

ICU-acquired weakness

Tovholder:

Stine Estrup (Region Hovedstaden)

Forfattere:

Anders Storgaard (Region Syddanmark), Hatice Tankisi (Region Midt, Dansk Neurologisk og Neurofysiologisk Selskab), Thomas Strøm (Region Syddanmark), Thomas Elkmann (Region Midt) og Anne Grønborg Vedel (Region Sjælland)

Tak til tidligere medlem af arbejdsgruppen:

Helene Korvenius Nedergaard (Region Syddanmark)

Definition

Kritisk sygdom kan medføre alvorlig fysisk funktionsnedsættelse. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) betragtes som en komplikation til kritisk sygdom hos patienter på intensive afdelinger og er kendetegnet ved en generaliseret, symmetrisk svaghed, der påvirker ekstremiteter (proksimalt mere end distalt) og respirationsmuskler (1,2). Ansigts- og øjenmuskler er oftest ikke afficeret, og der ses ingen demyelinisering som ved Guillain-Barrés syndrom (3). Tilstanden blev først beskrevet i 1980'erne og har internationalt haft en lang række navne gennem årene, for eksempel: polyneuropathy in critically ill patients, acute necrotizing myopathy of intensive care, critical illness myopathy and/or neuropathy or critical illness neuromuscular syndrome (4). Eftersom der ofte findes både myopati og neuropati, og da det kan være en udfordring at diagnosticere og differentiere de to i klinisk praksis (fordi det kræver elektromyografi og nerveledningsstudier, som ikke er almindeligt tilgængelige i de fleste intensivafdelinger), blev det indenfor intensivterapien i 2009 aftalt at anvende den klinisk fokuserede betegnelse ICU-acquired weakness (4).

Omfang og konsekvens

På nuværende tidspunkt er der ikke konsensus om de specifikke diagnostiske kriterier for ICUAW. Det afspejles i opgørelserne af prævalens, der i systematiske reviews rapporteres fra 25 % op til 100 %, afhængigt af hvilke populationer, undersøgelsesmetoder og skæringsværdier der tages udgangspunkt i (3,5–7).

Undersøgelser viser, at konsekvenserne af ICUAW kan være meget alvorlige, da ICUAW er forbundet med både øget sygelighed og øget dødelighed, også efter opholdet på intensivafdeling og udskrivelse fra hospital (8–10). Da størstedelen af kritisk syge patienter er ældre, kan nye eller forværrede fysiske funktionsnedsættelser føre til tab af uafhængighed i dagligdagen eller ultimativt nødvendiggøre

permanent flytning til et plejehjem (11). Den fysiske svækkelse har vist sig gradvist at bedres med tiden, men Fan et al viste i det til dato mest omfattende prospektive follow-up-studie på området, at et betydeligt antal patienter stadig lider af ICUAW to år efter udskrivelse fra intensiv afdeling (36 % ved hospitalsudskrivelse og 9 % to år senere) (12). Dertil opnåede kun 72 % af de fulgte patienter det præmorbide funktionsniveau, to år efter udskrivelse. Herridge et al studerede livskvaliteten hos en ung population af ARDS-overlevende (median 45 år) og fandt markante funktionsnedsættelser et år efter udskrivelse, f.eks. illustreret ved en median score for domænet fysisk rollefunktion af SF-36 på 25, sammenlignet med en score i den normale befolkning på 84 (13). Tabet af fysisk funktion korrelerer negativt til livskvalitet (12–14). Inden for intensivterapien findes påvirkning af diafragma både med og uden ledsagende muskelsvaghed, og både muskelsvaghed og diafragmatisk dysfunktion er prædiktorer for mislykket ekstubation og øget dødelighed (2,15).

