

Kritik Hastalık Polinöromiyopatisi: Bir Olgu Sunumu

Critical Illness Polyneuromyopathy: A Case Report

Koray AYDEMİR, Mehmet Ali TAŞKAYNATAN, Birol BALABAN, İtekin DUMAN, Tunç Alp KALYON
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Etlik, Ankara, Türkiye

Özet

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen ve durumu kritik olan hastalarda sepsis, multi organ yetmezliği ve steroid kullanımı kritik hastalık polinöropatisi (KHP) ve kritik hastalık miyopatisi (KHM) olarak adlandırılan periferik sinir ve kas bozukluklarını ortaya çıkarabilir. KHP, kritik durumda olan hastaların daha çok alt ekstremitelerini etkileyen bir akut aksonal duyuşal-motor polinöropatidir. Kritik hastalık miyopatisi (KHM) ise atrofi ve nekroz yanı sıra histolojik görünümün normal olabildiği saf fonksiyonel yetmezlikle karakterize miyopatileri kapsayan bir terimdir. Her iki hastalığın fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte genellikle eş zamanlı olarak bulunmakta, ayırıcı tanıları yapmak çok zor, hatta imkansız hale gelmektedir. Çoğu yazar, böyle bir birlikteliği kritik hastalık polinöromiyopatisi (KHPM) olarak tanımlamaktadır. Bu makalede KHPM gelişmiş olan bir hasta sunuldu ve hastalığın majör klinik, fizyopatolojik ve tanısal özellikleri gözden geçirildi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007;53:41-4*

Anahtar Kelimeler: Polinöropati, kritik hastalık

Summary

Sepsis, multi-organ failure and steroid use in critically ill patients admitted to the intensive care unit may expose peripheral nerve and muscle dysfunctions named as critical illness polyneuropathy (CIP) and critical illness myopathy (CIM). CIP is an acute axonal sensory-motor polyneuropathy, mainly affecting the lower limb nerves of critically ill patients. CIM is a comprehensive term to describe those myopathies with pure functional impairment and normal histology, as well as those with atrophy and necrosis. The underlying physiopathology of both diseases has not yet been clearly defined. They often exist simultaneously, making differential diagnosis was very difficult even not possible. Many authors describe this association as critical illness polyneuromyopathy (CIPM). In this article we presented a patient who CIPM developed. Also major clinical, physiopathologic and diagnostic features of the disease are discussed. *Turk J Phys Med Rehab 2007;53:41-4*

Key Words: Polyneuropathy, critical illness

Giriş

Tıbbi durumu kritik olan hastalarda parankimal organların yanı sıra periferik sinirler ve iskelet kasları da etkilenebilir. Kritik hastalık polinöromiyopatisi (KHPM) genellikle ventilatörden ayrılmada güçlük ve gecikmenin yanında, ekstremitelerde değişik derecelerde kas güçsüzlüğü, atrofi ve derin tendon reflekslerinde (DTR) kayıp ve azalma ile seyreder (1). Kritik durumdaki hastalarda kas zayıflığı ve paraliziye neden olabilen akut polinöromiyopati gelişebileceği bilgisi çok eskilere dayanmaktadır. İlk defa 1980'lerin başlarında yapılmış sistematik çalışmalarda kritik hastalık polinöropatisi (KHP)'nin ender görülen bir sendrom olduğu bildirilmiş olmasına rağmen son 2 dekad içinde KHP'nin yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmekte olan hastalarda önemli ve ciddi bir komplikasyon olduğu klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur

(2). Doksanlı yılların başlarından itibaren kas biyopsileri ve elektrofizyolojik araştırmalara dayanarak yapılan birçok çalışma KHP'nin en az kritik hastalık miyopatisi (KHM) kadar sık olduğunu göstermiştir. Her iki hastalık genellikle eş zamanlı olarak bulunmakta, ayırıcı tanıları yapmak çok zor, hatta imkansız hale gelmektedir. Çoğu yazar, böyle bir birlikteliğin "polinöromiyopati" olarak tanımlanmasını önermektedir (3,4).

