

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg

**Sepsis-induzierte neuromuskuläre Dysfunktion:  
Die Bedeutung der Frühphase der kritischen Erkrankung für  
Prognose, Pathophysiologie und Prävention**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
Dr. med.  
(doctor medicinae)

An der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von:

Kurt Jürgen Haas

Aus:

Berlin

Magdeburg,

2021

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	i
Dokumentationsblatt.....	iii
Schlüsselwörter.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Liste der Referenzpublikationen.....	vii
1. Einleitung.....	1
1.1 Klinischer Hintergrund.....	1
1.2 Risikofaktoren.....	1
1.3 Pathophysiologie.....	2
1.4 Diagnostik.....	4
1.4.1 Klinische Beurteilung der Muskelkraft.....	4
1.4.2 Elektrophysiologie.....	4
1.4.3 Muskelbiopsie.....	6
1.5 Therapie.....	6
1.5.1 Konventionelle Physiotherapie.....	6
1.5.2 Die Ganzkörpervibration (Whole-Body-Vibration, WBV).....	6
2. Klinische Studien.....	7
2.1 Ziele und Hypothesen der Studien.....	7
2.2 Methodik und Einschlusskriterien.....	7
2.3 Statistik.....	9
2.4 Ergebnisse.....	10
3. Diskussion.....	18
3.1 Elektrophysiologie zur Prädiktion des neuromuskulären Verlaufs.....	18
3.2 Proteindegradation versus Myosinsynthese.....	19
3.3 WBV in der Frühphase der kritischen Erkrankung.....	20
3.4 Präventive Ansätze zur Vermeidung der ICUAW.....	22
4. Fazit.....	24
5. Zusammenfassung.....	25
6. Literaturverzeichnis.....	26
Ehrenerklärung.....	34
Danksagung.....	35
Wissenschaftliche Leistungen.....	36
Lebenslauf.....	38

Anlagen.....40

# Dokumentationsblatt

## Bibliographische Beschreibung

Haas, Kurt Jürgen:

### **Sepsis-induzierte neuromuskuläre Dysfunktion: Die Bedeutung der Frühphase der kritischen Erkrankung für Prognose, Pathophysiologie und Prävention**

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dissertation 2021. – 25 Blätter: 5 Tab., 6 Abb., 3 Anl.

Studie I: Es wurde untersucht, ob eine während der Frühphase der kritischen Erkrankung durchgeführte elektrophysiologische Differentialdiagnose zwischen Critical Illness Myopathie (CIM) und Critical Illness Polyneuropathie (CIP) eine prognostische Aussage bezüglich wiedererlangter Muskelkraft und körperlicher Belastbarkeit nach überstandener Erkrankung erlaubt. Während der Intensivtherapie wurde bei Studienpatienten mittels Elektrophysiologie und direkter Muskelstimulation zwischen CIM, CIP oder CIM/CIP unterschieden. Die zweite Untersuchung, ein Jahr nach Intensivtherapie, enthielt zusätzlich eine körperliche Untersuchung. Diese wurde bei 26 Patienten (7 Kontrollpatienten, 8 Patienten mit CIM und 11 mit CIM/CIP) durchgeführt. 88% der Patienten mit CIM und 55% der Patienten mit CIM/CIP erholten sich binnen eines Jahres nach Intensivtherapie. 36% der Patienten mit CIM/CIP brauchten weiterhin Unterstützung bei der Alltagsbewältigung. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten ohne neuromuskuläre Beteiligung oder mit isolierter CIM eine bessere Prognose haben als Patienten mit CIP. Eine frühzeitige Vorhersage über den Langzeitverlauf in Bezug auf körperlicher Aktivität und Rückkehr zum Arbeitsplatz ist möglich und liefert ergänzende Informationen für Patienten und Angehörige.

Studie II: In dieser Arbeit wurden anhand von Muskelproben kritisch Erkrankter mit hohem Risiko einer Intensive Care Unit-Acquired Weakness (ICUAW) die Synthese und Degradation von Myosin untersucht. Muskelbiopsien wurden sequentiell an Tag 5 und Tag 15 entnommen. Biopsien von gesunden Kontrollpatienten dienten als Vergleich. Die Querschnittsfläche aller Fasertypen war beim Intensivpatienten in der zweiten Biopsie signifikant kleiner. Der Gehalt der schweren Ketten des Myosins war sowohl zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Biopsie vermindert. Die Genexpression der E3-Ligasen bei der ersten Biopsie war erhöht, bei der zweiten Biopsie ähnlich der der Kontrollbiopsien. Der Muskelmassenverlust beim kritisch Kranken scheint die Folge einer zeitgleichen Abnahme der Muskelproteinsynthese und Zunahme der Proteindegradation zu sein. Die Mechanismen, die zur ICUAW führen, beginnen binnen der ersten Tage nach kritischen Erkrankungen. Zur Stimulation der Synthese

der schweren Ketten des Myosins bedarf es möglicherweise therapeutische Interventionen.

Studie III: Die Ganzkörpervibrationstherapie (WBV) wird unter anderem zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, zum Balancetraining und zur Erhöhung der Muskelkraft eingesetzt. Daten zur WBV bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten fehlen. 19 beatmete und immobile Intensivpatienten erhielten die WBV für insgesamt 15 Minuten. Vitalparameter, sowie Hämodynamik- und Kreislaufdaten und indirekte Kalorimetrie vor, während und nach der Vibrationsanwendung wurden aufgezeichnet. Zu keinem Zeitpunkt kam es zu Veränderungen, die auf eine Gefährdung des Patienten hindeuteten. Die Messung der metabolischen Reaktion zeigte eine Zunahme des Energieumsatzes während der Vibrationsanwendung. Möglicherweise stellt die WBV beim kritisch Kranken eine Therapieoption bei der ICUAW dar. Studien mit größerer Fallzahl und Messung der Muskelkraft als primärer Endpunkt sind notwendig.

## Schlüsselwörter

Analgosedierung

Atrophie

Atrophiegenregulation

Critical Illness Myopathie

Critical Illness Polyneuropathie

dmCMAP

Elektrische Muskelstimulation

Elektromyografie

Elektrophysiologische Differentialdiagnostik

Erworbene neuromuskuläre Dysfunktion

Frühe Muskelaktivierung

Ganzkörpervibrationstherapie

Inflammation

Intensive Care Unit-Acquired Weakness

Kritische Erkrankung

Medical Research Council-Score

Multiorganversagen

Muskelkraft

Muskelquerschnittsfläche

Myosinsynthese

Patientensicherheit

Physiotherapie

Prognostische Aussage

Proteindegradation

Sepsis

Ubiquitin-Proteasom-System

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI	Body-mass-index
CIM	Critical Illness Myopathy
CIP	Critical Illness Polyneuropathy
CIPNM	Critical Illness Polyneuromyopathie
dmCMAP	compound muscle action potential after direct muscle stimulation
DMS	direkte Muskelstimulation
EE	Energy expenditure (Energieverbrauch)
EMG	Elektromyographie
EMS	Elektrische Muskelstimulation
ENG	Elektroneurographie
Foxo	Forkhead-Box-Proteine
GLUT4	Glukosetransporter 4
ICUAW	Intensive Care Unit-Acquired Weakness
IIT	Intensivierte Insulintherapie
ITS	Intensivstation
MCSA	myocyte cross-sectional area
MuRF-1	Muscle RING finger-1
MRC	Medical Research Council
MOV	Multiorganversagen
MUAP	motor unit action potential
MyHC	Myosin heavy chain
neCMAP	compound muscle action potential after nerve stimulation
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PSA	pathologische Spontanaktivität
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score
SNAP	sensorisches Nervenaktionspotential
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UPS	Ubiquitin-Proteasom-System
$\dot{V}CO_2$	Kohlendioxidabgabe
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme
WBV	Whole-Body-Vibration

## Liste der Referenzpublikationen

Diese kumulative Promotionsarbeit beruht auf folgenden Publikationen:

- I Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy.  
Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, **Haas K**, Morgeli R, Deja M, Spies CD, Spuler S, Krebs M, Weber-Carstens S (2014)  
Muscle & Nerve, DOI: 10.1002/mus.24175, Impact Faktor 2,8
  
- II Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness.  
Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, Langhans C, **Haas K**, Radtke T, Kleber C, Spies C, Labeit S, Schuelke M, Spuler S, Spranger J, Weber-Carstens S, Fielitz J (2014)  
Intensive Care Medicine, DOI: 10.1007/s00134-014-3224-9, Impact Factor 7,2
  
- III Whole-body vibration to prevent intensive care unit-acquired weakness: safety, feasibility, and metabolic response.  
Wollersheim T\* und **Haas K\***, Wolf S, Mai K, Spies C, Steinhagen-Thiessen E, Wernecke K-D, Spranger J, Weber-Carstens S (2017)  
Critical Care, DOI: 10.1186/s13054-016-1576-y, Impact Factor 4,95  
\* geteilte Erstautorenschaft

# 1. Einleitung

## 1.1 Klinischer Hintergrund

Die sogenannte Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) stellt eine schwerwiegende, im Zusammenhang der kritischen Erkrankung und Intensivtherapie erworbene neuromuskuläre Komplikation dar [1, 2]. Dieser besonderen Form der Muskelschwäche liegt eine Polyneuropathie, eine Myopathie oder eine Kombination aus beidem zugrunde. Man spricht von Critical Illness Polyneuropathie (CIP), Critical Illness Myopathie (CIM) oder Critical Illness Polyneuromyopathie (CIPNM).

Die Prävalenz der ICUAW beträgt bei Intensivpatienten im Mittel 40% [3], variiert jedoch je nach untersuchtem Patientenkollektiv und Zeitpunkt der Untersuchung [4]. So kommt es bei etwa 25% der beatmeten Intensivpatienten zur ICUAW [2], bei Sepsis mit Multiorganversagen (MOV) sind sogar 70% der Intensivpatienten betroffen [5].

Klinisch präsentiert sich diese Muskelschwäche typischerweise als symmetrisch schlaffe Parese der Extremitäten, bei der die Schwäche der proximalen Muskulatur stärker ausgeprägt ist als die der distalen Muskulatur [2]. Ist die Atemmuskulatur mitbetroffen, sind Schwierigkeiten bei der Entwöhnung vom Respirator möglich [6]. Die durch Hirnnerven innervierte mimische Muskulatur ist typischerweise nicht betroffen [7].

Die ICUAW beeinflusst kurz- und langfristig den Krankheitsverlauf. In der Akutphase kommt es zur protrahierten Behandlung auf der Intensivstation (ITS) bzw. einer längeren Gesamtbehandlungsdauer im Krankenhaus [8, 9]. Die Mitbeteiligung der Atemmuskulatur erschwert die Entwöhnung von der Beatmung mit der Folge einer prolongierten mechanischen Beatmung [10] und einem erhöhten Risiko für eine Ventilator-assoziierten Pneumonie. Langfristig stehen eine persistierende Muskelschwäche, eingeschränkte funktionelle Unabhängigkeit und verminderte Lebensqualität im Vordergrund [11–15]. Die Mortalität im Krankenhaus ist während der Akutphase bei Vorhandensein einer ICUAW fünf Mal höher als ohne ICUAW [8] und beträgt im Verlaufe des ersten Jahres nach kritischer Erkrankung 30% bei Betroffenen im Vergleich zu 17% bei Nichtbetroffenen [16].

## 1.2 Risikofaktoren

Verschiedene Risikofaktoren werden für die Ausbildung der ICUAW diskutiert. Die Schwere der Erkrankung [17, 18] und Inflammation erhöhen das Risiko einer ICUAW [2, 5, 17, 19, 20]. Die Inflammation repräsentiert dabei das gesamte Spektrum vom Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis und septischen Schock, bis hin zum MOV. Ebenfalls begünstigend auf die Genese der ICUAW wirken sich Hyperglykämie [5, 21] und Immobilität [22] aus. Glukokortikoide werden in einigen Arbeiten als Risikofaktoren beschrieben [2, 23], andere sehen keinen Zusammenhang

[18, 20, 24]. Ebenfalls diskutiert wird, ob Muskelrelaxantien bei der Entstehung der ICUAW mitwirken [18, 20, 25]. Als weitere Risikofaktoren gelten weibliches Geschlecht [2], Aminoglykosid-Antibiotikatherapie [21], Hypo- und Hypercalciämie [26], Plasmahyperosmolalität [25], parenterale Ernährung [25] und die mit dem Begriff der „Gebrechlichkeit“ (Frailty) verstandenen Abnahme von Muskelmasse- und kraft im höheren Lebensalter [4, 27].

### **1.3 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie der ICUAW ist komplex und Gegenstand aktueller Forschung. Schwere Erkrankungen, Traumata oder infektiöse Erkrankungen führen bei Betroffenen zur Anpassung von Stoffwechselfvorgängen [28, 29]. Dieser Zustand wird als Stressmetabolismus beschrieben und dient vornehmlich der Energieversorgung vitaler Organe. Durch sympathoadrenerge Anpassung wird die insulinabhängige Glukoseaufnahme in Muskel und Fettgewebe gehemmt und die insulinunabhängige Glukoseaufnahme ins Gehirn priorisiert [30–32]. Während des Stressmetabolismus kommt es zum vermehrten Abbau von Muskelproteinen und die hier frei werdenden Aminosäuren dienen als Substrat der Gluconeogenese [33]. Klinisch entwickelt sich eine hyperglykämie Stoffwechsellage mit peripherer Insulinresistenz und ist ein typisches Bild beim kritisch Kranken.

Durch histologische Untersuchungen konnte das Ausmaß der Muskelfaseratrophie unter Berücksichtigung der Muskelfasertypen beschrieben werden. Binnen zwei Wochen Intensivtherapie ist eine Muskelatrophie nachweisbar, die sowohl die Typ-I als auch Typ-II Muskelfasern betrifft [34, 35]. Weitere Arbeiten beschreiben einen frühzeitigen und stärkeren Verlust von Typ-II-Muskelfasern [36]. Übereinstimmend zeigen diese Arbeiten die bevorzugte Abnahme des Myosins im Vergleich zum Aktin. Somit ist der Verlust an Muskelmasse im Wesentlichen ein Verlust an Myosin.