Ætiologi

Bestemmelse af ætiologien til ICUAW har vist sig vanskelig, og der er fortsat ikke identificeret specifikke årsagssammenhænge ud over kritisk sygdom i sig selv (forstået som sepsis, multiorgansvigt, systemisk inflammation etc.)(4,6,16) og behandlingen heraf (se "risikofaktorer"). Den katabole tilstand, der ses ved kritisk sygdom, med øget proteinnedbrydning og reduceret -syntese, i kombination med længerevarende sengeleje og immobilisering, resulterer i muskelatrofi og generel svækkelse (2). Muskelbiopsier har vist øget forekomst af nekrose, inflammation, fibrose og infiltration af fedtceller i muskelvævet (17). Disse fund er uspecifikke og kan ikke i sig selv give en diagnose. Forstyrrelser af mikrocirkulationen kan medføre ødem, ekstravasation af leukocytter samt regional hypoperfusion og kompromitteret ilttilførsel, hvilket igen kan medføre mitokondriel dysfunktion og neuronale skader (2). Nyere resultater peger mod, at autofagi-processen (fjernelse af ødelagte cellulære komponenter) også er kompromitteret under kritisk sygdom (2).

Risikofaktorer

Der er endnu ikke etableret nogen effektiv behandling af ICUAW, så der lægges vægt på at minimere eksponeringen for risikofaktorer. Risikofaktorerne for ICUAW kan deles i ikke-modificerbare og modificerbare. De ikke-modificerbare risikofaktorer kan bruges som en tjekliste for opmærksomhedspunkter, mens de modificerbare risikofaktorer kan ses som fokusområder for intervention hos patienter i risiko for ICUAW.

Ikke-modificerbare risikofaktorer

Høj sygdomssværhedsgrad, systemisk inflammation, sepsis, multiorgansvigt, længere tids mekanisk ventilation og langvarig indlæggelse på intensivafdeling er alle vigtige risikofaktorer for udvikling af ICUAW (18–20). Højt laktatniveau, kvindeligt køn og høj alder er ligeledes korreleret med en højere risiko for ICUAW (20). Omvendt synes bariatriske patienter at være bedre beskyttede mod ICUAW end ikke bariatriske patienter (21).

Modificerbare risikofaktorer

Hyperglykæmi, forårsaget både af stress ved kritisk sygdom og af parenteral ernæring, indebærer en højere risiko for udvikling af ICUAW (22,23). Flere hyppigt anvendte lægemidler i intensiv behandling indebærer en risiko for ICUAW, blandt andet brugen af vasoaktive lægemidler (især beta-agonister) hvor både mængden og varigheden spiller en rolle (19). Kortikosteroider er kontroversielle, og deres association med ICUAW kan være medieret gennem hyperglykæmi (22,24,25). Neuromuskulære relaksantia er blevet foreslået som en risikofaktor, men beviserne er ikke entydige (20,26,27). Sedation, i særdeleshed dyb sedation, er forbundet med øget risiko, men da brug af sedativa er tæt relateret til sygdomssværhedsgrad, mekanisk ventilation og immobilitet, er den direkte effekt svær at vurdere (28). Immobilisering er anerkendt som en meget vigtig risikofaktor for ICUAW (29). Flere studier har vist, at mobilisering på intensivafdelingen er mulig og sikker, selv når den påbegyndes på et tidligt stadie, hvor patienterne for eksempel kan have brug for mekanisk ventilation, vasopressor-infusion eller dialyse (30). Studier har antydnet, at mindre sedation og mere fysisk aktivitet fører til mindre ICUAW og bedre funktion ved udskrivelse (31).

Diagnose

ICUAW er en eksklusionsdiagnose. Oftest baseres den på det kliniske billede (generaliseret, symmetrisk muskelsvaghed som involverer ekstremitetsmuskulatur – primært proksimale – og respirationsmuskler) og kan vanligvis udelukkes hvis der er tegn på hjernesygdom (f.eks. Babinskis tegn), hvis ansigtsmuskler er involveret eller hvis muskelsvaghed er asymmetrisk (32). Medical Research Council har udviklet en skala, MRC-skalaen, til at diagnosticere ICUAW. Den består i manual testning af 12 muskelgrupper, 6 på hver side, den maksimale score er 60, og en score på 48 eller lavere indikerer ICUAW (33). En simplificeret version af MRC-skalaen er publiceret og synes at være lige så god til at diagnosticere ICUAW som originalen (34). Begrænsningen ved MRC-skalaen er at den kræver fuld Kooperation fra patienten, hvilket kan være svært at opnå under intensivindlæggelsen. Et studie på intensivpatienter viste at 75 % af patienter ikke kunne deltage i testen (35). Studier har også vist lav interobservatørkorrelation når MRC-skalaen bruges på intensiv (33,35).