Olgu

Yürüyememe, kollar ve bacaklarda kuvvet kaybı yakınmaları olan 31 yaşındaki erkek hasta GATA Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurdu. Öyküsü ve epikrizine göre iki ay önce ishal, ateş, üşüme ve titreme şikayetleri başlayan hastaya "amipli dizanteri" tanısı konularak *Saccharomyces boulardii* (Reflor® cap) 250

mg 2x1, Ornidazol (Biteral® tb) 250 mg 2x2 başlanmıştır. Bu tedaviye rağmen hastanın halsizliğinin artması, genel durumunda bozulma ve bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerine yapılan muayene ve tetkikler sonucu intrakranial kanama-emboli ön tanılarıyla nöroloji servisine yatırılmış. Sepsis ve bakteriyel menenjit tanılarıyla iki gün sonra enfeksiyon hastalıkları kliniğine nakledilmiştir. Parenteral antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Hastanın bilincinin tam olarak kapanması ve solunumun bozulması üzerine trakeostomi açılarak yoğun bakım ünitesine alınmış ve ventilatöre bağlanmıştır. Yirmi gün süre ile mekanik ventilatöre bağlı kalan hasta ekstübe edildiğinde tetraparezi tarzında kas güçsüzlüğü gözlenmiştir. Bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinde tabloyu açıklayacak bir neden saptanamamıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde patoloji tespit edilmemiştir. Batın ultrasonografisinde karaciğerde 180 mm büyüme, safra kesesinde ödematöz kalınlaşma saptanmıştır. Hastanın kliniğe yatışının 32. gününde ateşinin düşmesi, bilincinin açılması ve genel durumunun düzelmesi üzerine taburcu edilmiştir.

Özgeçmişinde; 9 yıl önce boynunun sağ tarafında ele gelen şişlikler meydana gelen hastaya Hodgkin lenfoma tanısı konulmuştur. Dalak metastazı tespit edilerek splenektomi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanmıştır. Remisyon sağlanmış fakat 2 yıl sonra relaps nedeniyle yeniden kemoterapi, takiben kök hücre nakli uygulanmıştır. Altışar ay aralıklarla kontrol önerilen hastanın benzer şikayetleri bir daha olmamıştır.

Hastanın fizik muayenesinde şuuru açık, koopere ve oryante idi. Hastada işitme kaybı mevcuttu, oturma dengesi bozuktu ve ambule olamıyordu. Yapılan kas testinde her iki üst ve alt ekstremitelerde motor kuvvet kayıpları mevcuttu (Tablo 1). Ekstremitelerde çevre ölçümleri arasında farklılık tespit edilmedi. Bilateral üst ekstremitelerde DTR'leri ve aşıl refleksleri arefleksik iken, patella refleksleri hipoaktif bulundu. Duyu muayenesi normal olarak değerlendirildi. Patolojik refleksler, spastisite ve klonus negatif, idrar ve gaita istemli-kontrollü idi.

Laboratuvar tetkiklerinde; lökositoz ($22.000/mm^3$) ve akut faz proteinlerinde yükseklik (sedimentasyon hızı: 46 mm/saat, CRP: 34 mg/L) tespit edildi. Rutin biyokimya tetkikleri normaldi. Tam idrar tetkikinde her sahada 7-8 lökosit saptanan hastanın idrar kültüründe Proteus spp. üredi. Kulak burun boğaz konsültasyonu sonucu timpanik membranın intakt olduğu, antibiyotik tedavisine bağlı ototoksisite mevcut olduğu bildirildi. Guillain-Barré sendromu (GBS) ve KHPM ön tanıları ile ilâve tetkikler planlandı. Servikal, torakal ve lumbosakral spinal manyetik rezonans görün-

tüleme tetkikleri normal bulundu. Elektrofizyolojik incelemede "alt ve üst ekstremitelerde kaslarında denervasyon potansiyellerinin eşlik ettiği miyojenik tutulum bulguları" saptandı (Tablo 2).

Hastanın yattığı süre içerisinde (20 seans) denge, ambulasyon ve ekstremitelere aktif-asistif kuvvetlendirme egzersizleri uygulandı. Medikal tedavi olarak; B1, B6 ve B12 vitamin kompleksi 3x1 ve Laktuloz 3x1 ölçek verildi. Vizitlerde hastanın nörolojik ve fonksiyonel durumunda her geçen gün iyileşme gözlemlendi. Tedavi öncesi yapılan ince kas testi tekrarlanarak gelişmeler değerlendirildi (Tablo 1). Oturma dengesi tam, ayakta durma dengesi ise tama yakın oranda düzeldi. İşitmesinde olumlu gelişmeler gözlemlendi. Hasta çift kanedyenle ambule halde taburcu edildi.