Mittels molekularbiologischer Untersuchungen der Skelettmuskulatur kritisch Kranker mit septischem Verlauf sind verschiedene pathologische Veränderungen der Muskulatur beschrieben worden. Um zu verstehen, wie es zum Verlust von Muskelproteinen während der kritischen Erkrankung kommt, wurden Signalwege der Muskelproteinsynthese und Degradation untersucht. Das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) scheint wesentlich am Proteinabbau involviert zu sein. Grundsätzlich dient das UPS dem Abbau fehlerhafter, bzw. beschädigter Proteinen und nicht mehr benötigter Proteine. Damit das UPS Proteine abbauen kann, ist eine Markierung der Zielproteine nötig. Diese Markierung wird durch Ubiquitin-Protein-Ligasen katalysiert, an dessen Ende die Übertragung des Ubiquitins an das Zielprotein durch E3-Ligasen steht. Experimentelle und klinische Studien zum UPS zeigen, dass dieses beim Abbau von Proteinen sowohl unter physiologischen als auch pathologischen Bedingungen involviert ist [37]. Darüber hinaus wird die Bedeutung des UPS bei diversen Krankheiten, u.a. bei Malignomen, Erkrankungen mit immunologischer Beteiligung oder neuropathologischen Erkrankungen erforscht [38, 39].

Speziell beim kritisch Kranken scheint die Aktivierung des UPS durch Immunmediatoren, wie zum Beispiel dem Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF- $\alpha$ ), im Rahmen inflammatorischer Prozesse eine zentrale Rolle einzunehmen [40]. Im Tiermodell wurden septische Zustände induziert und der Signalweg des UPS untersucht. Kernaussage dieses Versuchs ist, dass die Sepsisinduktion zu einer signifikanten Zunahme der mRNA-Expression der E3-Ligasen MAFBx/Atrogin-1 und Muscle RING finger-1 (MuRF-1) führt und die E3-Ligasen somit eine Schlüsselrolle in der Proteindegradation unter septischen Bedingungen einnehmen [41]. Klaude et al. konnten zeigen, dass bei septischen Patienten die Aktivität des UPS im Skelettmuskel, untersucht am M. vastus lateralis, im Vergleich zu einer Kontrollpopulation, die sich einer elektiven Operation unterzog, signifikant höher war [42]. Levine et al. haben ebenfalls zeigen können, dass beim kritisch Kranken das UPS aktiviert ist und Muskelatrophie begünstigt [43, 44]. Damit dem UPS die zu verarbeitenden Proteine zugeführt werden können, sind weitere Schritte nötig. Dies übernehmen die Proteasen Caspase-3 [45] und Calpain-1 [46]. Sie spalten den Aktin-Myosin-Komplex in verschiedene Proteinbestandteile, die in dieser Form dem UPS zugeführt werden können.

Betrachtet man die Folgen einer metabolischen Dysbalance während der kritischen Erkrankung auf die ICUAW, nimmt das anabole Hormon Insulin eine Sonderstellung ein. Insulin stimuliert über Signalwege die Proteinsynthese, gleichzeitig hemmt Insulin über komplexe Signalkaskaden den Proteinabbau. Im Rahmen der insulinabhängigen Translokation des Glukosetransporter Typ 4 (GLUT4) an das Sarkolemm ist Insulin entscheidend für die Glukoseaufnahme in die Muskelzelle. GLUT4, synthetisiert im Nukleus der Muskelzelle und transportiert an das Sarkolemm, erleichtert als Membran-Transportprotein die Glukoseaufnahme in die Muskelzelle. Diese Translokation geschieht auf zwei verschiedenen Wegen. Beide sind unabhängig voneinander, in ihrer Wirkung jedoch additiv [47, 48]. Entweder wird die GLUT4-Translokation durch Muskelkontraktionen oder durch Bindung von Insulin an seinen Membranrezeptor initiiert [49, 50]. Untersuchungen haben gezeigt, dass Erkrankte mit CIM GLUT4 um den Zellkern anreichern, jedoch blieb die Translokation der Transporter an das Sarkolemm aus. Bei Patienten ohne CIM kommt es hingegen zur Translokation von GLUT4 an das Sarkolemm, ähnlich wie bei Gesunden. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen kann in einer erworbenen Insulinresistenz bei Patienten mit CIM während der kritischen Erkrankung liegen [51].

Der dysregulierte Glukosehaushalt mit Hyperglykämie und gesteigerter Insulinresistenz bzw. verminderter Insulinsensitivität muss in der Genese der ICUAW berücksichtigt werden. Bekannt ist, dass sich bereits durch chirurgische Eingriffe eine Insulinresistenz mit gestörter Glukoseverwertung ausbildet [52, 53]. Dieses Phänomen ist ebenfalls bei kritisch kranken Patienten bekannt [54–56]. Van den Berghe et al. untersuchten den Effekt einer intensivierten Insulintherapie (IIT) beim kritisch Kranken mit der Frage, ob die IIT einen Einfluss auf die Inzidenz der CIP bzw. CIM hat. Die wesentliche Erkenntnis dieser Arbeiten war, dass durch die IIT die Rate an

neuromuskulären Symptomen reduziert und die Inzidenz der CIP bzw. CIM gesenkt werden konnten [57–59].

In der Entstehung der ICUAW werden weitere Mechanismen diskutiert, darunter eine verminderte Erregbarkeit der Muskelzellmembran, die mittels Elektrophysiologie gemessen werden kann [60], die abnorme Erregbarkeit von Motoneuronen aufgrund dysfunktionaler Ionenkanäle [61] und die Rolle des Calciumhaushaltes bei der Muskelzellmembranerregbarkeit [26]. Neben der bereits geschilderten Bedeutung des UPS gewinnt die Autophagie als weitere Möglichkeit der Proteindegradation und dessen Bedeutung beim kritisch Kranken zunehmend an Interesse [62].

## **1.4 Diagnostik**

### **1.4.1 Klinische Beurteilung der Muskelkraft**

Die ICUAW ist eine klinische Diagnose, die mittels Medical Research Council-Score (MRC) bzw. durch Messung der Handkraft mittels Handkraftdynamometer [8, 63] gestellt wird. Bei dem MRC-Summenscore handelt es sich um einen standardisierten Test und gilt als Goldstandard zur Erfassung muskulärer Schwächen beim Intensivpatienten [63]. Von Vorteil ist bei dieser Untersuchung die bettseitig durchführbare Muskelkraftherhebung. Dabei werden 12 definierte Muskelgruppen hinsichtlich ihrer Kraft getestet und je nach erreichter Muskelkraft ein Kraftgrad von null bis fünf pro untersuchte Muskelgruppe vergeben. Summiert man die erreichten Kraftgrade, sind maximal 60 Punkte möglich. Bei einem Summen-Score von kleiner 48 liegt eine ICUAW vor [2, 6, 10, 16, 64]. Nachteile dieser Untersuchung sind die untersucherabhängige Interpretation der Muskelkraft und, dies ist in der Frühphase der Intensivtherapie häufig nur eingeschränkt gegeben, die fehlende Mitarbeit des Patienten durch Koma bzw. medizinisch indizierter Analgosedierung. Ebenfalls bei wachen und kooperativen Patienten kann die Handkraftmessung mittels Handkraftdynamometer in Erwägung gezogen werden [8].

### **1.4.2 Elektrophysiologie**

Elektroneurophysiologische Untersuchungen können zwischen der CIM, einer Mischform aus CIM und CIP oder einer isolierten CIP unterscheiden.

Drei Untersuchungsverfahren sind entscheidend:

1. Elektroneurographie (ENG)
2. Elektromyographie (EMG)
3. Muskelmembranerregbarkeit nach direkter Muskelstimulation (DMS)

Die ENG dient zur Beurteilung des Funktionszustandes eines peripheren Nervens. Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) motorischer und sensibler Nerven wird hierbei ermittelt. Von Interesse sind die Latenzzeit zwischen Reizimpuls und Reizantwort und die Höhe der Amplitude. Damit ist es möglich, zwischen primär demyelinisierenden und primär axonalen Schädigungsmustern zu unterscheiden. Da es sich bei der CIP um eine primär axonale Schädigung handelt, ist hier typischerweise die Amplitude der

motorischen und sensiblen Summenaktionspotentiale reduziert, bei parallel unveränderter oder geringgradig verlangsamter NLG. Diese Befundkonstellation tritt bereits nach zwei bis fünf Tage ab Beginn der kritischen Erkrankung auf [65–67]. Untersuchungen haben gezeigt, dass histologische Korrelate einer axonalen Schädigung erst später nachweisbar sind [68].

Die Differenzierung zwischen einer Myopathie und der CIP ist dadurch erschwert, dass die CIP primär motorische Nervenfasern betrifft und durch ihren axonalen Charakter eine Amplitudenminderung nach NLG zeigt, den gleichen Befund – eine Amplitudenminderung nach motorischer Nervenstimulation findet sich aber eben auch bei allen Myopathien.

Die EMG mit Nadelelektroden untersucht die bioelektrische Aktivität der Muskulatur durch Ableitung von Muskelaktionspotentialen. Hierbei ist eine Differenzierung in neurogener bzw. myogener Schädigung möglich. Ein gesunder Muskel ist in Ruhe elektrisch stumm. Tritt eine pathologische Spontanaktivität (PSA) auf, ist dies als Zeichen eines krankhaften neuromuskulären Geschehens im Sinne einer instabilen Membranerregbarkeit zu werten. Unter PSA versteht man Fibrillationen, positive scharfe Wellen sowie komplexe repetitive und myotone Entladungen.

Für die CIP typisch sind Zeichen der Denervierung mit PSA, vor allem Fibrillationen und positive scharfe Wellen. Bei maximaler Willkürinnervation ist das Interferenzmuster rarefiziert und hat eine erhöhte Entladungsfrequenz.

Bei der CIM bietet sich unter Maximalinnervation ein Bild mit dichtem Interferenzmuster und niedrigen Amplituden. Die Differenzierung zwischen Myopathie und Polyneuropathie gelingt bei der EMG-Untersuchung somit vor allem bei kooperativen Patienten. Der nicht kooperative Patient, als Folge medizinisch indizierter Analgosedierung, krankheitsbedingter Bewusstseinsstörungen oder deliranter Zustände schränkt somit die Aussagekraft der EMG-Untersuchung wesentlich ein [69].

Die DMS ermöglicht die Beurteilung der Muskelmembranerregbarkeit bei nicht kooperativen Patienten. Hierbei werden, analog der Nadelpositionen in der EMG, mittels Nadelelektroden die Muskelsummenaktionspotentiale nach direkter Muskelstimulation gemessen (dmCMAP) [70, 71]. Eine Amplitudenverkleinerung der Potentiale deutet auf eine Myopathie hin, während eine CIP definitionsgemäß keine Amplitudenminderung nach DMS zeigt.

Ebenfalls können die Muskelsummenaktionspotentiale nach nervaler Reizung (neCMAP) gemessen werden und der Quotient von neCMAP und dmCMAP gebildet werden. Hiermit kann abgeschätzt werden, ob eher eine myopathische oder neuropathische Störung vorliegt [72].

Untersuchung	CIM	CIP
dmCMAP-Amplitude	↓	Normal
neCMAP-Amplitude	↓	↓
neCMAP/dmCMAP	>0,5	<0,5
PSA	Positive scharfe Wellen Fibrillationen	Positive scharfe Wellen Fibrillationen
Maximalinnervation	Dichtes Interferenzmuster	Rarefiziertes Interferenzmuster erhöhte Entladungsfrequenz

**Tabelle 1:** Parameter zur Differenzierung zwischen CIM und CIP

CIM = Critical Illness Myopathy, CIP = Critical Illness Polyneuropathy, dmCMAP =

Muskelsummen-aktionspotential nach direkter Muskelstimulation, neCMAP =

Muskelsummenaktionspotential nach nervaler Reizung, PSA = Pathologische Spontanaktivität

### **1.4.3 Muskelbiopsie**

Die Durchführung einer Muskelbiopsie zur Detektion einer Myopathie findet im klinischen Alltag in der Intensivmedizin praktisch keinen Nutzen und wird meist im wissenschaftlichen Rahmen durchgeführt.

## **1.5 Therapie**

### **1.5.1 Konventionelle Physiotherapie**

Eine kausale Therapie zur Behandlung der ICUAW ist aktuell nicht bekannt. Im Vordergrund stehen die effektive Behandlung der Grunderkrankung und Maßnahmen zur Vermeidung von Risikofaktoren.

Physiotherapie und frühe Mobilisation von kritisch Kranken sind in den letzten Jahren mehrfach untersucht worden. Physiotherapie und aktive Mobilisation wirken sich günstig auf den Intensiv- und Krankenhausverlauf aus. Die Behandlungsdauer auf der ITS kann verkürzt [73] und die funktionelle Unabhängigkeit, die Gehstrecke [74] sowie die Muskelkraft können gesteigert werden [75].

### **1.5.2 Die Ganzkörpervibration (Whole-Body-Vibration, WBV)**

Bei der WBV handelt es sich um eine Vibrationsplattform, die mechanische Schwingungen auf den Körper überträgt und so Muskelkontraktionen auslösen soll. Genutzt wird diese Form der körperlichen Aktivierung sowohl im medizinischen Bereich [76–79] und im Sportsektor [80, 81]. Untersuchungen an verschiedenen Patientenkollektiven zeigen, dass sich durch die regelmäßige Anwendung der WBV unter anderem die körperliche Leistungsfähigkeit steigert, die Balance verbessert, die Muskelkraft erhöht, die Knochenmineralisation stimuliert wird und die Lebensqualität zunimmt [82–86].

Die Wirkung der WBV auf die Muskulatur wird auf den tonischen Vibrationsreflex zurückgeführt. Durch die WBV werden Propriozeptoren im Bereich der Muskulatur bzw. im Übergang von Muskel zu Sehne angeregt und über mono- bzw. polysynaptische Verschaltung im Rückenmark kommt es über efferente Ansteuerung zur Kontraktion der Skelettmuskulatur [87, 88].

