

Nevromuskulære komplikasjoner ved sepsis

Nevromuskulære komplikasjoner i form av slappe pareser og hypo- eller arefleksi opptrer hyppig under forløpet av sepsis og multiorgansvikt. Initial affeksjon av respirasjonsmuskulatur og diafragma er typisk, og muskelsvekkelsen erkjennes når den akutte sykdomsfasen er over og pasienten skal kobles fra respirator. Reduserte muskelamplituder ved nevrografi og spontan denervasjonsaktivitet ved EMG er vanlige funn ved nevrofysiologisk undersøkelse.

Vi beskriver tre pasienter som utviklet alvorlige pareser under behandling av kritisk sykdom og sepsis. To av pasientene hadde akutt aksonal polyneuropati, i det ene tilfellet kombinert med sannsynlig myopati. En pasient hadde akutt myopati.

Omfattende slappe pareser under forløpet av kritisk sykdom kan skyldes akutt polyneuropati, men myopati er også vanlig, enten isolert eller i kombinasjon med neuropati. Det er ofte vanskelig å skille mellom neuropati og myopati. De kliniske og nevrofysiologiske funn kan være av liknende type, og enkle differensialdiagnostiske kriterier foreligger ikke. Sepsis og multiorgansvikt er de viktigste etiologiske faktorer, men enkelte medikamenter kan også spille en rolle i patogenesen. Det foreligger ingen kausal terapi ved disse tilstandene. I de mest alvorlige tilfeller kreves langvarig opptrening og rehabilitering.

Sepsis er en alvorlig komplikasjon til ulike infeksjoner. Under forløpet kan det inntre sviktende funksjon av flere organer, noe som krever intensiv behandling med kunstig ventilasjon, dialyse, intravenøs ernæring og tilførsel av en rekke medikamenter. Mortalitets- og morbiditet er høy (1). Affeksjon av det sentrale og perifere nervesystem og av muskulaturen opptrer hyppig (2, 3). Slappe pareser som også involverer respirasjonsmuskulaturen samt hypo- eller arefleksi kan påvises i en betydelig del av tilfellene (3). Ofte vil årsaken være akutt polyneuropati, men et liknende sykdomsbilde – trolig på bakgrunn av akutt myopati – kan opptre under tilsvarende forhold (4). Tilstanden erkjennes når den tilgrunnliggende sykdom er på retur,

Bjørn Karlsen

bkar@haukeland.no

Seksjon for klinisk nevrofysiologi

Christian A. Vedeler

Nevrologisk avdeling

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

Karlsen B, Vedeler CA.

Neuromuscular complications of sepsis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 799–801.

Background. Neuromuscular complications are common in patients treated for sepsis and multiple organ dysfunction in critical care units. Failure to wean from the ventilator, due to involvement of the respiratory system, and severe muscular weakness are typical symptoms. Electrophysiological examination demonstrates fibrillation potentials and reduction of compound muscular action potential amplitudes.

Material and methods. We report three patients with severe muscular weakness during treatment of critical illness.

Results. Critical illness polyneuropathy was the main cause of weakness in two patients, with a presumed superimposed myopathy in one. A third patient had critical illness myopathy.

Interpretation. Critical illness polyneuropathy and myopathy – either as separate or combined entities – are common causes of muscular weakness during treatment of critical illness. These disorders are often difficult to distinguish from each other, as the clinical and electrophysiological findings may overlap. Sepsis and multiple organ dysfunction are the main aetiological factors, but certain drugs may contribute to the pathogenesis. No specific treatment exists. In the most severe cases long-lasting physiotherapy and rehabilitation is needed.

idet vedvarende svekket respirasjonskraft medfører problemer når pasienten skal kobles fra respirator (3). Nevrofysiologisk undersøkelse viser funn som ved akutt aksonal motorisk eller motorisk-sensorisk polyneuropati (5), men tidvis opptrer forandringer som kan tyde på myopati.

