task Force on physiotherapy Care Medicine . *Int Care Med*, 34:1188-1199.
49. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, 2004. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*, 20:843-848.
50. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Faree M, Acosta JA, Blesa A, Montejo JC, de Lorenzo AG, Mesejo A, 2007. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Critical Care*, 11:10 .
51. Gregory CM, Bickel CS, 2005. Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Physical Therapy*, 85:358-364.
52. Guillouet M, Gueret G , Rannou F, Giroux-Metqes MA, Gioux M, Arvieux CC, Pennec JP, 2011. Tumor necrosis factor- α downregulates sodium current in skeletal muscle by protein kinase C activation: involvement in critical illness polyneuropathy. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 301(5): 1057-1063.
53. Hamada T, Hayashi T, Kimura T, Nakao K, Moritany T, 2004. Electrical stimulation of human lower extremities enhances energy consumption, carbohydrate oxidation and whole body glucose uptake. *Journal of Applied Physiology*, 96:911-916.
54. Heier Christofer R and Didonato Christine J, 2009. Translational readthrough by the aminoglycoside geneticin (G418) modulates SMN stability in vitro and improves motor function in SMA mice in vivo. *Human Molecular Genetics*, 18(7):1310-1322.
55. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F, Van de Berghe G, 2007. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respiratory Critical Care Med* , 175:480-489 .
56. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, 2003. One year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome . *N England Journal Med* , 348:683-693 .
57. Heyland DK, Cahill NE, Dhaliwal R, Sun X, Day AG, McClave SA, 2010. Impact of enteral feeding protocols on enteral nutrition delivery: results of a multicenter observational study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(6): 675-684.
58. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, Canadian Critical Care Clinical Practise Guidelines Committee, 2003. Canadian clinical practise guidelines for

nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*, 27:355-373

59. Hise ME, Halterman K, Gajewski BJ, Parkhurst M, Moncure M, Brown JC, 2007. Feeding practices of severely ill intensive care unit patients: an evaluation of energy sources and clinical outcomes . *Journal of Am Diet Association* , 107:458-465.

60. Hopkins RO, Spuhler VJ, Thosen GE, 2007. Transforming ICU culture to facilitate early mobility . *Critical Care Clinic*, 23:35-53.

61. Hough CL , Needham DM, 2007. The role of future longitudinal studies in ICU survivors: understanding determinants and pathophysiology of weakness and neuromuscular dysfunction. *Current opinion Critical Care* , 13:489-496.

62. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VG, Kollef MH, 2002. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonia. *Chest*, 122:262-268.

63. Janssen T, Hopman M, 2003. Blood flow response to electrically induced twitch and tetanic lower-limb muscle contractions. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 12(84): 982-987.

64. Jones NE, Dhaliwal R, Day AG, 2008. Factors predicting adherence to the Canadian Clinical Practice Guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adults patients. *Journal of Critical Care*, 23:301-307.

65. Jones NE, Suurdt J, Quelette- Kuntz H, Heyland DK, 2007. Implementation of the Canadian Clinical practice guidelines for nutrition support: a multiple case study of barriers and enablers. *Nutrition Clinical Practice*, 22(4): 449-457.

66. Karen L Johnson, PhD, RN, 2007. Neuromuscular complications in the intensive care unit. *Critical illness polyneuromyopathy* , 2(18): 162-182.

67. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC, GenIMS investigators, 2007. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and inflammatory markers of sepsis (GenIMS) study . *Archives of internal medicine*, 167(15):1655-1663.

68. Kortebein B, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ, 2007. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults . *JAMA*, 297:1772-1774.