Merkmale der Vibrationsplattformen sind unter anderem die Art der Vibration (vertikal oder alternierend), der Frequenzbereich (üblicherweise von 5Hz bis 60Hz) und die Amplitude (je nach Hersteller +/- 5mm oder mehr). Je nach Frequenzbereich können gezielt verschiedene therapeutische Ziele angestrebt werden. Der Frequenzbereich von 20 bis 40 Hz dient dem Verbessern der Muskelfunktion inklusive der Muskelkraftsteigerung.

Über die Anwendung einer WBV im intensivmedizinischen Bereich war zum Zeitpunkt der Durchführung der hier vorgestellten Arbeit noch keine Literatur verfügbar. Die ersten Ergebnisse zur WBV beim Intensivpatienten erschienen im Jahr 2016 [89]. Die Autoren bewerten die WBV als eine durchführbare und sichere Methode beim Intensivpatienten.

Möglicherweise stellt die WBV, als Maßnahme zur Auslösung von Muskelkontraktionen bei nicht kooperativen Patienten, eine Option zur Vorbeugung von Muskelatrophie und Erhalt der Muskelkraft beim kritisch Kranken dar.

## **2. Klinische Studien**

### **2.1 Ziele und Hypothesen der Studien**

Ein Ziel dieser Arbeit ist zu überprüfen, ob durch Früherkennung von und Unterscheidung zwischen CIM und CIP eine Vorhersage über den langfristigen neuromuskulären Ausgang möglich ist.

Ein weiteres Ziel der Arbeit ist, die Signalwege der Myosinsynthese und Muskelproteindegradation an Tag 5 und Tag 15 nach Beginn der schweren Erkrankung zu untersuchen. Ebenfalls dienen histomorphologische Untersuchungen der Beschreibung struktureller Veränderungen im Skelettmuskel.

Als drittes Ziel dieser Arbeit wird die hämodynamische und metabolische Reaktion bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten auf eine einmalige WBV untersucht.

In dieser Arbeit wurden folgende Nullhypothesen aufgestellt und überprüft:

I Die frühe Identifikation und Unterscheidung von Patienten mit CIM oder CIP ermöglicht keine prädiktive Aussage über das neuromuskuläre Ergebnis.

II Bei Patienten mit hohem Risiko für die Ausbildung einer ICUAW kommt es in der Frühphase der kritischen Erkrankung weder zur Einschränkung der Myosinsynthese, noch ist das UPS hochreguliert.

III Die Ganzkörpervibrationstherapie führt zur Beeinträchtigung der hämodynamischen Stabilität während oder nach der Vibrationsanwendung.

IV Die Ganzkörpervibrationstherapie hat keinen Einfluss auf die metabolische Reaktion während oder nach Vibrationsanwendung.

### **2.2 Methodik und Einschlusskriterien**

Jede Studie wurde von der Ethikkommission der Charité (Universitätsmedizin Berlin, Ethikkommission, Charitéplatz 1, 10117 Berlin) genehmigt.

Studie I: 181/2002, genehmigt am 14. August 2003

Studie II: EA2/061/06, genehmigt am 8. Juni 2006

Studie III: EA1/017/11, genehmigt am 10. Februar 2011

## **Studie I**

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden kritisch Kranke mit erhöhtem Risiko für die Ausbildung einer ICUAW eingeschlossen und zu zwei Zeitpunkten untersucht. Die erste Untersuchung fand zwei Wochen nach Aufnahme auf die ITS statt. Die zweite Untersuchung folgte ein Jahr nach Entlassung von der ITS. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die erste Untersuchung beinhaltete die elektrophysiologische Untersuchung zur Klassifizierung in CIM, CIP oder CIM/CIP. Die zweite Untersuchung bestand aus einer Erhebung der subjektiven körperlichen Belastbarkeit mittels Fragebogen und einer elektrophysiologischen sowie neurologischen Untersuchung.

Die elektrophysiologische Diagnostik bestand aus folgenden Untersuchungen: Die Messung der sensorischen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), dem sensorischen Nervenaktionspotential (SNAP), dem Auftreten von PSA in der EMG und neCMAP und dmCMAP.

## **Studie II**

In diese Studie wurden kritisch Kranke mit hohem Risiko für die Entwicklung einer ICUAW eingeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 aufgelistet. Jeder Studienteilnehmer erhielt die leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankung. Es wurden zweizeitig Muskelbiopsien von Patienten mit hohem Risiko einer ICUAW entnommen. Anhand der Muskelproben konnte die Muskelquerschnittsfläche gemessen werden. Weiter wurde der Gehalt an mRNA und Protein im untersuchten Muskel quantifiziert. Ein nicht mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung vertrauter Arzt erhob den MRC-Score bei den Studienpatienten am ersten Tag der Wachheit. Wenn die Patienten trotz Wachheit nicht adäquat kooperativ waren, wurde die MRC-Score Erhebung am Folgetag wiederholt.

## **Studie III**

In dieser interventionellen Studie wurde die WBV bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten durchgeführt und bewertet. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 aufgelistet. Durch kontinuierliche Aufzeichnung und Analyse der Vitalparameter konnte die Patientensicherheit im Rahmen der Vibrationsanwendung beurteilt werden. Mittels indirekter Kalorimetrie und durchgeführter Blutuntersuchungen wurde bei 16 Patienten die metabolische Reaktion auf die Vibrationsanwendung beurteilt.

Eine ausführliche Beschreibung des Studienprotokolls ist auf Abbildung 1 der Originalpublikation dargestellt.

Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien		
	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studie I	Mechanische Beatmung > 3 Tage SAPS-II $\geq$ 20	Fehlende Einwilligung Vorbestehend: Myopathie Polyneuropathie Schädel-Hirn-Trauma Rückenmarksverletzung
Studie II	Mechanische Beatmung SOFA-Score $\geq$ 8 an drei aufeinander folgenden Tagen innerhalb der ersten fünf Tage nach ITS-Aufnahme	Fehlende Einwilligung Alter < 18 Jahre Vorbehandlung auf ITS > 7 Tage BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> Vorbestehende neuromuskuläre Erkrankung Insulinabhängiger Diabetes mellitus Moribunde Patienten
Studie III	Mechanische Beatmung > 48 Stunden ITS-Behandlungsdauer voraussichtlich $\geq$ 7 Tage	Fehlende Einwilligung Alter < 18 Jahre Vorbestehende neuromuskuläre Erkrankungen Implantierter Schrittmacher / Defibrillator Akute Venenthrombose Kürzlich eingesetzte Implantate Kürzliche Augenoperationen An anderer Studie teilnehmend Moribunder Patient

**Tabelle 2:** Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (mod. nach Koch et al., *Muscle Nerve* 50: 431–436, 2014; Wollersheim et al., *Intensive Care Med* (2014) 40:528–538; Wollersheim & Haas et al. *Critical Care* (2017) 21:9)

SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment; ITS = Intensivstation; BMI = body mass index;

## 2.3 Statistik

### Studie I

Die elektrophysiologischen Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Der Median mit 25./75. Perzentile wurde für die kategorialen Variablen oder die Variable, die nicht der Normalverteilung unterlagen, angegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov–Smirnov–Test. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für zwei unabhängige Proben und der Kruskal-Wallis-Test für drei oder mehr unabhängige Gruppen angewendet. Qualitative Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Auswertung erfolgte mit SPSS, Version 19.

## **Studie II**

Der Mann-Whitney-U-Test diente der Analyse von Gruppenunterschieden und der Wilcoxon-Test zur Analyse abhängiger Proben. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wurde berechnet. Die Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 19.0.0.1), die Box-Plots wurden mit Sigma Plot (Version 12.0) erstellt. Die Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, als Interquartilsabstand dargestellt. Wenn der p-Wert  $< 0.05$ , so wurde dies als signifikant gewertet.

## **Studie III**

Die Ergebnisse sind als Median mit Interquartilabstand oder gesondert in der Legende angegeben. Die zeitabhängigen Daten wurden mittels multivariatem nicht-parametrischem Test longitudinaler Daten in einem zweifaktoriellen Design (erster Faktor (abhängig): Phase, zweiter Faktor (abhängig): Zeit) untersucht. Die Analyse der Blutproben wurde mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert  $< 0.05$  wurde als signifikant gewertet. Die Tests für die sekundären Endpunkte wurden explorativ analysiert. Die statistische Analyse wurde mit R i386 (Version 2.15.3) und SPSS (Version 22) durchgeführt und die Graphen mit Sigma Plot (Version 12) erstellt.

## **2.4 Ergebnisse**

### **Studie I**

53 Patienten wurden während der Intensivtherapie in die Studie eingeschlossen und untersucht (13 ITS-Kontrollen, 16 CIM, 1 CIP, 20 CIP/CIM, 3 nichtspezifische Patienten). Die Aufnahmediagnosen der Studienteilnehmer, die beide Untersuchungen durchlaufen haben, waren Polytrauma (n=12), ARDS (N=12) und Karzinom (n=2). Die Nachsorgeuntersuchung konnte an 26 Patienten durchgeführt werden, von denen zum Zeitpunkt der Intensivtherapie 11 Patienten Merkmale einer CIM/CIP und 8 Patienten die einer CIM hatten. 7 Intensivpatienten dienten als Kontrollen. Die Patientencharakteristik ist in Tabelle 3 dargestellt.

Die ITS-Kontrollpatienten hatten im Mittel eine kürzere ITS-Behandlungsdauer und waren kürzer immobil als Patienten mit CIM oder CIM/CIP. Ebenfalls war der SAPS-II-Score, der SOFA-Score und die Sepsis-Häufigkeit bei den ITS-Kontrollen im Vergleich zu den CIM- und CIM/CIP-Patienten geringer.

Patientencharakteristik	ITS-Kontrollen	CIM	CIM/CIP	P-Wert*	P-Wert **
Anzahl	7	8	11		
Alter (Jahre)	27 (23/36)	49 (25/61)	48 (23/54)	0,353	0,155
Geschlecht (m/w)	6/1	5/3	9/2	0,499	0,527
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 ± 8,4	27,9 ± 2,9	27,5 ± 7,1	0,538	0,623
Sepsis bei Aufnahme (%)	0	4	7	0,025	0,016
SAPS-II bei Aufnahme	25 ± 8,9	36 ± 14,3	41 ± 15,9	0,96	0,033
Maximaler SOFA während ITS-Aufenthalt	7 ± 2	10 ± 2,7	12 ± 2,3	0,003	0,002
Behandlungsdauer ITS (Tage)	15,2 ± 5,3	25 ± 11	44,6 ± 36,8	0,004	0,002
Immobilität (Tage) (RASS ≤ 1)	7 ± 3,6	13,6 ± 6,9	20,4 ± 6,5	0,002	0,002
MRC Summenwert bei ITS-Entlassung	54 (60/54)	51 (46/59)	48 (36/54)	0,116	0,065
Nachsorgeuntersuchung (Tage nach ITS-Entlassung)	376 ± 95	359 ± 172	399 ± 122	0,886	0,795

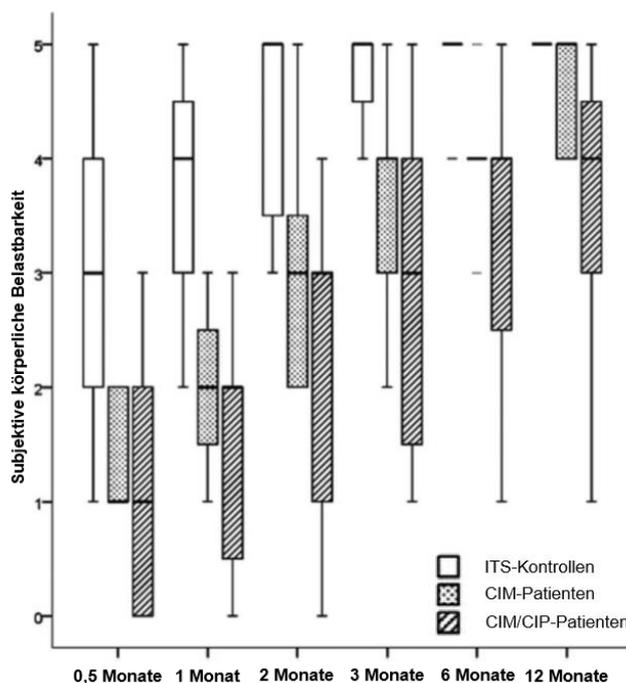
**Tabelle 3: Patientencharakteristik** (mod. nach Koch et al., Muscle Nerve 50: 431–436, 2014)

Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung, Median und (25./75.) Perzentilen oder numerisch. BMI = body mass index; ARDS = acute respiratory distress syndrome; SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment; RASS = Richmond Sedation Agitation Scale

\* Gruppenvergleich initialer ITS-Diagnose, Kruska-Wallis-Test oder Exakter Test nach Fisher;

\*\* Vergleich ITS-Kontrollgruppe mit elektrophysiologisch-pathologischen Patienten (CIM und CIM/CIP), Mann-Whitney-U-Test