Gribestyrke kan også bruges til at kvalificere diagnosen. Værdier under 11 kg hos mænd og 7 kg hos kvinder tyder på ICUAW (36). Testen er enkel, men kræver fuld Kooperation fra patienten.

Lumbalpunktur er oftest unødvendigt. Hvis den udføres, er den oftest normal eller med let forhøjet spinalprotein. Der er ingen specifikke blodprøver; kreatinkinase kan være normal eller moderat forhøjet, og myoglobin kan være forhøjet. For nuværende er muskelbiopsi ikke indiceret da fundene er uspecifikke (36).

Elektrofysiologisk diagnose

I tilfælde hvor der er tvivl om diagnosen, eller hvis man vil etablere den myopatiske (critical illness myopati, CIM) versus neuropatiske (critical illness polyneuropati, CIP) komponent af ICUAW, kan man udføre elektrofysiologisk diagnostik i samarbejde med neurologisk eller neurofysiologisk afdeling. Nåleelektromyografi (EMG) og nerveledningsundersøgelse (ENG, elektroneuronografi) bruges til at

skelne mellem CIM og CIP (37). På EMG vil potentialer med kort varighed og lav amplitude være forenelige med CIM (38). Ligeledes vil et fuldt interferensmønster støtte myopatidiagnosen. Lige som med kraftmålinger kræver EMG en koopererende patient. I de fleste tilfælde er det dog muligt at udføre EMG ved hjælp af passiv bevægelse af leddene. Sensorisk og motorisk ENG udføres for at bekræfte CIP og for at skelne fra eksempelvis Guillain Barré. CIP er typisk en sensorisk og motorisk aksonal polyneuropati karakteriseret ved nedsat amplitude af sensoriske og motoriske aktionspotentialer. Nedsat amplitude af motoriske aktionspotentialer kan dog også ses ved CIM. CIM-diagnosen afhænger derfor meget af den sensoriske ENG, specielt værdier fra N. suralis på crus. Mange patienter indlagt på intensiv afdeling har ødematøse ben og undersøgelse af N. suralis kan derfor være abnorm pga. tekniske vanskeligheder. Nedsat amplitude af motoriske aktionspotentialer pga. CIM i kombination med en abnorm sensorisk ENG af N. suralis kan derfor føre til en forkert CIP-diagnose i stedet for CIM. I et nyere studie blev kun få patienter med CIP identificeret, dette i kontrast til at størstedelen af patienter med CIM, når man tager de tekniske forhold i betragtning (39). Et andet elektrofysiologisk karakteristikum af CIM er den forlængede varighed af det motoriske aktionspotentiale (38,40–42). Som hovedregel er nerveledningshastigheder normale ved CIM, men kan være nedsat ved CIP (43). Demyelinisering ses ikke. En anden elektrofysiologisk måde at differentiere mellem CIP og CIM er ved direkte muskelstimulation(38).

Differentialdiagnoser

Flere forskellige specifikke neurologiske sygdomme er relevante at overveje og hvis der er tvivl om ICUAW-diagnosen bør man søge sparring hos en neurologisk afdeling (for uddybning, se <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/critical-illness-neuropati-og-myopati/>). Neurologiske sygdomme udgør den primære aktionsdiagnose i mindre end 0,5 % af intensivindlæggelser internationalt. Den følgende liste er ikke udtømmende.

Guillain-Barre syndrom

Involverer ofte kranienerver, bulbær parese, rygsmerte og neuropatisk smerte. Der ses øget protein i spinalvæsken. GBS er hyppigst en demyeliniserende sygdom.

Amyotrofisk lateral sklerose

Fund som indikerer ALS er muskelatrofi, normale eller hyperaktive dybe senereflekser og akut eller kroniske neurogene ændringer på EMG.

Myasthenia gravis

Ofte normale dybe senereflekser, kranienerveinvolvering, bulbær parese og acetylkolinreceptorantistoffer.