69. Korupolu R, Gifford J, Needham DM, 2009. Early mobilization of critically ill patients: reducing neuromuscular complications after intensive care. *Contempt Critical Care*: in press

70. Kothman E, Baoudouin SV, 2006. Mitochondrial dysfunction and critical illness myopathy . In: Vincent JL, ed. Year book of Intensive Care and Emergency Medicine. New York: Springer :79-87.
71. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, 2006. ESPENguidelines on Enteral nutrition: Intensive Care. Clinical Nutrition . 25:210-223.
72. Kristin J Stuempfle, Daniel G Drury, 2007. The physiological consequences of bed rest. Journal of exercise physiology,10(3):32-41.
73. Kristin M Santa and PharmD, 2010. Treatment Options for Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and stroke-like Episodes (MELAS) Syndrome. Pharmacotherapy, 30(11): 1179-1196.
74. Lanone S, Taille C, Boczkowski J, Aubier M,2005. Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. Intensive Care Med, 31:1611-1617.
75. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, Bera P, Luciani D, Nardella A, Vittorielli E, Simini B, Candiani A, 2007. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. Critical Care, 11: 11.
76. Laure L, Daniele N, Suel L, 2010. A new pathway encompassing calpain 3 and its newly identified substrate cardiac ankyrin repeat protein is involved in the regulation of the nuclear factor-B pathway in skeletal muscle. The FEBS Journal, 277(20):4322-437.
77. Leanne M Aitken, RN, PhD, FRCNA, Ged Williams, RN, MHA, Maurene Harvey, RN, MPH, Stijn Blot, RN, Cc, RN, MNSc, PhD, Ruth Kleinpell, RN, PhD, Sonia Labeau, RN, MNSc, Andrea Marshall, RN, PhD, Gillian Ray- Barruel, RN, Grad Cert ICU Nursing, BA Hons, Patricia A Moloney-Harmon, RN, MS, CCNS, FAAN, Wayne Robson, RN, Msc, Alexander P. Johnson, RN, MSN, ACNP-BC, CCNS, CCRN, Pang Nguk Lan, RN, Msc, Tom Ahrens, RN, DNS, FAAN, 2011. Nursing considerations to complement the surviving sepsis campaign guidelines. Critical Care Medicine, 39(7): 1800-1818.
78. Levitt JE, Gould MK, Ware LB, Matthay MA,2009. The pathogenetic and prognostic value of biologic markers in acute lung injury. Journal of Intensive Care Med , 24(3):151-167.
79. Ma XW, Li Q, Xu PT, Zhang L, Li H, Yu ZB, 2011. Tetanic contractions impair sarcomeric Z-disc of atrophic soleus muscle via calpain pathway. Molecular and Cellular Biochemistry, 354(1-2): 171-180.

80. Marin H Koller and Scott T Micek, 2010. Using protocols to improve patient outcomes in the Intensive Care Unit: Focus on mechanical ventilation and sepsis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 31(1):19-30.
81. Mark A Perazella, 2012. Drug use and Nephrotoxicity in the Intensive Care Unit . *Kidney International*, 81(12):1172-1178.
82. Marshall AP and West SH, 2006. Enteral feeding in the critically ill: are nursing practices contributing to hypocaloric feeding? *Intensive Critical Care of Nurses*, 22(2):95-105.
83. Marshall AP, West SH, Aitken LM, 2011. Preferred information sources for clinical decision making: critical care nurses' perceptions of information accessibility and usefulness. *Worldviews Evidence Based Nurses*, 8(4):224-235.
84. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ, 2004. Southwestern Ontario Critical Care Research Network . Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical care enteral and parenteral therapy (ACCEPT) . *CMA Journal*, 170(2):197-204.
85. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, 2009. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients: Society of Critical Care Medicine and American society of Parenteral and enteral nutrition: Executive summary. *Critical Care Med*, 37: 1757-1761.
86. Maxwell D, Carrigan L, Merritt C, 2009. Comparison of continuous central venous oxygen saturation and standard central venous catheters in septic patients at a large, non-academic tertiary medical center. *Critical Care Med*, 37:216.
87. Mc Neil C, Murray B, Rice C, 2006. Differential changes in muscle oxygenation between voluntary and stimulated isometric fatigue of human dorsiflexors. *Journal of Applied Physiology*, 100:890-895.
88. McKendry M, McGloin H, Saberi D, 2004. Randomized controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BM Journal*, 329:258.
89. Michet ST, Roubinian N, Heuring T, 2006. Before-after study of a standardized hospital order set from the management of septic shock. *Critical Care Med*, 34:2707-2713.
90. Moloney-Clarke M, Lyons GM, Breen P, Burke PE, Grace PA, 2006. Haemodynamic study examining the response of venous blood flow to electrical stimulation of the gastrocnemius muscle in patients with chronic venous disease . *European Journal Vascular Surgery*, 31:300-305

91. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S, Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD, Haponik E, 2008. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure . *Critical Care Med*, 36:2238-2243.
92. Murphy RM, Verburg E, Lamb GD, 2006. Ca activation of diffusible and bound pools of μ -calpain in rat skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 576(2): 595-612.
93. Naini A, Kaufmann P, Shanske S, 2005. Hypocitrullinemia in patients with MELAS:an insight into the MELAS paradox. *Neurological Science*, 229-230:187-193.
94. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, 2008. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurology Scand* , 118: 175-181
95. Needham DM, 2008. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA* , 300:1685-1690.
96. Nielsen S, Pedersen BK, 2008. Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Critical opinion in Pharmacology*, 8(3):346-351.
97. Pandit L, Aqrawal A, 2006. Neuromuscular disorders in critical illness. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(7): 621-627.
98. Papazian Laurent, Jean-Marie Forel ,Arnaud Gacouin, Christine Penot-Ragon, Gilles Perrin, Anderson Loundou, Samir Jaber, Jean-Michael Arnal, Didier Perez, Jean-Marie Seghboyan, Jean-Michael Constantin, Pierre Courant, Jean-Yves Lefrant, Claude Guerin, Gwenael Prat, Sophie Morange, Antonie Roch, 2010. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome . *The new England Journal of medicine*, 363(12):1107-1116.
99. Perme C and Chandrashekar R, 2009. Early mobility and walking program for patients in intensive care units: creating a standard of care. *American Journal of Critical Care*, 18(3): 212-221.
100. Persenius MW, Larsson BW, Hall-Lord ML, 2006. Enteral Nutrition in intensive care: nurses' perceptions and bedside observations. *Intensive Critical Care of Nurses*, 22: 82-94.
101. Peter J Adhihetty , Michael FN O'Leary, David A Hood, 2008. Mitochondria in skeletal muscle: Adaptable Rheostats of Apoptotic Susceptibility. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 36(3): 116-121.

102. Peter N Johnson, Pharm D, Jamie Miller, Andrew K Gormley,MD, 2011. Continuous infusion neuromuscular blocking agents in critically ill neonates and children . *Pharmacotherapy*, 31(6): 609-620.
103. Petersen AM , Pedersen BK, 2005. The anti-inflammatory effect of exercise . *Journal Applied Physiology*, 98:1154-1162.
104. Petros S, Engelmann L, 2006. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clinical nutrition*, 25: 210-223.
105. Powers, SK, AN Kavazis, JM MCClung, 2007. Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *Journal Applied Physiology*, 102: 2389-2397.
106. Ream RS, Mackey K, Leet T, 2007. Association of nursing workload and unplanned extubations in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care Med*, 8:366-371.
107. Reid C, 2006. Frequency of under and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *Journal of Human Nutrition Diet*, 19:13-22.
108. Rich MM , Pinter MG, 2003. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fiber inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *Journal of Physiology* , 547:555-566.
109. Rich MM, McGarvey ML, Teener JW, Frame LH, 2002. ECG changes during septic shock. *Cardiology*, 97:187-196.
110. Robinson A, 2008. Physiology of muscle and nerve. In: Robinson A, Snyder-Mackler L (eds) *Clinical Electrophysiology*. 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 71-106 .
111. Robinson A,2008. Instrumentation for electrotherapy. In: Robinson A, Snyder-Mackler L (eds) *Clinical electrophysiology*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 27-70.
112. Sandra L. Kane, Pharm D, Joseph F Dasta, MS, FCCM, 2002. Clinical outcomes of critical illness polyneuropathy. *Pharmacotherapy*, 22(3).
113. Scaglia F and Northrop, 2006. The mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs*, 20:443-464.
114. Schmutzhard E, Pfausler B,2008. It's not only biochemistry: a possible pathogenetic role of immobilization/immobility in critical illness polyneuromyopathy. *Critical Care Med*, 36:1021-1022.
115. Schneider PJ, 2006. Nutrition support teams: an evidence-based practice. *Nutrition Clinical Practice*, 21(1): 62-67.