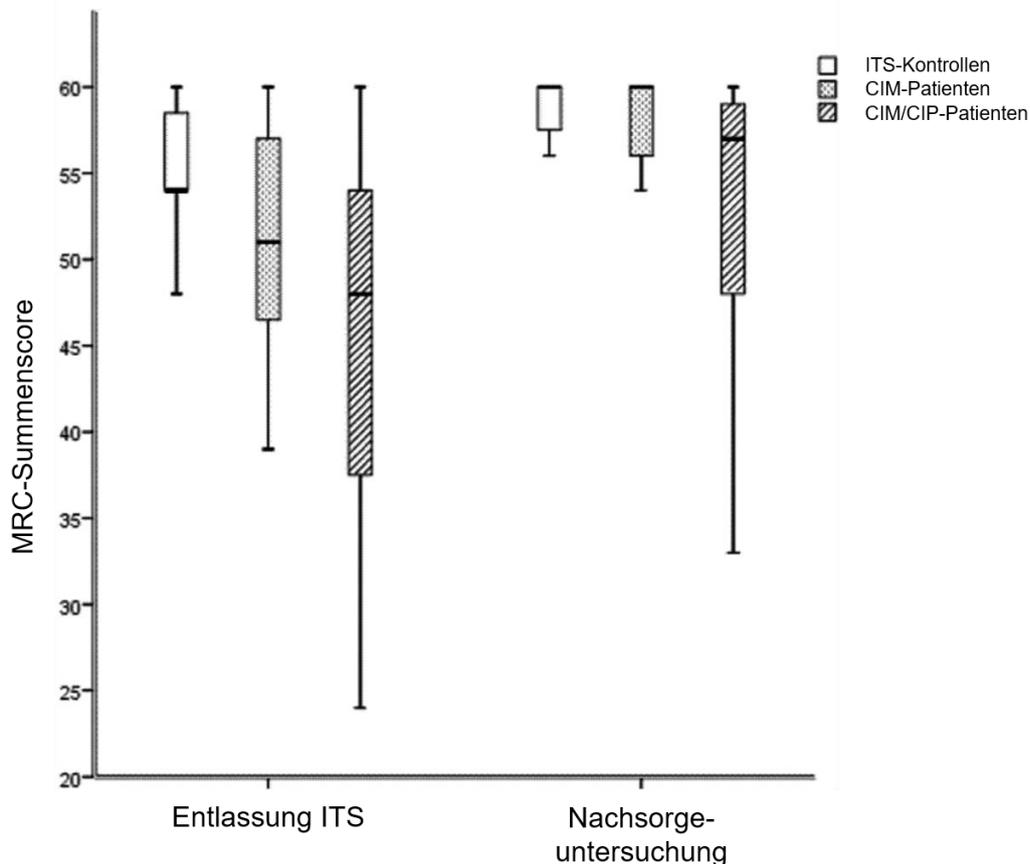
Die Auswertung der körperlichen Belastbarkeit im Verlauf des ersten Jahres nach Entlassung von der ITS zeigte, dass die Hälfte der ITS-Kontrollpatienten innerhalb eines Monats wieder eine normale oder ausreichende körperliche Belastbarkeit zur Bewältigung alltäglicher Aktivitäten erlangte. Die Hälfte der CIM-Patienten brauchte für diesen Zustand drei Monate und die Hälfte der CIM/CIP-Patienten sechs Monate (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Subjektive körperliche Belastbarkeit** (mod. nach Koch et al., Muscle Nerve 50: 431–436, 2014)

0= nicht fähig alleine zu stehen; 1 = mit Unterstützung stehen/ laufen möglich; 2 = alleine zuhause laufen möglich; 3 = kurze Gehstrecke möglich [maximal 500m]; 4 = Aktivitäten des täglichen Lebens möglich; 5 = normale körperliche Belastbarkeit; ITS = Intensivstation; CIM = Critical Illness Myopathie; CIP = Critical Illness Polyneuropathie

Der MRC-Summenscore war bei vollständig genesenen Patienten signifikant höher als bei Patienten mit bestehenden körperlichen Einschränkungen (Abbildung 2). Bei der Nachsorgeuntersuchung zeigte sich, dass ein Jahr nach Entlassung von der ITS bei Patienten weiterhin Zeichen einer CIM/CIP vorlagen. Vier von fünf hatten reduzierte Amplituden (SNAP, dmCMAP, neCMAP) und verkürzte Zeiten der Summenaktionspotentiale der motorischen Endplatten (Muscle unit action potential, MUAP). Ein ehemaliger CIM-Patient hatte noch Zeichen einer CIM (reduzierte dmCMAP Amplituden und verkürzte MUAP-Dauer, bei unauffälligen SNAP und dmCMAP, siehe Tabelle 2 im Online-Supplement).



**Abbildung 2:** MRC-Summenscore bei Entlassung von ITS und ein Jahr nach ITS-Entlassung (mod. nach Koch et al., *Muscle Nerve* 50: 431–436, 2014)

MRC = Medical Research Council; ITS = Intensivstation; CIM = Critical Illness Myopathie; CIP = Critical Illness Polyneuropathie; Die Gruppierung in ITS-Kontrollen, CIM und CIM/CIP orientiert sich an der initialen Diagnose während des Intensivaufenthaltes; ITS-Kontrollen n=20, CIM n=1, CIM/CIP n=5; Die Unterschiede zwischen allen Gruppen sind signifikant ( $p=0,009$ )

## Studie II

Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristik. Die Muskelbiopsie zum frühen Zeitpunkt wurde an Median Tag 5 des ITS-Aufenthaltes bei 29 Patienten durchgeführt. Von diesen 29 Patienten konnte bei 22 Patienten die Verlaufsbiopsie an Median Tag 15 durchgeführt werden. Im Rahmen elektiver orthopädischer Operationen erlaubten fünf Patienten, die bis auf das orthopädische Leiden gesund waren, eine Probenentnahme aus dem M. vastus lateralis und dienten somit als Kontrollkollektiv. Alter und Geschlecht des Kontrollkollektivs entsprachen dem ITS-Kollektiv.

Patientencharakteristik	eingeschlossen Patienten	Kontrollen
Anzahl	29	5
Alter (Jahre)	54 (41/68)	69 (67/71)
Geschlecht (m/w)	22/7 (76 %/24 %)	3/2 (60 %/40 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (24/31)	n. b.
MRC-Score	3,3 (3,0/3,9)	5,0
Diagnose [n (%)]	ALI/ARDS: n = 11 (37,9 %) Sepsis: n = 7 (24,1 %) Trauma: n = 6 (20,7 %) Neurologisch: n = 5 (17,2 %)	
Überlebende [n (%)]	23 (79,3 %)	5 (100 %)
Erkrankungsschwere (bei ITS-Aufnahme)	SOFA: 12 (10/14) SAPS-II: 42 (36/53)	n. d. n. d.

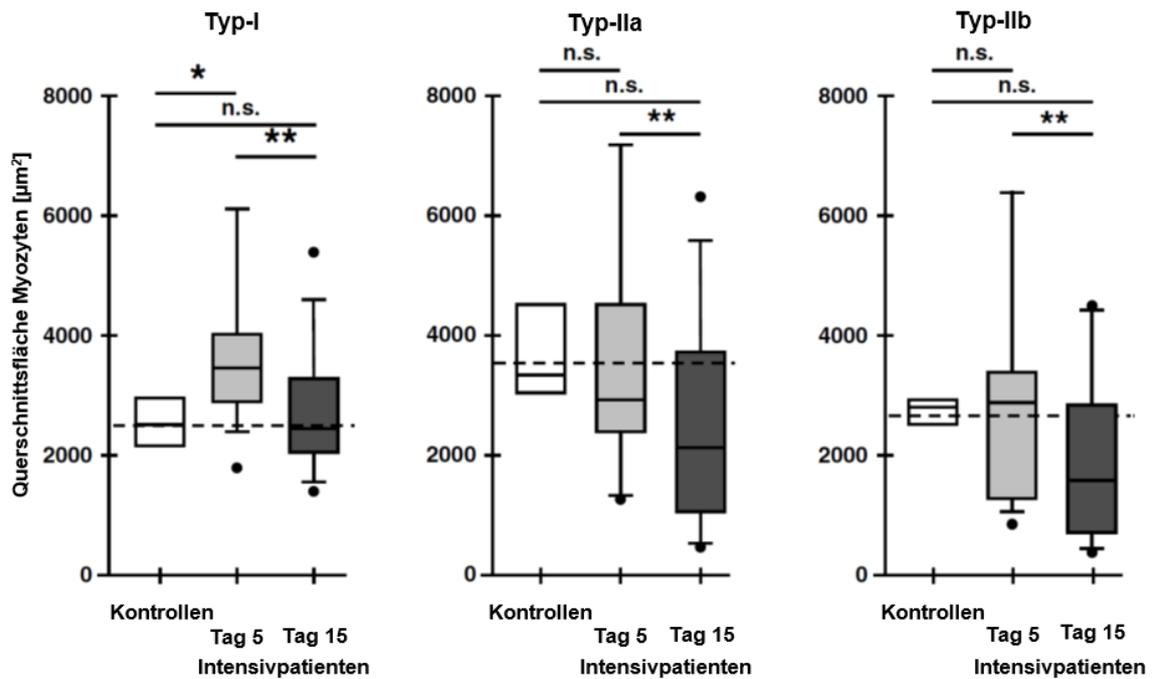
**Tabelle 4:** Patientencharakteristik (mod. nach Wollersheim et al., *Intensive Care Med* (2014) 40:528–538)

ALI/ ARDS = acute lung injury / acute respiratory distress syndrome; BMI = body mass index; CNS = central nervous system; n. b. = nicht bekannt; n. d. = nicht durchführbar; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment; SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score

Der MRC-Score wurde bei 20 Patienten an Median Tag 13 der Intensivtherapie erhoben. Es wurde eine mediane Punktzahl von 3,3 erreicht, was einer signifikanten Muskelschwäche entspricht.

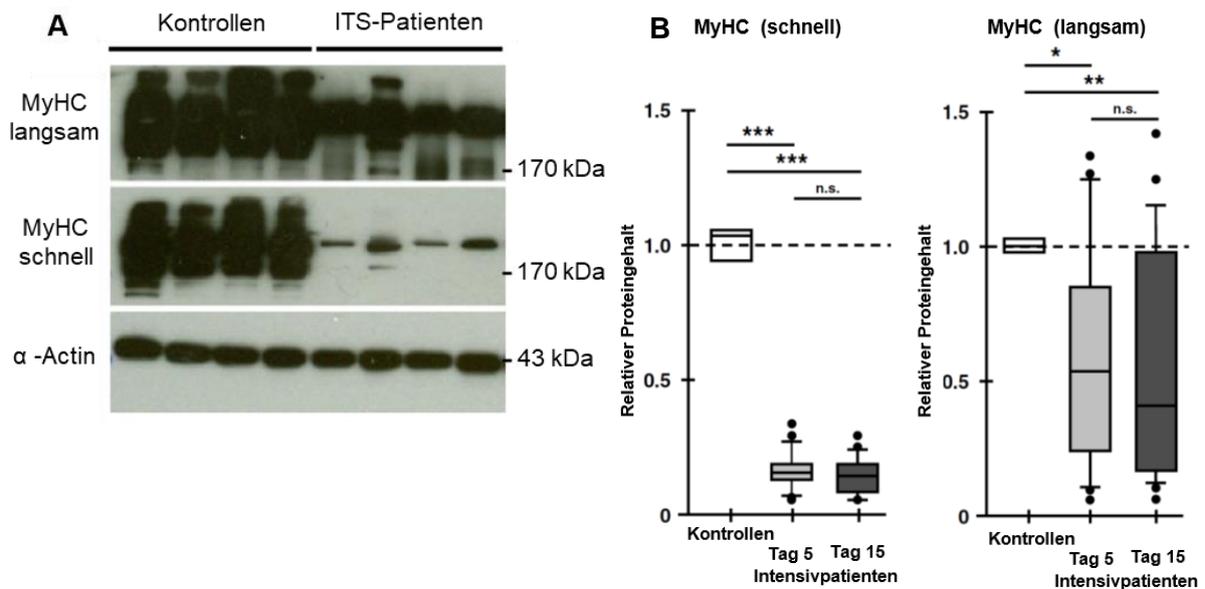
Der Vergleich der Muskelfaserquerschnittsflächen (myocyte cross sectional area, MCSA) anhand der ersten Biopsie ergab, dass bezüglich der Fasertypen IIa und IIb im Vergleich zum Kontrollkollektiv keine Flächenminderung vorlag. Fasertyp I hatte eine signifikant größere Querschnittsfläche als die Kontrollen. Beim Vergleich der MCSA der frühen mit den späten Muskelbiopsien fiel auf, dass es innerhalb der Intensivpatienten zu einer signifikanten Abnahme der MCSA aller Fasertypen kam (*Abbildung 3*). Betrachtet man die MCSA der jeweiligen Fasertypen untereinander im Verlauf, so lag die stärkste Abnahme der MCSA beim Typ-IIa (42%) vor, gefolgt vom Typ-IIa (32%) und Typ-I (28%).

Die Western Blots zeigen eine deutliche Abnahme der schweren Ketten des Myosins (myosin heavy chain, MyHC) zum Zeitpunkt der ersten Biopsie. Zum späteren Zeitpunkt wurde deutlich, dass der Myosingehalt niedrig blieb, wobei dies bei den schnellen Fasern ausgeprägter war als bei den langsamen Fasern (*Abbildung 4*).



**Abbildung 3:** Muskelfaserquerschnittsflächen der schnellen und langsamen Muskelfasern während der kritischen Erkrankung (*mod. nach Wollersheim et al., Intensive Care Med (2014) 40:528–538*)  
 Myozytenquerschnittsfläche (MCSA,  $\mu\text{m}^2$ ) der schnellen und langsamen Muskelfasern im Verlauf der kritischen Erkrankung der Kontrollen (weiß), der ITS-Patienten (grau für frühe und schwarz für späte Muskelbiopsie). Muskelfasertypen: Typ-I = langsam kontrahierend, Typ-IIa = Intermediärtyp, Typ-IIb = schnell kontrahierend; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; n.s. = nicht signifikant

In der frühen Muskelbiopsie war die Genexpression von MuRF-1 und Atrogin 1 hochreguliert. Im Verlauf nahm die Genexpression wieder ab und erreichte das Niveau der Kontrollen (*Abbildung 5 A*). Der relative Proteingehalt von MuRF-1 ist sowohl zum Zeitpunkt der ersten als auch der zweiten Muskelbiopsie im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, nimmt jedoch beim Intensivpatienten im Verlauf wieder ab (*Abbildung 5 B*).