Årsakene til polyneuropati og myopati hos pasienter med kritisk sykdom er lite kjent, men antas i hovedsak å være relatert til ulike prosesser som initieres av sepsis (2). Alvorlige traumer og forbrenninger kan utløse liknende reaksjoner (1, 2). Tilstandene kan ha varierende alvorlighetsgrad, og er trolig underdiagnostiserte. I det følgende presenteres tre pasienter som utviklet slapp tetraparese/paralyse under intensivbehandling av alvorlig sykdom.

Pasient 1. En 57 år gammel kvinne med kronisk obstruktiv lungesykdom og redusert lungekapasitet ble i juni 1999 innlagt ved lungeavdelingen pga. pneumoni og respirasjonssvikt. Det tilkom en uttalt bronkospasme, og dagen etter ble pasienten overflyttet til intensivavdelingen, intubert og tilkoblet respirator. På tross av intravenøs tilførsel av antibiotika, bronkolytika og kortikosteroider utviklet hun sepsis. Senere oppstod paralytisk ileus, og en uke etter innleggelsen ble det utført transversotomi.

Ved nevrologisk undersøkelse fem dager senere var pasienten tilkoblet respirator, men var våken og responderte adekvat. Det forelå slappe paralyser av armer og bein, tydelig smerterespons, arefleksi samt indifferente plantarreflekser. Undersøkelse av spinalvæske og kreatinkinase var normal.

Nevrofysiologisk undersøkelse ble utført to uker etter innleggelsen og gjentatt fire uker senere. Nevrografi viste normale motoriske ledningshastigheter, men det forelå reduserte motoriske amplituder. Undersøkelse av n. phrenicus viste latenser i øvre normalområde uten sikker amplitudereduksjon. EMG av ekstremitetsmuskulatur og diafragma viste fibrillasjonspotensialer og positive skarpe bølger (spontan denervasjonsaktivitet). Ved aktiv kontraksjon av biceps og diafragma fremkom noen få motorenhetspotensialer, men det var ingen aktivitet i de øvrige undersøkte muskler.

Pasientens tilstand bedret seg, og respiratorbehandlingen kunne gradvis avvikles. Ved nevrologisk undersøkelse seks måneder etter innleggelsen var motilitet og reflekser normale, men berørings- og smertesansen var lett svekket og vibrasjonssansen var opphevet distalt for ankene.

Pasient 2. En 62 år gammel uførepensjonert mann med astma og kronisk obstruktiv lungesykdom ble i desember 1999 innlagt ved lungeavdelingen pga. pneumoni og respirasjonssvikt. Dagen etter ble han overflyttet til intensivavdelingen, intubert og tilkoblet respirator. Respiratorbehandlingen vedvarte i to uker, og han ble behandlet med antibiotika, teofyllin, terbutalin samt intravenøs metylprednisolon. Etter hvert som pasienten våknet til, ble det oppdaget at han hadde pareser i ekstremitetene.

Ved nevrologisk undersøkelse tre uker etter innleggelsen var pasienten frakoblet respirator, men hadde redusert respirasjonskraft samt hes og lav stemme. Det forelå en generell muskeltrofi med uttalte slappe pareser, arefleksi og indifferente plantarreflekser. Vibrasjonssansen var svekket distalt for knærne, men det var normal sensibilitet for berøring og smerte.

Nevrofysiologisk undersøkelse en uke senere viste motoriske ledningshastigheter omkring nedre grense, men reduserte motoriske amplituder. EMG av distal og proksimal muskulatur viste fibrillasjonspotensialer og positive skarpe bølger (spontan denervasjonsaktivitet). Ved muskelkontraksjon fremkom motorenhetspotensialer av en type som kan opptre ved myopati.

Tilstanden bedret seg gradvis, med økende muskelkraft, bedre respirasjon og allmenntilstand. Pasienten ble utskrevet etter fire måneder, men han var stadig avhengig av kontinuerlig oksygentilførsel.