Rygmarvsskade

Helt eller delvist tab af muskelfunktion, følesans og autonome funktioner kaudalt for skaden. Diagnosen er ofte givet ud fra anamnesen.

Behandling

Et systematisk review har gennemgået farmakologisk behandling og forebyggelse (44). Stofgrupper undersøgt her var anabole steroider, insulin (til intensiv blodsukkerkontrol), væksthormon (med potentielt højere mortalitet i aktiv gruppe), propranolol (kun undersøgt hos børn), immunoglobuliner og glutamin.

Der var høj risiko for bias i de fleste studier og uklar risiko for bias hos de resterende.

For nuværende er der således ikke belæg for at lægemidler har en plads i hverken prævention eller behandling af ICUAW.

Flere studier (23,45–51) har undersøgt effekt af aktiv mobilisering og træning hos patienter med risiko for udvikling af ICUAW. To nyere systematiske gennemgange og metaanalyser (52,53) konkluderer at tidlig aktiv fysioterapi bedrer fysisk funktion og gangfunktion på kort sigt samt en tendens til højere 180 dages overlevelse. Der kan ikke ses effekt på delirium. Generelt er studierne dog små og af skiftende kvalitet. Det er fortsæt uklart, hvor tidlig og i hvilket omfang træning bedst foregår.

Behandling efter intensiv terapi er også blevet analyseret uden overbevisende fund. Her er studierne generelt af lav kvalitet (29).

Perspektiv

ICUAW er hyppigt, både under og efter indlæggelse på intensiv og medfører en stor risiko for følger i form af tab af selvstændighed, øget sygelighed og dødelighed (2,9). På nuværende tidspunkt er det ikke standard at undersøge for ICUAW ved udskrivelse fra intensiv i Danmark. Der er ikke fundet effektive strategier til forebyggelse, behandling eller rehabilitering. Der er brug for et øget fokus på patienternes individuelle rehabiliterings- og støttebehov, både under indlæggelse på intensiv og på stamafdelingen og ved udskrivelse fra hospitalet. Af denne grund er det vigtigt at udbrede kendskab til ICUAW og tilstandens konsekvenser til kolleger på tværs af faggrænser og specialer.

Det nuværende fokus på at reducere sedation og mobilisere tidligt kan muliggøre mere forskning i ICUAW, både indenfor forebyggelse og behandling. Tættere samarbejde med kolleger fra neurologien og neurofysiologien kan bibringe mere viden om patofysiologi og diagnosticering af ICUAW.

Forhåbentlig kan vi på sigt få mere viden om at forebygge, diagnosticere og behandle ICUAW til gavn for mange skrøbelige intensivpatienter.

References

1. Batt J, Dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS. Intensive care unit-acquired weakness clinical phenotypes and molecular mechanisms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(3):238–46.
2. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):637–53.
3. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(17):1626–36.
4. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009;37(10):S299–308.
5. Puthuchery Z, Montgomery H, Moxham J, Harridge S, Hart N. Structure to function: muscle failure in critically ill patients. *J Physiol*. 2010 Dec 1;588(Pt 23):4641–8.
6. Lipshutz AKM, Gropper M a. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):202–15.
7. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2007 Nov;33(11):1876–91.
8. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality*. *Critical Care Medicine*. 2009;37(12):3047–53.
9. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. 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*. 2014;190(4):410–20.
10. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):446–53.
11. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2010;304(16):1787–94.
12. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Pedro A, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical Complications in Acute Lung Injury Survivors: A 2-Year Longitudinal Prospective Study. *Crit Care Med*. 2014;42(4):849–59.