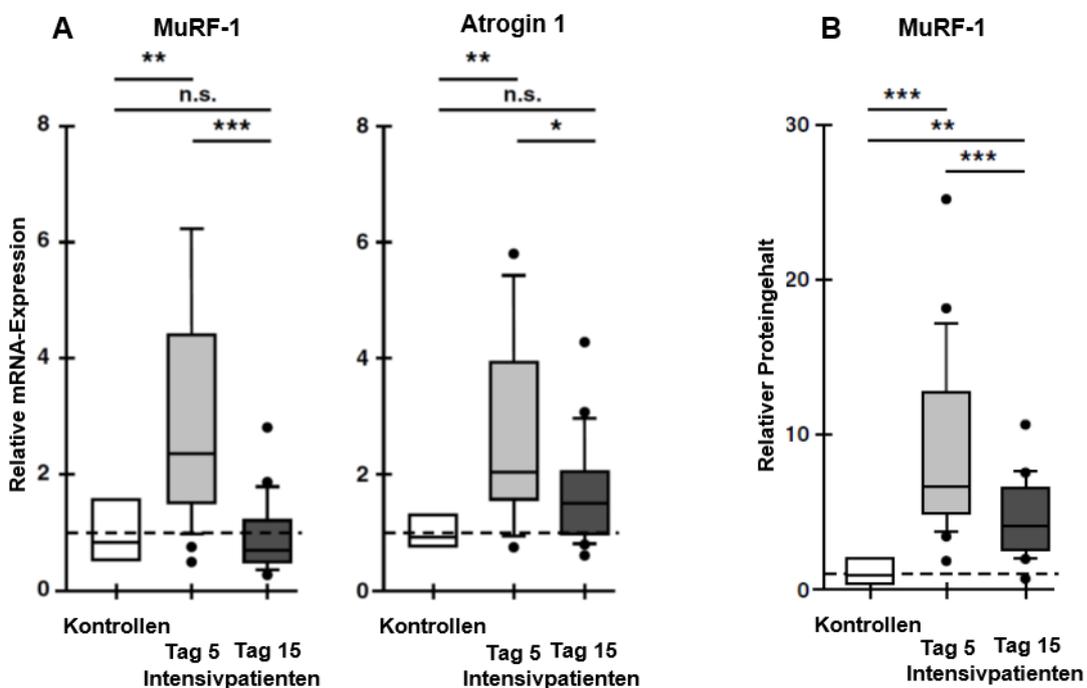


**Abbildung 4:** Western Blots (A) und relativer Myosin Gehalt (B) (mod. nach Wollersheim et al., *Intensive Care Med* (2014) 40:528–538)

**A)** Repräsentative Western Blots für Typ-I und Typ-II MyHC von vier Kontrollen und vier Intensivpatienten.

**B)** Quantifizierung des Myosin-Gehalts der Western Blot Signale dargestellt als Box Plots (Median und Interquartilsabstand)

MyHC = Myosin heavy chain (schwere Myosin-Ketten); \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; n.s. = nicht signifikant



**Abbildung 5:** relative mRNA-Expression der Atrophiegene (A) und relativer Proteingehalt von MuRF-1 (mod. nach Wollersheim et al., *Intensive Care Med* (2014) 40:528–538)

**A)** Aktivierung der Proteindegradation im Muskel: Genexpression von MuRF-1 und Atrogin 1

**B)** Quantifizierung von MuRF-1 der Western Blots als Box Plots (Median und Interquartilsabstand)

MuRF = muscle RING-finger protein; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n.s. = nicht signifikant

### Studie III

19 kritisch Kranke mit mechanischer Beatmung wurden in diese Studie eingeschlossen. Am Interventionstag hatten die Patienten im Median einen SOFA-Score von 9, einen RASS-Wert von -4 und eine Glasgow Coma Scale (GCS) von 5. Die Studienteilnehmer wurden in zwei Subgruppen unterteilt. 12 Patienten wurden mit der Vibrationsplattform Vibrosphere® und 7 Patienten mit der Vibrationsplattform Galileo® untersucht. Die Tabelle 5 zeigt die Patientencharakteristik.

Patientencharakteristik der Studienteilnehmer	
Anzahl der Studienteilnehmer gesamt	19
Vibrosphere®	12
Galileo®	7
Alter (Jahre)	54 (52/59)
Geschlecht (männlich/weiblich)	11/7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (24/31)
Diagnose	
ARDS	9 (47,4%)
Trauma	2 (10,5%)
ZNS-Erkrankung	8 (42,1%)
Tag der Intervention nach ITS-Aufnahme	15 (8/18)
SOFA-Score am Interventionstag	9 (6/10)
RASS am Interventionstag	-4 (-4/0)

**Tabelle 5:** Patientencharakteristik (mod. nach Wollersheim & Haas et al., *Critical Care* (2017) 21:9)

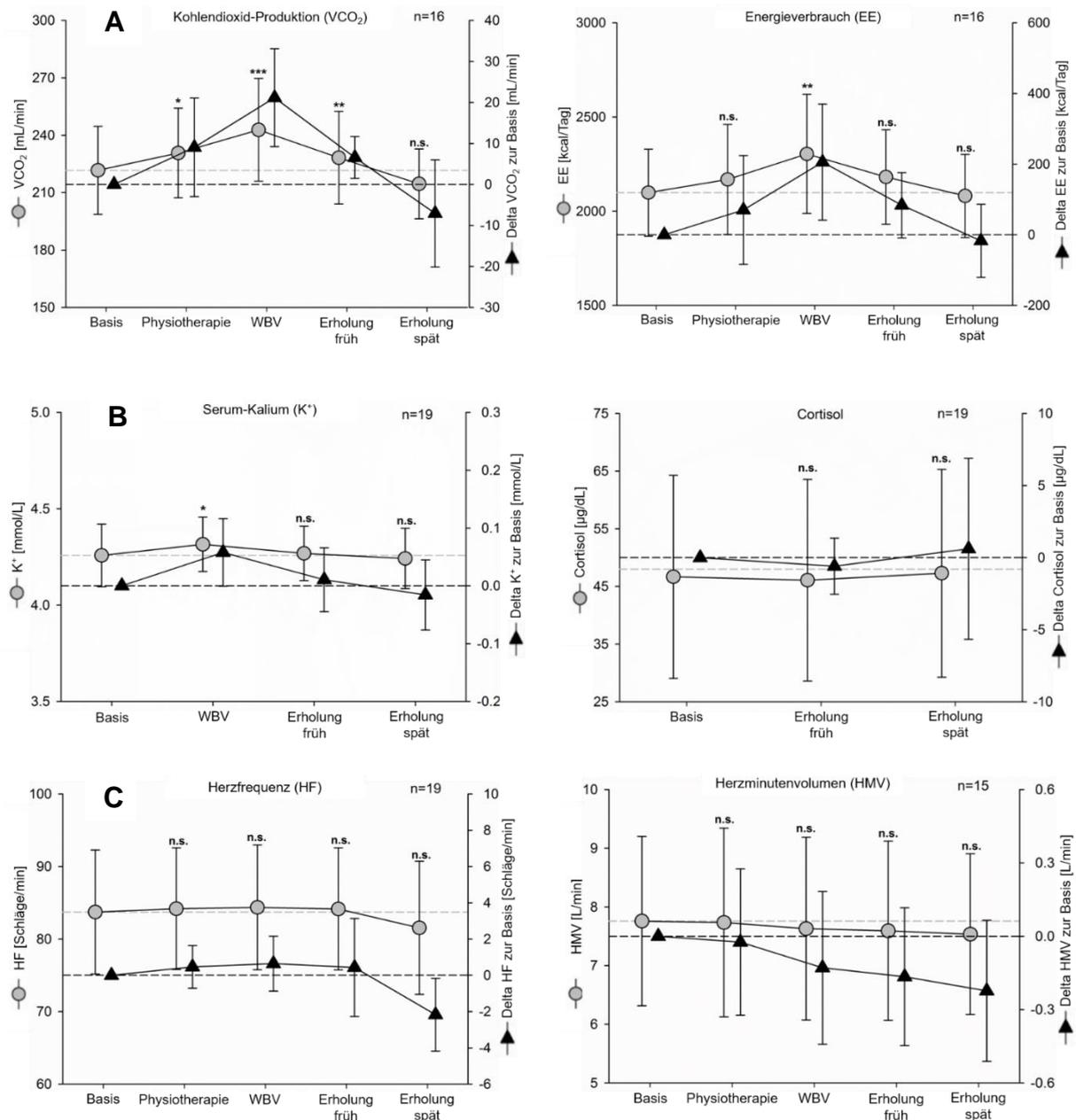
BMI = body mass index; ARDS = acute respiratory distress syndrome; ZNS = Zentrales Nervensystem; ITS: Intensivstation; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale

Abbildung 6 präsentiert einen Überblick der Ergebnisse der Studie. Die vollständige Auswertung aller untersuchten Variablen ist in der Originalarbeit zu finden.

Während der Physiotherapie und WBV kam es zu einem signifikanten Anstieg der Kohlendioxid-Produktion ( $\dot{V}CO_2$ ) und während der WBV ebenfalls zum Anstieg der Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ). Der Energieverbrauch (EE) war während der WBV gesteigert.

Das Serum-Kalium zeigte einen signifikanten Anstieg zum Zeitpunkt der WBV. Das Cortisol blieb zu allen Messzeitpunkten unverändert.

Auf die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen hatte die WBV keinen signifikanten Einfluss.



**Abbildung 6:** Auszug der gemessenen Parameter (mod. nach Wollersheim & Haas et al. *Critical Care* (2017) 21:9)

**A** - Energiemetabolismus

**B** - Blutwerte

**C** - Vitalparameter

Graue Punkte und Linien = Absolutwerte; schwarze Dreiecke und Linien = Veränderungen gemessen an der Baseline; Mittelwerte und 95% KI; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n.s. nicht signifikant; KI = Konfidenzintervall

## 3. Diskussion

### 3.1 Elektrophysiologie zur Prädiktion des neuromuskulären Verlaufs

Durch die elektrophysiologische Diagnostik innerhalb der ersten zwei Wochen der kritischen Erkrankung können zum einen neuromuskuläre Dysfunktionen erkannt werden und zum anderen sind prognostische Aussagen über körperliche Defizite nach überstandener Erkrankung möglich. Für die Akutphase konnte bereits gezeigt werden, dass eine schwerwiegende Muskelschwäche zum Zeitpunkt der Entlassung von der ITS bei Patienten mit CIM/CIP persistierte, nicht aber bei isolierter CIM [90]. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass vor allem Patienten mit CIM/CIP, und weniger bei isolierter CIM oder ohne elektrophysiologische Zeichen einer neuromuskulären Störung unter funktionellen körperlichen Einschränkungen ein Jahr nach Entlassung von der ITS leiden. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Guarneri et al. [91] und Intiso et al. [92]. In beiden Arbeiten kam es innerhalb eines Jahres nach Entlassung von der ITS zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Normalisierung in der elektrophysiologischen Untersuchung. Parallel zu unseren Ergebnissen erholten sich Patienten mit CIM deutlich besser als Patienten mit CIM/CIP oder isolierter CIP.

Betrachtet man die Verteilung von isolierter CIM, CIP oder die Kombination aus CIM und CIP zwischen den hier vorgestellten Ergebnissen und denen von Guarneri et al. und Intiso et al. wird deutlich, dass die Diagnosen verschieden verteilt sind. In letzterer Studie zeigten 71% eine isolierte CIP, 14% eine isolierte CIM und 14% eine Kombination aus CIM/CIP, während in Ersterer 27% mit isolierter CIP, 40% mit isolierter CIM und 20% mit einer Kombination aus CIM/CIP auffielen. Bei Koch et al. sind vor allem Patienten mit reiner CIM bzw. der Kombination aus CIM/CIP vertreten, nicht aber mit isolierter CIP. Erklären lässt sich dies durch Anwendung der DMS, die in den beiden anderen Studien nicht berücksichtigt wurde. Wie in der Einleitung beschrieben, erlaubt die DMS die sichere Differenzierung zwischen CIM und CIP bei nicht kooperativen bzw. sedierten Patienten. Möglicherweise führten das untersuchte Patientenkollektiv mit septischen Prozessen und der frühere Untersuchungszeitpunkt ebenfalls zu den abweichenden Diagnosen. Bei Intiso et al. wurde die Diagnostik mit Beginn der Neurorehabilitation durchgeführt, bei Guaneri et al. bei Entlassung von der ITS.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die Elektrophysiologie beim kritisch Kranken dabei helfen kann, frühzeitig die Diagnose CIM, CIP oder die Kombination CIM/CIP zu stellen. Darüber hinaus sind die prognostischen Aussagen sowohl für das behandelnde Team in der Akutphase als auch in der rehabilitativen Phase von Bedeutung, um Patienten und Angehörige umfassend über die Prognose der Erkrankung in Hinblick auf Selbständigkeit im Alltag und Rückkehr in das Arbeitsleben zu informieren. Diese Informationen können genutzt werden, um frühzeitig nötige Anpassungen diesbezüglich vornehmen zu können.

### 3.2 Proteindegradation versus Myosinsynthese

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie machen deutlich, dass bereits innerhalb der ersten fünf Tage nach Beginn der kritischen Erkrankung Prozesse einsetzen, die die Signalwege der Muskelproteinhomöostase beeinflussen und die Muskelstruktur schädigen. Der Verlust an Muskelmasse ist im Wesentlichen ein Verlust von Myosin und lässt sich durch eine verminderte mRNA-Synthese der schweren Ketten des Myosins erklären. Auch Derde et al. berichtet, dass bei kritisch Kranken die Synthese von Myosin vermindert und die Aktivität des UPS hochreguliert ist [35]. Jedoch zeichnet die Literatur bezüglich einer verminderten Proteinsynthese während der kritischen Erkrankung kein einheitliches Bild. Klaude et al. kommt zu dem Schluss, dass kritisch Erkrankte zwar eine variable Proteinsynthese aufweisen, diese sich aber im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht signifikant unterscheidet [42]. Stattdessen ist das UPS hochreguliert und nach Ansicht der Autoren für den Verlust an Muskelmasse verantwortlich. Möglicherweise spielt die zeitabhängige Veränderung der Gen- und Proteinexpression im Verlauf der kritischen Erkrankung hier eine Rolle. Vorstellbar ist auch der unberücksichtigte Einfluss durch die medikamentöse Therapie. In beiden Studien erhielten die Patienten Insulin, einige erhielten Glukokortikoide oder Katecholamine.