Pasient 3. En 75 år gammel kvinne pådrog seg brudd i venstre arm etter et fall ultimo november

Tabell 1 Tre pasienter med nevromuskulære komplikasjoner under forløpet av kritisk sykdom og sepsis

Pasient	Alder, kjønn	Bakgrunn	Nevrologiske funn	Nevrofysiologiske funn	Diagnose
1	57 år ♀	Kronisk obstruktiv lungesykdom Pneumoni Sepsis Respirasjonssvikt Paralytisk ileus Transversotomi	Våken/orientert Respiratorytrengende Slappe paralyser Normal smerterespons Arefleksi	Lave amplituder ved nevrografi Spontan denervasjonsaktivitet ved EMG av ekstremitetsmuskulatur og diafragma Noen få motorenhetspotensialer	Akutt aksonal polyneuropati
2	62 år ♂	Kronisk obstruktiv lungesykdom Astma Pneumoni Sepsis Respirasjonssvikt	Våken/orientert Redusert respirasjonskapasitet Slappe pareser Svekket vibrasjonssans distalt begge bein Arefleksi	Lave amplituder ved nevrografi Spontan denervasjonsaktivitet ved EMG av ekstremitetsmuskulatur Tallrike polyfasiske motorenhetspotensialer	Akutt aksonal polyneuropati/myopati
3	75 år ♀	Peritonitt Sepsis Respirasjonssvikt Nyresvikt Abdominal abscess Laparotomi	Våken/orientert Respiratorytrengende Slappe pareser/paralyser Normal sensibilitet Arefleksi	Lave amplituder ved motorisk nevrografi Uttalt polyfasiske motorenhetspotensialer ved EMG Lavamplitudig, mettet interferensmønster	Akutt myopati

1999. Dagen etter merket hun økende abdominal smerter, og ble innlagt ved kirurgisk avdeling. Ved laparotomi ble det påvist perforasjon av colon sigmoideum og fekal peritonitt. Postoperativt ble hun liggende lenge på intensivavdelingen, og utviklet sepsis og multiorgansvikt med behov for dialyse og kontinuerlig respiratorbehandling.

Ved nevrologisk undersøkelse to uker etter innleggelsen var pasienten tilkoblet respirator, men var våken og orientert. Hun kunne så vidt knipe i hendene og bevege ankler og tær, men virket paralytisk i de øvrige muskler. Det var normal sensibilitet for berøring, smerter og vibrasjon. Dype senereflekser var svake/utslukkede, og plantarrefleksene var nedadvendte.

Nevrofysiologisk undersøkelse ble utført samme dag og gjentatt to uker senere. Motorisk og sensorisk ledningshastighet var normal, men motoriske amplituder var lave. EMG viste ingen tegn til denervasjonsaktivitet. Aktiv muskelkontraksjon var meget svak, men det fremkom motorenhetspotensialer av en type som tydet på myopati.

Postoperativt utviklet pasienten en abdominal abscess, og senere oppstod flere komplikasjoner relatert til denne. Hun døde fem uker etter innleggelsen.

Diskusjon

Under forløpet av kritisk sykdom og sepsis utviklet våre tre pasienter alvorlige nevromuskulære symptomer som vedvarte lenge etter at den akutte sykdomsfasen var over (tab 1). Et tilsvarende sykdomsbilde ble første gang rapportert av Bolton og medarbeidere i 1984 (6), og har senere – under betegnelsen «critical illness polyneuropathy» – vært omtalt en rekke ganger. De kliniske funn er hovedsakelig av motorisk type. Sensoriske funn kan være inkonstante og beskjedne (3), og er dessuten vanskelig å påvise hos pasienter med kritisk sykdom. Respirasjonssvekkelsen opptrer tidlig, og kan være det mest fremtredende symptom.

Patogenesen er uklar, men endret mikrosirkulasjon til perifere nerver spiller trolig

en rolle. Ved sepsis øker den mikrovaskulære permeabilitet som en følge av cytokinfri-gjøring. Dette resulterer i endonevralt ødem, som kan forårsake hypoksi via flere mekanismer, og prosessen forsterkes ved at blodkar som forsyner perifere nerver mangler autoregulering (3). Cytokiner kan muligens også ha en direkte toksisk effekt på perifere nervefibrer. Patologisk-anatomisk undersøkelse av perifere nerver har vist en distal aksonal degenerasjon uten inflammatoriske forandringer (6, 7). En prospektiv undersøkelse med enkeltfiber-EMG gav holdepunkt for lokalisasjon til terminale motoriske aksoner (8). Viktige differensialdiagnoser er myopati, myastenia gravis, botulisme, Guillain-Barrés syndrom samt neuropatier av annen årsak (9).