116. Sean Patrick Kane, PharmD, BCPS, 2011. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Calculator [online]. Updated 16 June 2012.
117. Sean Patrick Kane, PharmD, BCPS, 2011. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Calculator [online]. Updated 16 June 2012).
118. Shorr AF, Mlcek ST, Jackson WL, 2007. Economic implications of an evidence based sepsis protocol : Can we improve outcomes and lower costs? *Critical Care Med*, 35:1257-1267.
119. Simona O Butler, Imad F Btaiche, Cesar Alaniz, 2005. Relationship between Hyperglycemia and infection in critically ill patients . *Pharmacotherapy*, 25(7): 963-976.
120. Smith IJ, Dodd SL, 2007. Calpain activation causes a proteasome-dependent increase in protein degradation and inhibits the Akt signaling pathway in rat diaphragm muscle. *Experimental physiology*, 92(3): 56-573.
121. Sproule DM and Kaufmann P, 2008. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Annals of the New York Academy of sciences*, 1142:133-158.
122. Stapelton RD, Jones NE, Heyland DK, 2007. Feeding critically ill patients: what is the optimum amount? *Critical Care Med* , 35(9):535-540.
123. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM, 2007. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* , 33:1876-1891
124. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM, 2007. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness : a systematic review. *Intensive Care Med*, 31:157-161.
125. Stiller K, 2007. Safety issues that should be considered when mobilizing critically ill patients. *Critical Care Clinic*, 23:35-53.
126. Strasser EM , Wessner B, Roth E, 2007. Cellular regulation of anabolism and catabolism in skeletal muscle during immobilization, aging and critical illness. *Wiener Klinische Wochenschrift* , 119(11-12): 337-348.
127. Van de Berghe G, 2004. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care. *Journal of Clinical Invest*, 114:1187-1195.
128. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Beox P, Bruyninckx F, Wouters PJ, 2005. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* , 64: 1348-1353.

129. van Hees WH, Willem-Jan M Schellekens, Marianne Linkels, Floris Leenders, Jan Zoll, Rogier Donders, PN Richard Dekhuijzen, Johannes G van der Hoeven, Leo MA Heunks, 2011. Plasma from septic shock patients induces loss of muscle protein. *Critical Care*, 15:233.
130. Van Mook WN, Hulsewe-Evers RP, 2002. Critical illness pluneuropathy. *Current Opinion in Critical Care*, 8(4):302-310.
131. Vanderthommen M, Duteil S, Wary C, Raynaud JC, Leroy-Willig A, Crielaard JM, 2003. A comparison of voluntary and electrically induced contractions by interleaved H- and P- NMRS in humans. *J Applied Physiology*, 94:1012-1024 .
132. Vetter ML, Herring SJ, Sood M, Shah NR, Kalet AL, 2008. What do resident physicians know about nutrition? An evaluation of attitudes, self-perceived proficiency and knowledge. *American Journal Coll Nutrition*, 27(2): 287-298.
133. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van dH I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M, Van de Berghe G, 2009. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective randomized controlled study. *Lancet*, 373:547-556.
134. Weber- Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke Klaus D, Spies Claudia D, Spuler S, Keh D, 2010. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Critical Care*, 14(3):119.
135. Wilson M, Weinreb G, Hoo GH, 2007. Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols. *Diabetes Care*, 30:1005-1011.
136. Winkelman C, Higgins PA, Chen YJ, 2005. Activity in the chronically critically ill. *Dimens Critical Care Nursing*, 24:281-290.
137. Wischmeyer PE and Heyland DK, 2010. The future of critical care nutrition therapy. *Critical Care Clinic*, 26(3): 433-441.
138. Zhen Van, Vitor A Lira, Nicholas P Greene, 2012. Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 40(3): 159-164.
139. Βασιλόπουλος Γ, 2005. Πρόληψη κατακλίσεων .Πρακτικά 2^{ου} Πανελληνίου συνεδρίου Επούλωσης τραυμάτων και ελκών. Αθήνα.
140. Μπούχλα Α, Καρατζάνος Ε, Γεροβασίλη Β, Ζέρβα Ε, Νανάς Σ, 2009. Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός ως εναλλακτική μορφή άσκησης σε βαρέως πάσχοντες. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 26:759-777.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Τα συστήματα βαθμολόγησης της σοβαρότητας της ασθένειας αναπτύσσονται με σκοπό την αξιολόγηση της παροχής υπηρεσιών καθώς επίσης την πρόβλεψη της έκβασης των βαρέως πασχόντων ασθενών που νοσηλεύονται στην μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