13. Herridge MS, Cheung AM, M TC, Matte-martyn A, Diaz-granados N, Al-saidi F, et al. One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):683–93.
14. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-granados N, Matte A, Barr A, et al. Two-Year Outcomes , Health Care Use , and Costs of Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:538–44.
15. Dres M, Dube BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(1):57–66.
16. Klawitter F, Laukien F, Fischer DC, Rahn A, Porath K, Danckert L, et al. Longitudinal Assessment of Blood-Based Inflammatory, Neuromuscular, and Neurovascular Biomarker Profiles in Intensive Care Unit-Acquired Weakness: A Prospective Single-Center Cohort Study. *Neurocrit Care [Internet]*. 2024 [cited 2024 Sep 3]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38982001/>
17. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, Bruyninckx F, D’Hoore A, Larsson L V den BG. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40:79–89.
18. Chlan LL, Tracy MF, Guttormson J, Savik K. Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation. *American Journal of Critical Care*. 2015;24(6):e91–8.
19. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM, et al. Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients. *Chest*. 2018 Oct 1;154(4):781–7.
20. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018 Aug 1;138(2):104–14.
21. Goossens C, Marques MB, Derde S, Vander Perre S, Dufour T, Thiessen SE, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Feb 1;8(1):89–101.
22. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 1;175(5):480–9.
23. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2014 Jan 30 [cited 2024 Sep 3];2014(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24477672/>
24. Yang T, Li Z, Jiang L, Xi X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018 Aug 3;22(1).

25. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D’Aragon F, et al. Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1411–20.
26. Bourenne J, Hraiech S, Roch A, Gainnier M, Papazian L, Forel JM. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017 Jul 1;5(14).
27. deBacker J, Hart N, Fan E. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest*. 2017 Mar 1;151(3):697–706.
28. Foster J. Complications of Sedation in Critical Illness: An Update. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016 Jun 1;28(2):227–39.
29. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020 Apr 1;46(4):637–53.
30. Lipshutz AKM, Gropper M a. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):202–15.
31. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2009 May 30 [cited 2017 Nov 22];373(9678):1874–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446324>
32. Latronico N, Hermans G. Critical illness neuromyopathy. In: Preiser J Charles, Herridge M, Azoulay E, editors. *Lessons from the ICU Post-Intensive Care Syndrom*. European Society of Intensive Care Medicine; 2020.
33. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Critical Care*. 2013;17(5):R229.
34. Parry S, Berney S, Granger C, Dunlop D, Murphy L, El-Ansary D, et al. A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of weakness in intensive care: an observational study. *Crit Care*. 2015;19(52).
35. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Critical Care*. 2011;15(1):R43.
36. Latronico N, Hermans G. Critical illness neuromyopathy. In: Preiser J Charles, Herridge M, Azoulay E, editors. *Lessons from the ICU Post-Intensive Care Syndrom*. European Society of Intensive Care Medicine; 2020.
37. Latronico N, Bolton C. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:931–41.
38. Z’Graggen W, Tankisi H. Critical Illness Myopathy. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37:200–4.

39. Crone C. Tetraparetic critically ill patients show electrophysiological signs of myopathy. *Muscle and Nerve*. 2017;56(3):433–40.
40. Goodman B, Harper C, Boon A. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy. *Muscle and Nerve*. 2009;40:1040–2.
41. Park E, Nishida T, Sufit R, Minioka M. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy: report of nine cases. *J Clin Neuromusc Dis*. 2004;5:176–83.
42. Tankisi H, Tankisi A, Harbo T, Markvardsen L, Andersen H, Pedersen T. Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *J Clin Neurophysiol*. 131(8):1931–2.
43. Tankisi H, de Carvalho M, Z'Graggen W. Critical Illness Neuropathy. *J Clin Neurophysiol*. 37:205–7.
44. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM. Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness. *Critical Care Medicine*. 2016;(3):DOI: 10.1097/CCM.0000000000001652.
45. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2089–94.
46. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2024 Sep 4];37(9):2499–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19623052/>
47. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2017 Nov 22];388(10052):1377–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707496>
48. Wright SE, Thomas K, Watson G, Baker C, Bryant A, Chadwick TJ, et al. Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax* [Internet]. 2018 Aug 5 [cited 2017 Nov 22];73(3):213–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780504>
49. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 Mar 27 [cited 2018 Sep 27];2018(3):CD010754. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29582429>
50. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, Boyd JA, Griffith DM, Hubby G, et al. Increased Hospital-Based Physical Rehabilitation and Information Provision After Intensive Care Unit Discharge. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun 1;175(6):1–10.

51. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, Geneen L, Douiri A, Grocott MPW, et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 22;6(6):CD008632.
52. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Feb 18 [cited 2018 Apr 15];43(2):171–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4612-0>
53. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 May 5;8(5):e019998.