Tartışma

Yoğun bakım ünitelerinde kuvvet kaybı ortaya çıkan hastalarda olayın nedeni ortaya konulmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde yaygın kuvvet kaybı ve/veya solunum yetmezliği olan hastaya yaklaşım algoritması Tablo 3'de görülmektedir (5). Sinir sisteminin santral veya periferik patolojilerinin yanı sıra miyojenik tutulum olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Santral sinir sisteminin primer veya sekonder patolojileri (iskemi, hemoraji, transvers myelit, ensefalomyelit, multipl skleroz, toksisite, travma) motor ve duyu kusuruna neden olabilir.

Hastanın yoğun bakım ünitesinde yatmasına neden olan bir durum (multipl travma, major cerrahi, sepsis, ciddi akciğer hastalığı, vb.) yoksa; GBS, myastenia gravis, motor nöron hastalığı, botulizm veya asit maltaz defisiti göz önünde bulundurulmalıdır (4). Ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken diğer bir durum, asidoz veya renal yetmezlikli hastalarda yüksek doz nöromusküler blokların uygulanması ile ortaya çıkan uzamış nöromusküler blokajdır. Nörolojik muayenede böyle hastalarda kas atrofileri ve ciddi flask tetraparezileri vardır (8).

Yukarıda sayılan patolojileri tespit etmeye yönelik olarak yaptığımız laboratuvar ve radyolojik tetkikler normaldi. Kliniğimize yatırıldıktan sonra yapılan EMG'de nörojenik ve miyojenik tutulum bulguları saptanması üzerine nöropati-miyopati yapan hastalıkları araştırdık.

Olgumuzda yakınmaların öncesinde diyare öyküsü olması nedeniyle GBS ilk olarak akla gelmektedir. GBS'de tipik olarak zayıflık başlangıcından 1-3 hafta öncesinde geçirilen bir enfeksiyon hikayesi mevcuttur ayrıca BOS incelemesinde akut fazda albuminositolojik dissosiasyon (BOS proteininde artış $>0,55$ g/l) varken,

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan kas kuvvet testleri.

| | SAĞ | | SOL | |
|-----|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası |
| C 4 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 |
| C 5 | 4+/5 | 5/5 | 4-/5 | 4+/5 |
| C 6 | 3+/5 | 4+/5 | 3/5 | 4+/5 |
| C 7 | 3/5 | 4+/5 | 3-/5 | 4+/5 |
| C 8 | 3+/5 | 4+/5 | 3-/5 | 4-/5 |
| T 1 | 4/5 | 4+/5 | 3+/5 | 4/5 |
| | | | | |
| L 2 | 4/5 | 4+/5 | 4/5 | 4+/5 |
| L 3 | 2+/5 | 4-/5 | 2+/5 | 3+/5 |
| L 4 | 3-/5 | 4/5 | 2/5 | 3+/5 |
| L 5 | 3/5 | 4/5 | 2+/5 | 3+/5 |
| S 1 | 3+/5 | 4/5 | 3+/5 | 4/5 |

beyaz küre sayısında artış olmaması (<10 lenfosit/ mm^3) tespit edilebilir (6). EMG'de ise amplitüd normal bulunurken, sinir ileti hızında yavaşlama vardır (3). Olgumuzda kas güçsüzlüğünün yoğun bakım ünitesine yatmayı gerektiren primer neden olmaması, ciddi sepsis esnasında ortaya çıkmış olması, BOS analizinin normal olması ve EMG'de motor disfonksiyon bulgularının önde gelmesi nedeniyle GBS tanısından uzaklaştık. GBS ile KHPM'nin klinik ve laboratuvar farklılıkları Tablo 4'de özetlenmiştir (7).