Ein weiterer Mechanismus, der zum Verlust der schweren Ketten des Myosins führen kann, ist über die Aktivierung der Proteindegradation möglich. Die zentrale Rolle spielt hier das UPS, welches unter vorangegangener Proteolyse des Aktin-Myosin-Komplexes durch Caspase-3 [45] und Calpain-1 [46], Muskelproteine abbaut. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass beide Proteasen zum Zeitpunkt der Muskelbiopsien vermehrt exprimiert wurden. Die Proteine MuRF-1 und Atrogin 1, ebenfalls Schlüsselproteine im UPS, waren zum Zeitpunkt der ersten Biopsie erhöht. Die zeitliche Dynamik der Atrophiegenregulation deckt sich mit tierexperimentellen Daten, wo bestimmte Auslöser der Muskelatrophie, u.a. Denervation, Immobilisation oder Malignome [45], die Expression von MuRF-1 und Atrogin 1 in einem Zeitraum von 3 bis 5 Tagen nach Stimulus steigerten und in der Folge wieder auf Ausgangsniveau fielen [93]. Dieser zeitliche Verlauf der MuRF-1 Expression erklärt möglicherweise, warum andere Studien im Gegensatz zu der hier vorgestellten Studie keinen Anstieg der MuRF-1 Aktivität bei kritisch Kranken gefunden haben.

Die Skelettmuskelatrophie wurde vor allem für die schnellen Typ-II-Muskelfasern beobachtet, welche im besonderen Maße von der Glykolyse abhängig sind. Es konnte beobachtet werden, dass die Skelettmuskulatur beim kritisch Kranken mit CIM eine Glukoseverwertungsstörung aufweist [51]. Es scheint möglich, dass die gestörte Glukoseverwertung die Muskelfaseratrophie verstärkt. Darüber hinaus erscheint die zu verschiedenen Zeitpunkten einsetzende Atrophie schnell- und langsam kontrahierender Muskelfasern für eine faserspezifische Signalkaskade zu sprechen, die zu einer früheren Atrophie der schnell zuckenden Muskelfaser führt. Dazu passen Ergebnisse, die die MuRF-1 Expression vor allem in schnell kontrahierenden Muskelfasern darlegen [94].

Auch wenn die Anzahl der Studienteilnehmer in dieser Studie relativ klein war, so liegt die Stärke dieser Studie im Vorhandensein der sequentiellen Muskelbiopsien. Diese erlauben den zeitlichen Verlauf der Veränderung der Muskelquerschnittsfläche und die Dynamik Gen- und Proteinexpression im Verlauf der kritischen Erkrankung. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre es wünschenswert, Muskelbiopsien innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der Erkrankung zu entnehmen, um die Lücke zu schließen, die bis zu Entnahme der ersten Biopsie entstanden ist. Hier sind ethische und rechtliche Aspekte zu berücksichtigen.

### **3.3 WBV in der Frühphase der kritischen Erkrankung**

Viele Arbeiten, die physiotherapeutische Maßnahmen beim Intensivpatienten positiv bewerten, betreffen meist wache und kooperative Patienten, die aktiv an Physiotherapie und Mobilisation teilnehmen können. Inwieweit man diese Ergebnisse auf den kritisch Kranken mit erhöhtem Risiko einer ICUAW übertragen kann, ist fraglich. Gerade in der Frühphase der kritischen Erkrankung, in der Mechanismen zur Steigerung von Muskelatrophie und Muskelkraftverlust einsetzen, haben Patienten aufgrund von Koma und Analgosedierung keine Möglichkeit zur aktiven und willkürlichen Muskelkontraktion. Diese Lücke der muskulären Inaktivität kann möglicherweise durch von außen induzierte Muskelkontraktionen geschlossen werden. Die WBV soll durch Auslösung spinaler Reflexe in der Lage sein, Muskelkontraktionen auszulösen [87, 88]. Klinische Daten zur Wirksamkeit liegen aktuell ausschließlich für nicht kritisch Kranke vor. Zwei Arbeiten konnten zeigen, dass eine mehrwöchige und regelmäßige WBV bei älteren Probanden ohne neuromuskuläre Vorerkrankungen zur Steigerung der Muskelkraft [95], Vergrößerung der MCSA und Verbesserung der Mobilität führte [96]. Bei Sportlerinnen, die nach arthroskopischer Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes eine mehrmonatige Rehabilitation absolvierten, wurde der Einfluss der additiven WBV im Vergleich zur Rehabilitation ohne WBV untersucht. Nach Abschluss der Rehabilitation hatten sowohl die Teilnehmerinnen aus der WBV-Gruppe, als auch ohne WBV eine höhere Muskelkraft als zu Beginn der Rehabilitation, jedoch war die Muskelkraft in der Gruppe mit zusätzlicher WBV signifikant höher [97].

Zum Zeitpunkt der Durchführung der hier vorgestellten Studie über die metabolische Reaktion im Rahmen der WBV lagen keine Studien über die Durchführung der WBV beim Intensivpatienten vor. Boeselt et al. publizierte als Erster Daten über die Anwendung der WBV beim Intensivpatienten [89]. Er verglich die WBV beim Intensivpatienten mit der WBV bei einem Kontrollkollektiv. Analysiert wurden Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und systolischer sowie diastolischer Blutdruck. Zwar kam es während der WBV unter anderem zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des diastolischen Blutdrucks, diese Veränderungen waren jedoch innerhalb weniger Minuten wieder rückläufig und dürften keine klinische Relevanz für die Patienten gehabt haben.

Die in dieser Arbeit vorgestellten und analysierten Variablen zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdrucks, welcher jedoch ebenfalls ohne klinische Relevanz zu bewerten ist. Da beide Studien über ein geringes Patientenkollektiv (n = 12 bei Boeselt et al.; n = 19 bei Wollersheim und Haas et al.) verfügen, kann eine definitive Aussage zur Patientensicherheit noch nicht abschließend getroffen werden. Dazu sind Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und mit Differenzierung der jeweiligen Grunderkrankungen nötig.

Die Ergebnisse der indirekten Kalorimetrie deuten eine Stoffwechselaktivierung durch die WBV an. Der Anstieg von  $\dot{V}CO_2$  während der passiven Mobilisierung der Extremitäten ist möglicherweise durch die Mobilisierung von Blut in den Kapazitätsgefäßen zu erklären. Da es zeitgleich nicht zur Zunahme von  $\dot{V}O_2$  kam, kann diese Konstellation als fehlende Muskelaktivität während der passiven Mobilisierung interpretiert werden. Im Gegensatz dazu kam es während der WBV zur Zunahme von  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$  und EE. Dies kann als Aktivierung der Muskulatur mit gesteigertem Muskelmetabolismus infolge der WBV gedeutet werden. Unterstützt wird diese Argumentation durch die Untersuchung von Cochrane et al., in der es ebenfalls zur Zunahme von  $\dot{V}O_2$  während der WBV bei gesunden Probanden kam [98]. Dass es durch die WBV zur Anregung des Muskelstoffwechsels kommt, lässt sich durch den Anstieg von  $\dot{V}CO_2$  ableiten. Das vermehrt gebildete Kohlendioxid wird als Endprodukt des Energiestoffwechsels nun über das respiratorische System abgeatmet.

Der isolierte Anstieg des Serumkaliums zum Zeitpunkt der WBV kann ebenfalls als Zeichen einer gesteigerten Muskelaktivität interpretiert werden. Dem Anstieg zum Zeitpunkt der WBV folgt ein Abfall des Serumkaliums auf das Ausgangsniveau. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Ergebnissen. Durch gesteigerte Muskelaktivität kam es zu einem Anstieg des Serumkaliums, welcher mit Beendigung der Muskelaktivität rückläufig war [99].

Auf die Sekretion der anabol wirkenden Hormone Cortisol und Insulin-Growth-Factor-1 (IGF-1) hatte die einmalige WBV keinen Einfluss. Möglicherweise lässt sich solch ein Anstieg erst bei mehrfacher Anwendung oder längerem bzw. intensiverem Therapieintervall nachweisen [100]. Cortisol ist Teil der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse und unterliegt einer zirkadianen pulsatilen Sekretion und wird durch physische und psychische Stressoren, Umweltfaktoren, Alter, Geschlecht und Ernährung unter anderem beeinflusst [101]. Falls zukünftig untersucht werden sollte, ob die WBV ein adäquater Stimulus für die Sekretion von Cortisol ist, müssten oben genannte Faktoren, genauso wie die schwere Erkrankung an sich, berücksichtigt werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine einmalige, insgesamt fünf Minuten dauernde WBV zur Erhöhung der IGF-1-Konzentration führte [102]. Dies konnte beim Intensivpatienten, trotz längerer Vibrationsdauer, nicht reproduziert werden. Vielleicht konnten geringe Veränderungen der Serumkonzentration aufgrund der geringen Fallzahl nicht abgebildet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern wichtige Erkenntnisse über die WBV beim kritisch Kranken und deren stimulierenden Einfluss auf den Metabolismus. Vor allem die indirekte Kalorimetrie lässt sich im Sinne einer erhöhten Stoffwechselaktivität während der WBV interpretieren. Dass der Kaliumwert im Blut am Ende der WBV ansteigt und

sich in der Folge wieder normalisiert, ergänzt die Hypothese der Muskelaktivierung durch die WBV. Was diese Studie nicht liefern kann sind Aussagen über den langfristigen Einfluss einer regelmäßig applizierten WBV auf das neuromuskuläre System während der Intensivtherapie. Hier sind weitere Studien nötig, um den möglichen Nutzen der WBV zur Prävention von Muskelatrophie und Muskelkraftverlust beim kritisch Kranken zu prüfen. Zwar konnte die WBV in diesem Studienkollektiv nach Protokoll durchgeführt werden und es gab während der WBV keinen Anhalt für kritische Situationen, was sich durch die statistische Auswertung bestätigte. Jedoch ist eine allgemeine Aussage zur Patientensicherheit während der WBV auf Grundlage dieser Daten nur eingeschränkt möglich. Zum einen liegt eine niedrige Stichprobengröße vor, zum anderen handelt es sich bei Intensivpatienten wiederum um eine sehr heterogene Patientengruppe. Diese umfassen unter anderem postoperativ zu überwachende Patienten, wache bis komatöse Patienten, Patienten mit erhaltener Spontanatmung oder der Notwendigkeit maschineller Beatmung oder auch mit Organersatzverfahren. Die Heterogenität der Intensivpatienten spiegelt sich anhand der Erkrankungsschwere wider, oftmals objektiviert anhand des SOFA-Scores. Wünschenswert wäre auch eine Erfassung des zeitlichen und personellen Aufwands für die Durchführung der WBV gewesen, um Aussagen über die Integrierbarkeit der WBV in die intensivmedizinische Versorgung zu treffen. Aufgrund des untersuchten Patientenkollektivs sind keine Aussagen über Patientenakzeptanz der WBV möglich.

Die vorliegende Arbeit dient als Grundlage, die WBV als Therapieoption bei der ICUAW zu diskutieren. Weitere Interventionsstudien unter Anwendung der WBV sind nötig, um die Patientensicherheit, anhand größerer Fallzahlen, zu bestätigen. Die WBV und deren Einfluss auf kurz- und langfristige Patientenvariablen sollten untersucht werden. Ob die WBV eine präventive oder therapeutische Intervention darstellt, muss ebenfalls geklärt werden.

### **3.4 Präventive Ansätze zur Vermeidung der ICUAW**

Zur Verminderung neuromuskulärer Komplikationen, die im Zusammenhang mit schweren und oftmals septischen Erkrankungen stehen und einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, bietet die aktuelle Literatur verschiedene Ansätze. Zurzeit gilt jedoch, dass trotz intensiver Forschung keine therapeutische Maßnahme bekannt ist, die die Ausbildung der ICUAW verhindert. Im Rahmen von Studien lassen sich verschiedene potenzielle Ansätze erkennen, die hier kurz diskutiert werden sollen:

Die IIT mit einem Zielblutzucker von kleiner 110mg/dl zur Vermeidung von Hyperglykämien konnte unter anderem sekundäre Schäden an periphere Nerven verhindern und die Inzidenz neuromuskulärer Dysfunktionen im Rahmen der kritischen Erkrankung senken [57, 58]. Jedoch kam es in ersterer Studie zu gehäuft gefährlichen Hypoglykämien. Dieser niedrig eingestellte Blutzucker mit einem Zielbereich von 80-110mg/dl ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden, verglichen zu höher

tolerierten Blutzuckerwerten von 180mg/dl oder weniger. Somit werden aktuell die höheren Blutzuckerwerte empfohlen [103].

Mit den Arbeiten von Morris et al. und Schweickert et al. aus den Jahren 2008 und 2009 wurde deutlich, dass sich Physiotherapie und aktive Mobilisation von kritisch Kranken positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken [73, 74]. Auch wenn im Rahmen dieser und anderer Studien [104] die Mobilisation von mechanisch beatmeten Patienten als sicher durchführbar beschrieben wird, scheint dies in der Routineversorgung eher selten umgesetzt zu werden [105–107]. Als Gründe hierfür werden respiratorische und hämodynamische Instabilität, Gefäßzugänge, Sedierung und nicht kooperative Zustände der Patienten angegeben. Von Bedeutung scheint weiter, dass durch knappe personelle und zeitliche Ressourcen die Mobilisation eines mechanisch beatmeten Patienten in den Stand oder sogar das Gehen mit Beatmungsgerät nicht realisiert werden kann. Leider fehlen hierzu Daten, die den zeitlichen, personellen und organisatorischen Aufwand abbilden.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden die Effekte erweiterter physiotherapeutischer Maßnahmen auf das Outcome kritisch Kranker untersucht. Zu den erweiterten Maßnahmen zählen hier vor allem muskelaktivierende Maßnahmen wie die EMS und die Anwendung eines Bettfahrrads. Die Literatur bietet diverse Daten, die der täglichen Durchführung der EMS positive Effekte auf Muskelmasse und Muskelkraft zusprechen [51, 108–110]. Segers et al. stellten jedoch fest, dass die Hälfte der Patienten nicht auf die EMS reagierte. Möglicherweise hängt die Erfolgsrate von der Erkrankungsschwere der Patienten ab, wie diese vermuten [111]. Diese Annahme wird von einer weiteren Arbeit gestützt, die zeigen konnte, dass Patienten, die auf die EMS nicht mit Muskelkontraktionen reagierten, einen signifikant höheren SOFA-Score bei Aufnahme auf die ITS hatten [112]. Wollersheim et al. konnten zeigen, dass die Implementierung einer protokollbasierten Physiotherapie in Kombination mit täglicher Muskelstimulation bei Patienten mit MOV und Sepsis zwar Muskelatrophie verhindern konnte, jedoch blieb ein positiver Einfluss auf Muskelkraft oder funktioneller Fähigkeiten aus. Interessanterweise vermochte bereits die alleinige protokollbasierte Physiotherapie im Vergleich zur herkömmlichen Physiotherapie den schützenden Effekt vor Muskelatrophie zu erzielen [113]. Dies bestätigt die Wichtigkeit einer optimalen physiotherapeutischen Versorgung in der Intensivtherapie. Ähnliche Ergebnisse beschreiben andere Arbeiten, in denen zusätzlich zur Frühmobilisation erweiterte physiotherapeutische Maßnahmen durchgeführt wurden, die ohne Benefit für die Akutphase blieben [114, 115].