Myopati

Akutt myopati kan også være relatert til sepsis og kritisk sykdom (10, 11), og fremtrer klinisk med generelle slappe pareser og respirasjonssvikt. Muskelbiopsi kan vise atrofiske muskelfibrer, enkelte ganger med selektiv affeksjon av type 2-fibrer. Dessuten kan tap av myosinholdige muskelfibrer og muskelfibernekrose påvises (12, 13). Ved muskelfibernekrose kan serumverdiene av kreatinkinase øke, men hos omtrent halvparten av pasientene med myopati er muskelenzymene normale (4).

Akutt alvorlig muskelsvakhet under behandling av status asthmaticus med høydose kortikosteroide har vært rapportert flere ganger (14). Elektronmikroskopisk undersøkelse har i noen tilfeller vist destruksjon av tykke myosinfilamenter (15). Relasjonen mellom de patologiske forandringene og den uttalte muskelsvakheten er ikke alltid enty-

dig. Enkelte arbeider tyder på at den paretiske muskulatur ikke lar seg eksitere ved direkte elektrisk stimulering (16). Dette kan skyldes vedvarende depolarisering av muskelmembranen (17), og de uttalte paresene kan i disse tilfellene ha sammenheng med sviktende membranfunksjon.

Nevrofysiologisk undersøkelse

Nevrografi og EMG er viktige supplerende undersøkelser ved utredning av alvorlige pareser av denne typen. Motorisk og sensorisk ledningshastighet og distale motoriske latenser vil i hovedsak ligge innenfor normalområdet. Det mest konstante funn er redusert muskelamplitude ved stimulering av motoriske nerver (5, 18). Dette ble påvist hos våre tre pasienter, og kan være forenlig med polyneuropati av aksonal type, men tilsvarende funn sees også ved myopati. Fibrillationspotensialer og positive skarpe bølger (spontan denervasjonsaktivitet) ved EMG bekrefter den aksonale affeksjon (5, 18). Forandringer av denne typen ble påvist både hos pasient 1 og pasient 2.

Undersøkelse av n. phrenicus og diafragma kan dokumentere og gradere affeksjon av respirasjonssystemet (5). Phrenicus-nevrografi gir ofte lav amplitude med normal latens, mens EMG av diafragma kan vise denervasjonsaktivitet (19), som påvist hos pasient 1.

Neuropati eller myopati

Det foreligger ingen entydige kriterier for å skille mellom polyneuropati og myopati som er relatert til sepsis og kritisk sykdom (8). Muskelbiopsi kan gi avklaring, men ble ikke utført hos noen av våre pasienter. Undersøkelser av tilsvarende pasientgrupper

har vist hyppig opptreden både av myopati (20, 21) og et blandingsbilde av myopati og nevropati (21). Påvirkning av ionekanaler/ionestrømmer i muskelmembranen kan ha betydning for muskelsvakheten uten at strukturelle forandringer kan påvises med konvensjonelle metoder (22). I slike tilfeller kan direkte elektrisk muskelstimulering gi diagnostisk informasjon (23). Nevromuskulær transmisjonssvikt er beskrevet, og relateres til behandling med medikamenter som blokkerer overføringen av motoriske nerveimpulser (15). Diagnosen stilles ved repetert nervestimulering.

De nevrologiske funn hos pasient 1 og pasient 2 var i hovedsak av samme type. Funnene ved nevrografi tydet på en primær aksonal degenerasjon, og EMG viste tegn til akutt denervering. Denervasjonsaktivitet kan også påvises ved myopati, særlig dersom det foreligger nekrotiske muskelfibrer, men er oftest lite fremtredende. Hos pasient 2 fremkom motorenhetspotensialer av en type som kan opptre ved myopati, men tilsvarende funn kan også sees ved affeksjon av terminale motoriske aksoner, med fragmentering av den motoriske enheten (8). De nevrologiske symptomene hos pasient 1 har mest sannsynlig vært forårsaket av akutt polyneuropati relatert til sepsis og kritisk sykdom. Pasient 2 har trolig hatt en tilsvarende tilstand, muligens i kombinasjon med myopati.