ΑΡΑΧΕ II

Η κλίμακα ΑΡΑΧΕ II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Calculator) ανήκει στα συστήματα μέτρησης της βαρύτητας της νόσου. Έχει σχεδιαστεί για την αριθμητική μέτρηση της βαρύτητας της νόσου στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Εφαρμόζεται εντός 24 ωρών από την εισαγωγή του ασθενή στη ΜΕΘ και η βαθμολογία του σκορ κυμαίνεται από 0 ως 71 βαθμούς. Υψηλότερες βαθμολογίες αντιστοιχούν σε μία πιο βαριά μορφή της νόσου και κατά επέκταση σε υψηλότερο κίνδυνο θανάτου (Sean PK et al, 2011).

Το ΑΡΑΧΕ II σκορ απαρτίζεται από τους παρακάτω παραμέτρους (Sean PK et al, 2011):

- Θερμοκρασία σώματος
- Καρδιακή συχνότητα
- Αναπνευστική συχνότητα
- Ηλικία (αν και δεν έχει προσδιοριστεί το κατώτερο όριο ηλικίας που να επιτρέπει τη χρήση του ΑΡΑΧΕ II, φαίνεται να λειτουργεί ορθότερα για ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω.
- 15-GCS(Βαθμολογία του βαθμού του κώματος με την Κλίμακα Γλασκόβης)
- Οξυγόνο αίματος(μέτρηση FiO_2 και PaO_2)
- Μέση αρτηριακή πίεση
- ΡΗ αίματος
- Νάτριο αίματος
- Κάλιο αίματος
- Κρεατινίνη
- Αιματοκρίτης
- Προηγθέν ιστορικό βαριάς οργανικής ανεπάρκειας ή ανοσοανεπάρκειας (ηπατική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια)
- Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

SOFA

Η κλίμακα SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) αποτελεί ένα εργαλείο για την εκτίμηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στους νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ. Σε αντίθεση με την κλίμακα APACHE II, η SOFA έχει σχεδιαστεί για να επικεντρωθεί στη δυσλειτουργία και τη νοσηρότητα των οργάνων, δίνοντας έτσι λιγότερη έμφαση στην πρόβλεψη της θνησιμότητας (Sean PK et al, 2011). Το SOFA σκορ αποτελεί έναν καλό δείκτη πρόγνωσης κατά την διάρκεια των πρώτων ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ. Ανεξάρτητα βέβαια από την αρχική βαθμολογία, μία αύξηση του σκορ κατά τις πρώτες 48 ώρες νοσηλείας στη μονάδα φαίνεται να προβλέπει ένα ποσοστό θνησιμότητας περίπου 50% (G Firman MD, 2009).

Το σκορ SOFA αποτελείται από 6 μεταβλητές, κάθε μία από τις οποίες αντιπροσωπεύει ένα σύστημα οργάνων (G Firman MD, 2009) :

- Αναπνοή (μέτρηση PaO_2/ FIO_2 , SaO_2/ FIO_2)
- Πήξη (αιμοπετάλια)
- Συκώτι (χολερυθρίνη)
- Καρδιαγγειακό σύστημα(υπόταση)
- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (αποτελέσματα κλίμακας Γλασκόβης)
- Νεφρά (κρεατινίνη, παραγωγή ούρων)

Κάθε όργανο βαθμολογείται από 0(φυσιολογική τιμή) ως 4(χειρότερη τιμή), παρέχοντας μία ημερήσια βαθμολόγηση από 0 ως 24 βαθμούς.