Trotz der Vielzahl an Interventionsstudien zur Prävention der ICUAW steht aktuell keine effektive Therapie zum Erhalt der Muskelkraft und -funktion zur Verfügung. Aktuell besteht die klare Empfehlung zur Frühmobilisation kritisch Kranker. Zusätzliche Maßnahmen zur Muskelaktivierung, wie z.B. die EMS oder WBV, werden noch nicht empfohlen [116]. Dass die EMS noch nicht zur Behandlung oder Prävention der ICUAW empfohlen wird, hat sicherlich mit der heterogenen Datenlage bezüglich der Zunahme bzw. Erhalt von Muskelmasse und Verbesserung von Muskelkraft und -

funktion zu tun. Zukünftig sollten Studien durchgeführt werden, die den Erfolg eines standardisierten EMS-Protokolls während der kritischen Erkrankung untersuchen.

Für die Zukunft sind weitere Studien wünschenswert, die den Fokus nicht ausschließlich auf die intensivmedizinische Phase oder ausschließlich auf die Phase der Rehabilitation nach Entlassung aus dem Krankenhaus legen. Wünschenswert wären hingegen Untersuchungen, die eine durchgehende standardisierte Behandlung von kritisch Kranken mit ICUAW sowohl in der Akutphase auf der Intensivstation, im Anschluss auf Normalstation und nach Entlassung aus dem Krankenhaus möglicherweise in Rehabilitationseinrichtungen analysieren.

## **4. Fazit**

Studie I: Durch elektrophysiologische Untersuchungen inklusive der direkten Muskelstimulation ist eine Differenzierung der ICUAW in CIM, CIP oder CIM/CIP möglich und liefert dem Untersucher die Möglichkeit prognostische Informationen über den Krankheitsverlauf zu erhalten und diese mit Patienten und Angehörigen zu teilen.

Studie II: Bei Patienten mit hohem Risiko für die Ausbildung einer ICUAW sind in der Frühphase der kritischen Erkrankung sowohl Mechanismen, die zur eingeschränkten Synthese der schweren Ketten des Myosins, als auch zur Aktivierung der Proteindegredation durch das UPS führen, involviert. Beide Mechanismen führen zur Muskelfaseratrophie während der kritischen Erkrankung.

Studie III: Durch die beim kritisch Erkrankten und beatmeten Patienten durchgeführte WBV kommt es zur zeitlich begrenzten Steigerung der Stoffwechselaktivität im Sinne einer Skelettmuskelaktivierung.

## 5. Zusammenfassung

Diese kumulative Dissertationsarbeit untersuchte kritisch Kranke und setzte den Fokus der durchgeführten Untersuchungen auf die Frühphase der Erkrankung. Die erste Studie widmete sich der Fragestellung, ob durch die elektrophysiologische Differentialdiagnostik während der intensivmedizinischen Phase die Unterscheidung in CIM oder CIP eine prognostische Aussage über den neuromuskulären Langzeitverlauf möglich ist. Die Auswertung zeigte, dass Intensivpatienten, die weder eine Myopathie noch Polyneuropathie entwickelten, am schnellsten Fortschritte bezüglich der körperlichen Belastbarkeit und funktionellen körperlichen Fähigkeiten erzielten. Weiter zeigte sich, dass Patienten mit isolierter Myopathie diesbezüglich schneller Fortschritte erzielten als Patienten mit neuropathischer Mitbeteiligung.

Die zweite Studie hatte zum Ziel, das Einsetzen pathophysiologischer Prozesse, die zur Ausbildung der ICUAW führen, zeitlich einzuordnen und die zugrundeliegenden Mechanismen zu benennen. Die wesentlichen Aussagen waren, dass bereits nach fünf Tagen Intensivtherapie ein Verlust von Muskelproteinen, der schweren Ketten des Myosins, auftritt. Dieser persistierte auch an Tag 15. Erklären lässt sich dieser Proteinverlust durch eine eingeschränkte Myosinsynthese und durch eine Hochregulation des UPS. Weiter wird deutlich, dass die Reduktion der Muskelquerschnittsfläche alle Fasertypen betrifft, jedoch ist der Fasertyp IIa hierbei am stärksten betroffen, gefolgt von Typ IIb und Typ I.

Die dritte Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit, Durchführbarkeit und metabolische Reaktion der WBV im Sinne einer von außen evozierten frühen Muskelaktivierung beim mechanisch beatmeten Patienten zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass weder während der WBV die Intervention abgebrochen werden musste, noch zeigte die anschließende Analyse der aufgezeichneten Vitalparameter und Parameter der Hämodynamik eine Gefährdung der Patienten. Die durchgeführte indirekte Kalorimetrie vor, während und nach Intervention zeigte einen Anstieg des Energiebedarfs während der WBV an, welche nach der WBV wieder abnahm. Die Zunahme des Serum-Kaliumspiegels kann ebenfalls als Folge einer Muskelaktivierung interpretiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Schweickert WD, Hall J (2007) ICU-acquired weakness. *Chest* 131(5):1541–1549
2. Jonghe B de, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël J-C, Outin H, Bastuji-Garin S (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *JAMA* 288(22):2859–2867
3. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T (2015) The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *Journal of the Intensive Care Society* 16(2):126–136
4. Hermans G, van den Berghe G (2015) Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Critical care (London, England)* 19:274
5. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ (1991) Peripheral Nerve Function in Sepsis and Multiple Organ Failure. *Chest* 99(1):176–184
6. Jonghe B de, Bastuji-Garin S, Durand M-C, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T (2007) Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Critical care medicine* 35(9):2007–2015
7. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ (1986) Critically ill polyneuropathy: Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 49(5):563–573
8. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S, Connors AF, Marsh CB (2008) Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 178(3):261–268
9. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía 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 medicine* 33(2):349–354
10. Jonghe B de, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L (2004) Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive care medicine* 30(6):1117–1121
11. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 364(14):1293–1304
12. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304(16):1787–1794
13. Dettling-Ihnenfeldt DS, Wieske L, Horn J, Nollet F, van der Schaaf M (2017) Functional Recovery in Patients With and Without Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 96(4):236–242
14. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, Pronovost PJ, Needham DM (2017) Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *Critical care medicine* 45(3):446–453
15. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, Mehta S, Mazer CD, Guest CB, Stewart TE, Al-Saidi F, Cooper AB, Cook D, Slutsky AS, Herridge MS (2006) Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 174(5):538–544

16. Hermans G, van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, van den Berghe G (2014) Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 190(4):410–420
17. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, Spies CD, Spuler S, Keh D (2010) Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: A prospective observational study. *Critical care (London, England)* 14(3):R119
18. Letter MA de, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Coul DA op de, van der Meché FG (2001) Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Critical care medicine* 29(12):2281–2286
19. Khan J, Harrison TB, Rich MM (2008) Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Critical care clinics* 24(1):165–77, x
20. Bednarík J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I (2005) Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *Journal of neurology* 252(3):343–351
21. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsirikiki S, Poriasi M, Kanaloupiti D, Kontogeorgi M, Pratikaki M, Zervakis D, Routsis C, Roussos C (2008) Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta neurologica Scandinavica* 118(3):175–181
22. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, Himmelfarb CRD, Desai SV, Ciesla N, Herridge MS, Pronovost PJ, Needham DM (2014) Physical complications in acute lung injury survivors: A two-year longitudinal prospective study. *Critical care medicine* 42(4):849–859
23. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 348(8):683–693
24. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, Busch T, Falke KJ, Kaisers U (2005) Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 33(4):711–715
25. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, Garnacho-Montero MC, Moyano-Del-Estad MR (2001) Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive care medicine* 27(8):1288–1296
26. Anastasopoulos D, Kefaliakos A, Michalopoulos A (2011) Is plasma calcium concentration implicated in the development of critical illness polyneuropathy and myopathy? *Critical care (London, England)* 15(5):R247
27. Paul JA, Whittington RA, Baldwin MR (2020) Critical Illness and the Frailty Syndrome: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Anesthesia and analgesia* 130(6):1545–1555
28. Mizock BA (1995) Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *The American Journal of Medicine* 98(1):75–84
29. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, Radermacher P, Calzia E (2007) Glucose metabolism and catecholamines. *Critical care medicine* 35(9 Suppl):S508-18
30. Palermo NE, Gianchandani RY, McDonnell ME, Alexanian SM (2016) Stress Hyperglycemia During Surgery and Anesthesia: Pathogenesis and Clinical Implications. *Current diabetes reports* 16(3):33

31. Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FCGJ, Bosch RR (2005) Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 289(4):E627-33
32. Marik PE, Bellomo R (2013) Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Critical care (London, England)* 17(2):305
33. Preiser J-C, Ichai C, Orban J-C, Groeneveld ABJ (2014) Metabolic response to the stress of critical illness. *British journal of anaesthesia* 113(6):945–954
34. Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, McClelland P, Palmer TE, Bone JM (1998) Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24(6):507–517
35. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, Bruyninckx F, D'Hoore A, Larsson L, van den Berghe G, Vanhorebeek I (2012) Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Critical care medicine* 40(1):79–89
36. Bierbrauer J, Koch S, Olbricht C, Hamati J, Lodka D, Schneider J, Luther-Schroder A, Kleber C, Faust K, Wiesener S, Spies CD, Spranger J, Spuler S, Fielitz J, Weber-Carstens S (2012) Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane. *Critical care medicine* 40(2):647–650
37. Sandri M (2008) Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda, Md.)* 23:160–170
38. Popovic D, Vucic D, Dikic I (2014) Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nature medicine* 20(11):1242–1253
39. Ma J, Guo W, Li C (2017) Ubiquitination in melanoma pathogenesis and treatment. *Cancer medicine* 6(6):1362–1377
40. Reid MB, Li Y-P (2001) Tumor necrosis factor- $\alpha$  and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory Research* 2(5):269–272
41. Wray CJ, Mammen JMV, Hershko DD, Hasselgren P-O (2003) Sepsis upregulates the gene expression of multiple ubiquitin ligases in skeletal muscle. *The international journal of biochemistry & cell biology* 35(5):698–705
42. Klaude M, Mori M, Tjäder I, Gustafsson T, Wernerman J, Rooyackers O (2012) Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis. *Clinical science (London, England : 1979)* 122(3):133–142
43. Levine S, Biswas C, Dierov J, Barsotti R, Shrager JB, Nguyen T, Sonnad S, Kucharchuk JC, Kaiser LR, Singhal S, Budak MT (2011) Increased proteolysis, myosin depletion, and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse. *American journal of respiratory and critical care medicine* 183(4):483–490
44. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *The New England journal of medicine* 358(13):1327–1335
45. Du J, Wang X, Miereles C, Bailey JL, Debigare R, Zheng B, Price SR, Mitch WE (2004) Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *The Journal of clinical investigation* 113(1):115–123
46. Tidball JG, Spencer MJ (2002) Expression of a calpastatin transgene slows muscle wasting and obviates changes in myosin isoform expression during murine muscle disuse. *The Journal of physiology* 545(Pt 3):819–828

47. Zisman A, Peroni OD, Abel ED, Michael MD, Mauvais-Jarvis F, Lowell BB, Wojtaszewski JF, Hirshman MF, Virkamaki A, Goodyear LJ, Kahn CR, Kahn BB (2000) Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nature medicine* 6(8)
48. Stöckli J, Fazakerley DJ, Coster ACF, Holman GD, James DE (2010) Muscling in on GLUT4 kinetics. *Communicative & integrative biology* 3(3):260–262
49. Douen AG, Ramlal T, Klip A, Young DA, Cartee GD, Holloszy JO (1989) Exercise-induced increase in glucose transporters in plasma membranes of rat skeletal muscle. *Endocrinology* 124(1):449–454
50. James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF (1988) Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. *Nature* 333(6169)
51. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, Al Hasani H, Chadt A, Wenzel K, Koch S, Fielitz J, Kleber C, Faust K, Mai K, Spies CD, Luft FC, Boschmann M, Spranger J, Spuler S (2013) Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction. *American journal of respiratory and critical care medicine* 187(4):387–396
52. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O (1994) Insulin resistance after abdominal surgery. *The British journal of surgery* 81(1):59–63
53. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS, Horton ES, Goodyear LJ, Ljungqvist O (1999) Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *The American journal of physiology* 276(4):E754-61
54. Brealey D, Singer M (2009) Hyperglycemia in critical illness: a review. *Journal of diabetes science and technology* 3(6):1250–1260
55. Dhar A, Castillo L (2011) Insulin resistance in critical illness. *Current opinion in pediatrics* 23(3):269–274
56. Bierbrauer J, Weber-Carstens S (2011) Insulinresistenz: Bedeutung in Anästhesie und Intensivmedizin - Insulinresistenz und Proteinkatabolie bei kritisch Kranken (Insulin resistance and protein catabolism in critically ill patients). *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 46(4):268-74; quiz 275
57. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 345(19):1359–1367
58. van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ (2005) Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 64(8):1348–1353
59. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F, van den Berghe G (2007) Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 175(5):480–489
60. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, Spies CD, Bubser F, Wernecke KD, Deja M (2009) Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Critical care medicine* 37(9):2632–2637
61. Koch S, Bierbrauer J, Haas K, Wolter S, Grosskreutz J, Luft FC, Spies CD, Fielitz J, Weber-Carstens S (2016) Critical illness polyneuropathy in ICU patients is related to reduced motor nerve excitability caused by reduced sodium permeability. *Intensive care medicine experimental* 4(1):10