De kliniske funn hos pasient 3 var som hos de øvrige pasientene, men paresene var mindre uttalte distalt. Det ble ikke påvist denervasjonsaktivitet ved EMG, derimot fremkom motorenhetspotensialer av en type som tydet på myopati. Diagnosen hos denne pasienten kan derfor ha vært akutt myopati relatert til sepsis og multiorgansvikt. Kreatinkinase var normal hos våre tre pasienter.

Behandling og prognose

Det finnes ingen spesifikk behandling for den alvorlige muskelsvakheten som kan opptre ved kritisk sykdom. Optimal behandling av sepsis og organsvikt er viktig, og fullverdig ernæring må tilstrebes. Medikamenter som kan forverre tilstanden bør unngås, særlig gjelder dette nerve-muskel-blokkerende medikamenter. Ved sepsis og multiorgansvikt kan slike stoffer akkumuleres lokalt og utøve effekt over lang tid. Utvikling av trykknevropati, trykksår og kontrakturer må forhindres, og gradvis økende fysioterapi initieres.

Pasientens alder og forløpet av den til grunnliggende sykdom påvirker i stor grad prognosen (10). Sepsis og multiorgansvikt har i seg selv en alvorlig prognose, med en mortalitet på 30–50% (2, 3). Nevrologiske komplikasjoner forverrer prognosen (5). Den nevrologiske lidelsen kan ha varierende alvorlighetsgrad, og permanente sekveler kan oppstå (24). I de fleste tilfeller kreves langvarig rehabilitering. Både pasient 1 og pasient 2 hadde behov for sykehusopphold i

flere måneder etter at den akutte sykdomsfasen var over.

Konklusjon

Uttalte pareser, som også omfatter diafragma og annen respirasjonsmuskulatur, opptrer hyppig under forløpet av sepsis og multiorgansvikt. Paresene kan skyldes akutt polyneuropati eller myopati, men kombinasjoner av disse tilstandene kan også foreligge. Flere andre differensialdiagnoser er aktuelle, og nevrofysiologisk undersøkelse bør inngå i utredningen. Forløp og alvorlighetsgrad kan variere. Langvarig opptrening og rehabilitering er ofte nødvendig.

Vi takker Harald Aurlen for verdifulle kommentarer under arbeidet med dette manuskriptet.

Litteratur

1. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–74.
2. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996; 24: 1408–16.
3. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94–100.
4. Chad DA, Lacomis D. Critically ill patients with newly acquired weakness: the clinicopathological spectrum. *Ann Neurol* 1994; 35: 257–8.
5. Bolton CF. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987; 10: 129–35.
6. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1223–31.
7. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD et al. Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819–42.
8. Schwarz J, Planck J, Briegel J, Straube A. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve* 1997; 20: 696–701.
9. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 563–73.
10. Gutmann L, Gutmann L. Critical illness neuropathy and myopathy. *Arch Neurol* 1999; 56: 527–8.
11. Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544–7.
12. Al-Lozi MT, Pestronk A, Yee WC, Flaris N, Cooper J. Rapidly evolving myopathy with myosin-deficient muscle fibers. *Ann Neurol* 1994; 35: 273–9.
13. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 285–92.
14. Lacomis D, Smith TW, Chad DA. Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: case report and literature review. *Muscle Nerve* 1993; 16: 84–90.
15. Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1131–9.

16. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996; 46: 731–6.
17. Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, Barchi RL. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 1998; 43: 171–9.
18. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159: 186–93.
19. Bolton CF, Grand'Maison F, Parkes A, Shkrum M. Needle electromyography of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1992; 15: 678–81.
20. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21: 610–7.
21. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579–82.
22. Breuer AC. Critical illness polyneuropathy: an outdated concept. *Muscle Nerve* 1999; 9: 422–4.
23. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20: 665–73.
24. Zifko UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; (suppl 9): 49–52.

○