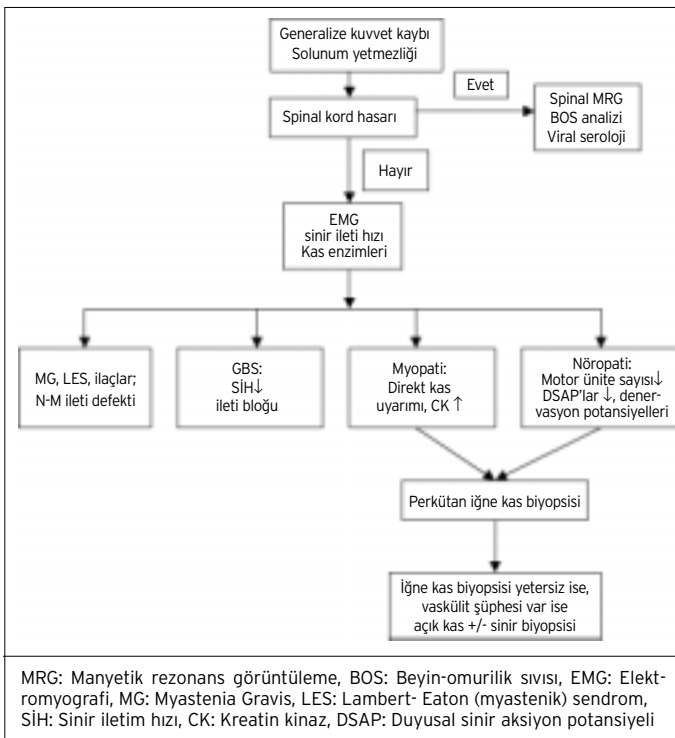
Olgumuzun genel durumu amipli dizanteri sonrası bozulmuş, solunum arresti ve sepsis nedeniyle entübe edilmiş. Parezi tablosu ise ekstübe edildiğinde farkedilmiş. Anamnezin ciddi sepsis, multiorgan yetmezliği durumlarında ortaya çıkabilen KHPM olarak adlandırılan akut aksonal nöropati ile uyumlu olduğunu tespit ettik. Olgumuzda KHPM'nin karakteristiği olan ventilatörden gecikmiş ayrılma, kas zayıflığı, DTR'lerde simetrik azalma ve mobilizasyon fazının uzaması öyküsü mevcuttu (1).

Tablo 2. Elektrofizyolojik veriler.

| | Normal Değerler | Sağ | Sol |
|---|--|------|------|
| İleti hızı (m/s) | | | |
| Median motor | 40-50 | 41,1 | 43,5 |
| Median duyuşal | 45-55 | 58,6 | 60,2 |
| Ulnar motor | 40-50 | CA | CA |
| Ulnar duyuşal | 45-55 | 50 | 60 |
| Sural | 45-55 | 50 | 51 |
| Amplitüd | | | |
| Median motor (mV) | >6 | 0,8 | 3,5 |
| Median duyuşal (μV) | >10 | 50 | 35 |
| Ulnar motor (mV) | >3 | CA | CA |
| Sural (μV) | >6 | 15 | 10 |
| Distal latans (ms) | | | |
| Median motor | $<3,5$ | 6,1 | 5,5 |
| Ulnar motor | $<3,5$ | CA | CA |
| EMG (DE, VL, VM, IL, TA, EDK Kasları) | Fibrilasyon potansiyelleri, rekrütmanda azalma Küçük ve polifazik motor ünit potansiyelleri | | |
| Sonuç | Alt ve üst ekstremite kaslarında denervasyon potansiyellerinin eşlik ettiği myojenik tutulum bulguları | | |

EMG: Elektromyografi, CA: Cevap alınamadı, m/s: Metre/saniye, mV: Milivolt, μV : Mikrovolt, DE: Deltoid, VL: Vastus lateralis, VM: Vastus medialis, IL: İliopsoas, TA: Tibialis anterior, EDK: Ekstansör digitorum kommunis

Tablo 3. Yoğun bakım ünitesinde generalize kuvvet kaybı ve/veya solunum yetmezliği olan hastaya yaklaşım şeması (5).