62. Llano-Diez M, Fury W, Okamoto H, Bai Y, Gromada J, Larsson L (2019) RNA-sequencing reveals altered skeletal muscle contraction, E3 ligases, autophagy, apoptosis, and chaperone expression in patients with critical illness myopathy. *Skeletal muscle* 9(1):9
63. Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, Segers J, Vanpee G, Robbeets C, Casaer MP, Wouters P, Gosselink R, van den Berghe G (2012) Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle & nerve* 45(1):18–25
64. Mirzakhani H, Williams J-N, Mello J, Joseph S, Meyer MJ, Waak K, Schmidt U, Kelly E, Eikermann M (2013) Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology* 119(2):389–397
65. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O (2000) Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive care medicine* 26(9):1360–1363
66. Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O, Måbäck G, Remahl S, Ansved T, Eriksson L, Radell P (2009) Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 53(6):717–723
67. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M (2006) Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 67(8):1421–1425
68. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, Maria G de, Antonini L, Rizzuto N, Candiani A (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet (London, England)* 347(9015):1579–1582
69. Axer H, Zinke J, Axer M, Grimm A (2013) Elektrophysiologische Diagnostik der Critical Illness Polyneuropathie und Critical Illness Myopathie. *Das Neurophysiologie-Labor* 35(1):18–33
70. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW (1997) Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle & nerve* 20(6):665–673
71. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP (2001) Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112(9):1586–1593
72. Marrero HG, Stålberg EV (2016) Optimizing testing methods and collection of reference data for differentiating critical illness polyneuropathy from critical illness MYOPATHIES. *Muscle & nerve* 53(4):555–563
73. 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 medicine* 36(8):2238–2243
74. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *The Lancet* 373(9678):1874–1882
75. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R (2009) Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Critical care medicine* 37(9):2499–2505
76. Belavý DL, Miokovic T, Armbrecht G, Rittweger J, Felsenberg D (2009) Resistive vibration exercise reduces lower limb muscle atrophy during 56-day bed-rest. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 9(4):225–235
77. Stolzenberg N, Belavý DL, Beller G, Armbrecht G, Semler J, Felsenberg D (2013) Bone strength and density via pQCT in post-menopausal osteopenic women after 9 months resistive exercise

- with whole body vibration or proprioceptive exercise. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 13(1):66–76
78. Tankisheva E, an Bogaerts, Boonen S, Feys H, Verschueren S (2014) Effects of intensive whole-body vibration training on muscle strength and balance in adults with chronic stroke: a randomized controlled pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 95(3):439–446
  79. Chang S-F, Lin P-C, Yang R-S, Yang R-J (2018) The preliminary effect of whole-body vibration intervention on improving the skeletal muscle mass index, physical fitness, and quality of life among older people with sarcopenia. *BMC geriatrics* 18(1):17
  80. Cochrane D, Stannard S (2005) Acute whole body vibration training increases vertical jump and flexibility performance in elite female field hockey players. *British Journal of Sports Medicine* 39(11):860–865
  81. Wang H-H, Chen W-H, Liu C, Yang W-W, Huang M-Y, Shiang T-Y (2014) Whole-body vibration combined with extra-load training for enhancing the strength and speed of track and field athletes. *Journal of strength and conditioning research* 28(9):2470–2477
  82. Braz Júnior DS, Dornelas de Andrade A, Teixeira AS, Cavalcanti CA, Morais AB, Marinho PE (2015) Whole-body vibration improves functional capacity and quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 10:125–132
  83. Verschueren SMP, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S (2004) Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 19(3):352–359
  84. Spielmanns M, Boeselt T, Gloeckl R, Klutsch A, Fischer H, Polanski H, Nell C, Storre JH, Windisch W, Koczulla AR (2017) Low-Volume Whole-Body Vibration Training Improves Exercise Capacity in Subjects With Mild to Severe COPD. *Respiratory care* 62(3):315–323
  85. Del Pozo-Cruz J, Alfonso-Rosa RM, Ugia JL, McVeigh JG, Pozo-Cruz BD, Sañudo B (2013) A primary care-based randomized controlled trial of 12-week whole-body vibration for balance improvement in type 2 diabetes mellitus. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 94(11):2112–2118
  86. Ochi A, Abe T, Yamada K, Ibuki S, Tateuchi H, Ichihashi N (2015) Effect of balance exercise in combination with whole-body vibration on muscle activity of the stepping limb during a forward fall in older women: a randomized controlled pilot study. *Archives of gerontology and geriatrics* 60(2):244–251
  87. Rittweger J (2010) Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. *European journal of applied physiology* 108(5):877–904
  88. Zaidell LN, Mileva KN, Sumners DP, Bowtell JL (2013) Experimental evidence of the tonic vibration reflex during whole-body vibration of the loaded and unloaded leg. *PloS one* 8(12):e85247
  89. Boeselt T, Nell C, Kehr K, Holland A, Dresel M, Greulich T, Tackenberg B, Kenn K, Boeder J, Klapdor B, Kirschbaum A, Vogelmeier C, Alter P, Koczulla AR (2016) Whole-body vibration therapy in intensive care patients: A feasibility and safety study. *Journal of rehabilitation medicine* 48(3):316–321

90. Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, Spies CD, Wernecke K-D, Weber-Carstens S (2011) Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82(3):287–293
91. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N (2008) Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79(7):838–841
92. Intiso D, Amoruso L, Zarrelli M, Paziienza L, Basciani M, Grimaldi G, Iarossi A, Di Rienzo F (2011) Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy. *Acta neurologica Scandinavica* 123(3):211–219
93. Bodine SC, Baehr LM (2014) Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 307(6):E469-84
94. Moriscot AS, Baptista IL, Bogomolovas J, Witt C, Hirner S, Granzier H, Labeit S (2010) MuRF1 is a muscle fiber-type II associated factor and together with MuRF2 regulates type-II fiber trophicity and maintenance. *Journal of structural biology* 170(2):344–353
95. Rees SS, Murphy AJ, Watsford ML (2008) Effects of whole-body vibration exercise on lower-extremity muscle strength and power in an older population: a randomized clinical trial. *Physical therapy* 88(4):462–470
96. Machado A, García-López D, González-Gallego J, Garatachea N (2010) Whole-body vibration training increases muscle strength and mass in older women: a randomized-controlled trial. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 20(2):200–207
97. Costantino C, Bertuletti S, Romiti D (2018) Efficacy of Whole-Body Vibration Board Training on Strength in Athletes After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Randomized Controlled Study. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 28(4):339–349
98. Cochrane DJ, Sartor F, Winwood K, Stannard SR, Narici MV, Rittweger J (2008) A comparison of the physiologic effects of acute whole-body vibration exercise in young and older people. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 89(5):815–821
99. Sejersted OM, Sjøgaard G (2000) Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiological reviews* 80(4):1411–1481
100. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC (2008) Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *Journal of endocrinological investigation* 31(7):587–591
101. Hackney AC (2006) Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert review of endocrinology & metabolism* 1(6):783–792
102. Cardinale M, Soiza RL, Leiper JB, Gibson A, Primrose WR (2010) Hormonal responses to a single session of wholebody vibration exercise in older individuals. *British Journal of Sports Medicine* 44(4):284–288
103. Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 360(13):1283–1297
104. Leditschke IA, Green M, Irvine J, Bissett B, Mitchell IA (2012) What are the barriers to mobilizing intensive care patients? *Cardiopulmonary physical therapy journal* 23(1):26–29
105. Hodgson C, Bellomo R, Berney S, Bailey M, Buhr H, Denehy L, Harrold M, Higgins A, Presneill J, Saxena M, Skinner E, Young P, Webb S (2015) Early mobilization and recovery in mechanically

- ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Critical care (London, England)* 19:81
106. Berney SC, Harrold M, Webb SA, Seppelt I, Patman S, Thomas PJ, Denehy L (2013) Intensive care unit mobility practices in Australia and New Zealand: a point prevalence study. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 15(4):260–265
  107. Nydahl P, Ruhl AP, Bartoszek G, Dubb R, Filipovic S, Flohr H-J, Kaltwasser A, Mende H, Rothaug O, Schuchhardt D, Schwabbauer N, Needham DM (2014) Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Critical care medicine* 42(5):1178–1186
  108. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, Chatzimichail A, Routsis C, Roussos C, Nanas S (2009) Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. *Critical care (London, England)* 13(5):R161
  109. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, Markaki V, Zervakis D, Nanas S (2010) Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: A randomized parallel intervention trial. *Critical care (London, England)* 14(2):R74
  110. Dirks ML, Hansen D, van Assche A, Dendale P, van Loon LJC (2015) Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle wasting in critically ill comatose patients. *Clinical science (London, England : 1979)* 128(6):357–365
  111. Segers J, Hermans G, Bruyninckx F, Meyfroidt G, Langer D, Gosselink R (2014) Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *Journal of critical care* 29(6):1082–1088
  112. Grunow JJ, Goll M, Carbon NM, Liebl ME, Weber-Carstens S, Wollersheim T (2019) Differential contractile response of critically ill patients to neuromuscular electrical stimulation. *Critical care (London, England)* 23(1):308
  113. Wollersheim T, Grunow JJ, Carbon NM, Haas K, Malleike J, Ramme SF, Schneider J, Spies CD, Märdian S, Mai K, Spuler S, Fielitz J, Weber-Carstens S (2019) Muscle wasting and function after muscle activation and early protocol-based physiotherapy: an explorative trial. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*
  114. Fossat G, Baudin F, Courtes L, Bobet S, Dupont A, Bretagnol A, Benzekri-Lefèvre D, Kamel T, Muller G, Bercault N, Barbier F, Runge I, Nay M-A, Skarzynski M, Mathonnet A, Boulain T (2018) Effect of In-Bed Leg Cycling and Electrical Stimulation of the Quadriceps on Global Muscle Strength in Critically Ill Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320(4):368–378
  115. Eggmann S, Verra ML, Luder G, Takala J, Jakob SM (2018) Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *PloS one* 13(11):e0207428
  116. Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H (2015) S2e guideline: positioning and early mobilisation in prophylaxis or therapy of pulmonary disorders : Revision 2015: S2e guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI). *Der Anaesthesist* 64 Suppl 1:1–26

## Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Sepsis-induzierte neuromuskuläre Dysfunktion: Die Bedeutung der Frühphase der kritischen Erkrankung für Prognose, Pathophysiologie und Prävention“

in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Dr. Th. Hachenberg

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Berlin, den 23.04.2021

Kurt Haas

## **Danksagung**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# Wissenschaftliche Leistungen

## Publikationen

Muscle wasting and function after muscle activation and early protocol-based physiotherapy: an explorative trial.

Wollersheim T, Grunow J, Carbon NM, **Haas K**, Malleike J, Ramme SF, Schneider J, Spies CD, Märdian S, Mai K, Spuler S, Fielitz J, Weber-Carstens S; J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019 Aug

Whole-body-vibration to prevent intensive care unit acquired weakness (ICU-AW): safety, feasibility and metabolic response.

Wollersheim T\*, **Haas K\***, Wolf S, Mai K, Spies C, Steinhagen-Thiessen E, Spranger J, Wernecke K-D, Weber-Carstens S, \*contributing equally, CRITICAL CARE, 2017 Jan

Critical illness polyneuropathy in ICU patients is related to reduced motor nerve excitability caused by reduced sodium permeability.

Koch S, Bierbrauer J, **Haas K**, Wolter S, Grosskreutz J, Luft FC, Spies CD, Fielitz J, Weber-Carstens S., Intensive Care Med Exp. 2016 Dec

Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy.

Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, **Haas K**, Mörgeli R, Deja M, Spies CD, Spuler S, Krebs M, Weber-Carstens S., Muscle Nerve. 2014 Sep

Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness.

Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, Langhans C, **Haas K**, Radtke T, Kleber C, Spies C, Labeit S, Schuelke M, Spuler S, Spranger J, Weber-Carstens S, Fielitz J., Intensive Care Med. 2014 Apr

## Buchbeiträge

Wissenschaft - Muskuläre Dysfunktion des Intensivpatienten. Krebs M, **Haas K**, Wollersheim T, Weber-Carstens S., Seite 34-38. DIVI Jahrbuch 2012/2013 Herausgegeben von Markewitz A, Muhl E, Putensen C, Quintel M, Sybrecht G. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. (ISBN9783941468849)

## **Vorträge**

Atemtherapie: Stellenwert der Physiotherapie. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie mit Pflegesymposium, 11.09.2011 – 13.09.2011

Das 1x1 der Physiotherapie und Frühmobilisation in der Intensivmedizin. 25. Anästhesietage Berlin, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen (ABBSAT) 13.11.2015 - 14.11.2015

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# Anlagen

## Publikation 1

Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy.  
Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, **Haas K**, Morgeli R, Deja M, Spies CD, Spuler S, Krebs M, Weber-Carstens S (2014)  
Muscle & nerve, DOI: 10.1002/mus.24175

## Publikation 2

Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness.  
Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, Langhans C, **Haas K**, Radtke T, Kleber C, Spies C, Labeit S, Schuelke M, Spuler S, Spranger J, Weber-Carstens S, Fielitz J (2014)  
Intensive care medicine, DOI: 10.1007/s00134-014-3224-9

## Publikation 3

Whole-body vibration to prevent intensive care unit-acquired weakness: safety, feasibility, and metabolic response.  
Wollersheim T\* und **Haas K\***, Wolf S, Mai K, Spies C, Steinhagen-Thiessen E, Wernecke K-D, Spranger J, Weber-Carstens S (2017)  
Critical Care, DOI: 10.1186/s13054-016-1576-y  
\* geteilte Erstautorenschaft