KHPM'de tanı primer olarak EMG'de aksonal polinöropatinin gösterilmesiyle konulur. İncelemede fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar gibi denervasyon işaretleri görülür. Ciddi düzeyde parezik hastalarda birleşik kas aksiyon potansiyelinde azalma tespit edilebilirken, duyuşal sinir aksiyon potansiyel amplitüdüleri normal bulunabilir (1,3,4). Olgumuzda EMG'de tespit ettiğimiz denervasyon potansiyellerinin eşlik ettiği myojenik tutulum bulguları KHPM tanımlamasını haklı çıkarıyordu. Literatürde KHP ile KHM'nin sıklıkla birlikte bulunduğu bildirilmiştir (3,4). Bozulmuş nöromusküler iletiler ve miyopatileri ayırt etmek için serum kreatinin kinaz seviyesinin ölçümü, ardışık sinir uyarı çalışmaları, kas ve sinir biyopsileri yapılması faydalı olabilir. Kas uyarımı ile KHM'de cevapsızlık veya azalmış cevap elde edilirken, KHP'de normal cevap elde edilir (1,3,4). Olgumuzda serum kreatinin kinaz seviyesi normal, EMG'de kas uyarımında amplitüd düşük bulunmuştur. Serum kreatinin kinaz seviyesi miyozin filamanlarında kayıp olan vakalarda yüksek olarak bulunmayabilir (3,4). Bu bulguları toparladığımızda hastamızın tanısını KHPM olarak koyduk.

KHP fizyopatolojisinde birçok faktörün işin içine katıldığı düşünülmüş ama hiçbiri tam olarak tanımlanamamıştır. Sepsisin sistemik etkilerinin örneğin TNF salınımı, histaminler ve arazi donik asit metabolitlerinin, kompleman ve hücre adezyon sistemlerinin aktivasyonunun ve lokal serbest radikallerin aksonal dejenerasyona ve periferik sinirlerin mikrosirkülasyonunda bir bozulmaya yol açtığı ileri sürülmüş fakat yapılan biyopsilerde sinir fasiküllerinde enfarktüs, mikroanjyopati, ödem veya intravasküler trombus oluşumu gösterilememiştir (9). Hund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hastalık sürecinin ana hedefinin motor sinirler olduğu gösterilmiştir (8).

Tablo 4. Guillain-Barré Sendromu ve kritik hastalık polinöromiyopatisinin klinik ve laboratuvar farklılıkları (7).

| Guillain-Barré Sendromu (GBS) | Kritik Hastalık Polinöromiyopatisi |
|---|---|
| <p>1. Yoğun bakım ünitesinde yatmaya neden olan primer nörolojik sebeptir. Ateş ve diyare gibi enfeksiyon belirtileri nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan önce genellikle iyileşir.</p> <p>2. BOS analizinde protein artmıştır, hücre sayımı normal veya hafifçe artmıştır.</p> <p>3. Elektrodagnostik değişiklikler hastaların yaklaşık %80'inde duyuşal ve motor sinirlerde görülür.</p> <p>4. Periferik sinirlerde demiyelinizasyon ve inflamatuvar infiltrasyon vardır.</p> <p>5. Aksonal GBS'de serumda immünolojik göstergeler olarak GM1, GM1b, GD1a ve GANac-GD1a'ya karşı oluşmuş İg G antikorları tesbit edilebilir.</p> <p>6. Polinöropati gelişikten sonra ciddi otonom bozukluklar sık görülür.</p> | <p>1. Bir başka nedenden dolayı yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastada ortaya çıkar.</p> <p>2. BOS analizinde patoloji yoktur.</p> <p>3. Klinik ve elektrodagnostik değerlendirmelerde motor disfonksiyon önde gelmektedir.</p> <p>4. Periferik sinirlerde primer aksonal dejenerasyon vardır fakat inflamasyon bulgusu yoktur.</p> <p>5. Spesifik antikor tesbit edilmemiştir.</p> |
| BOS: Beyin omurilik sıvısı | |

Anabolik hormonların (insülin, ILGF-1) seviyesinde azalma, buna karşılık katabolik hormonların (kortizol, katekolaminler ve glukagon) seviyesinde artış ile proinflamatuvar sitokinlerin salınımının kas aminoasitleri üzerinde kuvvetli bir katabolik etki oluşturarak KHM'ye neden olduğu öne sürülmüştür (10). Brealey ve ark. (11) sepsisin ciddiyetinin mitokondrial disfonksiyon, ATP ve intraselüler glutatyon tükenmesine ve iskelet kasında nitrik oksit üretimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda uzun süre yoğun bakımda kalan hastaların %58'inde, ciddi sepsisli ve multipl organ yetmezlikli hastaların ise %70-80'inde KHPM geliştiği bildirilmiş olmasına rağmen (15,16), hastalığın ülkemizde bu kadar yaygın olmadığı kanısındayız. Tıp teknolojisinin ilerlemesi ile hastaların yoğun bakımda kalma süresinin uzayacağı, bunun sonucu olarak KHPM'li olgulara ileride daha sık rastlanacağını düşünmekteyiz.

KHPM mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalma sürecinin uzamasına neden olmaktadır (12). Hafif-orta dereceli hastalarda prognoz ağır vakalara göre daha iyidir. Ciddi sepsisli, yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmış olan hastalarda iyileşme yavaş ve inkomplet olabilir. Bazı hastalar ventilatörden ayrılamamakta, komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. İlk bir yıl içindeki mortalite oranı ortalama %56 olarak tespit edilmiştir (13). Hastalar hayatta kalırsa hafif nöropatili olgular haftalar içinde düzelebilirken, daha ciddi formdakilerin düzelmesi ayları bulabilmekte, özüllülikle sonuçlanabilmektedir. Sinir ileti hızında yavaşlama tespit edilen olgularda prognoz kısmen kötüdür (13). KHPM'li hastaların çoğunda yıllar sonra bile polinöropati belirtileri saptanmaktadır (14). Olgumuzun bir yıl sonra yapılan kontrolünde; denge ve ambulasyonun tamamen düzeldiği, nörolojik muayenesi ve iştmesinin normale döndüğü, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olduğu tespit edildi. Polislik mesleğine aktif olarak yeniden başladı.

Hastalığın özgül bir tedavisi bulunmamıştır. Ortaya çıkan nöromüsküler komplikasyonların tanısı, tedavi rejimini bir çok yoldan modifiye etmelidir. Miyopati söz konusu ise nöromüsküler iletiye etkisi olan; kas gevşeticiler, kortikosteroidler ve diğer ajanlar gereken en düşük dozda verilmelidir. Miyopati gelişimi yönünden seri kreatin kinaz ölçümleri ve tekrarlanan elektrodagnostik yöntemler ile monitörize edilmelidir. Uygun pozisyonlama planlanmalı, basıncın neden olabileceği ilâve sinir hasarı önlenmelidir. Erken evrede kontraktürleri önlemeye yönelik germe egzersizleri, solunum egzersizleri, takiben aktif-asistif egzersizler başlanmalıdır. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık için yardımcı cihaz ve ortezler kullanılmalıdır (17).

KHP ve KHM'nin oluşum mekanizmaları aydınlatıldıkça, yoğun bakım ünitesinde kalma süresinde kısılma, hastalık ciddiyetinde azalma ve hastalığın uzun dönem sonuçlarında iyileşmeye yol açacak önleyici stratejiler geliştirilecektir.

Kaynaklar

1. Kerbaul F, Brousse M, Collart F, Pellissier JF, Planche D, Fernandez C, et al. Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. *Crit Care* 2004;8:358-66.
2. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1223-31.
3. Latronica N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:126-32.
4. Young GB, Hammond RR. A stronger approach to weakness in the intensive care unit. *Crit Care* 2004;8:416-8.
5. Bolton CF, Young GB. The neurological consultation and neurological syndromes in the intensive care unit. *Baillieres Clin Neurol* 1996;5:447-75.
6. Angela CK. Guillain-Barré Syndrome. Available from: URL:<http://www.emedicine.com/pmr/topic48.htm> Accessed June 2, 2005.
7. De Letter MA, Visser LH, Van der Meché FG, Ang W, Savelkoul HF. Distinctions between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:397-398.
8. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001;248:929-34.
9. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24:1408-16.
10. Latronico N, Candiani A. Muscular wasting as a consequence of sepsis. In: Year-book of intensive care and emergency medicine. Edition. Vincent JL editors. Berlin: Springer-Verlag; 1998. p. 517-22.
11. Brealey D, Brand M, Hargreaves I. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-23.
12. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005;33:349-54.
13. Schaaf M, Beelen A, Vos R. Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disabil Rehabil* 2004;26:1189-97.
14. Zifko UA. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000;9:49-52.
15. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, Lefaucheur JP, Carlet J, Outin H. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. Intensive Care Med* 1998;24:1242-50.
16. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-84.
17. Buschbacher L. Rehabilitation of patients with peripheral neuropathies. In: Braddom RL, Buschbacher RM, Dumitru D, Johnson EW, Matthews D, Sinaki M. editors. *Physical Medicine & Rehabilitation*. 2nd Ed. Indianapolis, CN: WB Saunders Co.; 2000. p. 1041-3.