

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**Νοσοκομείο Ευαγγελισμός**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Ιωάννα Δημοπούλου**



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΟΥΣ  
ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥΣ ΜΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΗΝΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΜΥΪΚΗ ΔΥΝΑΜΗ**

**ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2023**

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χηρῶμαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως

δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῶς δὲ καὶ ὀσίως  
διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ  
ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ  
καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας,  
τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων  
σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ  
θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι  
ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ  
ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ  
παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ  
καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	19
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	19
Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΥΪΚΗΣ ΣΥΣΤΟΛΗΣ .....	20
ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΠΡΟΚΛΗΘΕΙΣΑ ΜΕΘ .....	26
Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ ....	26
Παθοφυσιολογία.....	30
Κλινική Διάγνωση και κατηγοριοποίηση μυϊκής αδυναμίας .....	33
Κλινική σημασία – Πρόγνωση .....	35
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΗΝΜΕ ΣΤΗΝ ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΠΡΟΚΛΗΘΕΙΣΑ ΜΕΘ .....	36
Ιστορική αναδρομή .....	36
Παράμετροι εφαρμογής ΗΝΜΕ .....	39
Ο ΗΝΜΕ για την διατήρηση της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς της ΜΕΘ .....	41
Μεθοδολογική ποιότητα των έως τώρα ερευνών .....	42
Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες.....	51
Παρέμβαση ΗΝΜΕ στις μελέτες .....	51
Η επίδραση του ΗΝΜΕ βάσει των μελετών.....	53
Συμπερασματικά από τα έως τώρα δεδομένα .....	58
Ο ΗΝΜΕ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ .....	60
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	64
ΥΠΟΘΕΣΗ .....	64
ΣΚΟΠΟΣ .....	65
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	66
Συμμετέχοντες στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού. ....	66
Σχεδιασμός της μελέτης - τυχαιοποίηση. ....	67
Εφαρμογή ΗΝΜΕ.....	68
Πρόγραμμα κινησιοθεραπείας .....	69
Αξιολογήσεις .....	70

Κλίμακα MRC (Medical Research Council) Μυϊκής ισχύος .....	71
Δυναμομέτρηση χειρός HG .....	73
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	75
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	75
Ασθενείς και τυχαιοποίηση.....	75
Εφαρμογή παρέμβασης και μετρήσεις μυϊκής δύναμης.....	79
Αποτελέσματα χρονικής στιγμής T1 (κατά την αφύπνιση).....	82
Αποτελέσματα χρονικής στιγμής T2 (κατά την έξοδο από την ΜΕΘ).....	84
Αποτελέσματα χρονικής στιγμής T3 (κατά την έξοδο από το νοσοκομείο) .....	87
Αποτελέσματα σύγκρισης μεταξύ στην πορεία του χρόνου όλων των ασθενών .....	89
Αποτελέσματα σύγκρισης στην πορεία του χρόνου των ασθενών της ομάδας ελέγχου .....	90
Αποτελέσματα σύγκρισης μεταξύ στην πορεία του χρόνου των ασθενών που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ .....	92
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	93
Περιορισμοί.....	97
Συμπέρασμα-κλινική σημασία .....	98
Περίληψη.....	99
SUMMARY .....	101
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	102

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ**

### **Όροι στην Ελληνική Γλώσσα**

ΗΝΜΕ Ηλεκτρονευρομυϊκός Ερεθισμός

ΜΕΘ Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΧΑΠ Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΧΚΑ Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

### **Όροι στην Αγγλική Γλώσσα**

APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ARDS Acute respiratory Distress Syndrome

HG Hand-Grip

ICU Intensive Care Unit ICU-aw

ICU-acquired weakness IES-r Impact Event Scale-revised

Measure MRC Medical research council μυϊκής ισχύος

SAPS Simplified Acute Physiology Score

SOFA Sequential Organ Failure Assessment

6MWT 6 Minute Walk Test

## Βιογραφικό σημείωμα

### Προσωπικές Πληροφορίες

**Όνοματεπώνυμο:** Χρήστος Γεωργόπουλος

**Οικογενειακή κατάσταση :** Έγγαμος

**Τέκνα:** Δύο

**Εθνικότητα:** Ελληνική

**Έτος γέννησης:** 1985

### Εκπαίδευση :

- 2003: Πτυχίο: Βοηθός φυσικοθεραπευτή. 3<sup>ο</sup> Τ.Ε.Ε Περιστερίου Αττικής. Βαθμός πτυχίου Άριστα 19.
- 2009: Πτυχίο : Φυσικοθεραπευτής. Ανώτατο Τεχνολογικό Επαγγελματικό Ίδρυμα Αθήνας. Βαθμός Λίαν Καλώς 8,3.
  - Πτυχιακή εργασία: Η διερεύνηση των αποτελεσμάτων της αερόβιας διαλειμματικής άσκησης και του συνδυασμού αερόβιας διαλειμματικής άσκησης με άσκηση αντίστασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. 1.Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ. 2.Τρίτη Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ. 3. Α.Τ.Ε.Ι Αθηνών – Τμήμα φυσικοθεραπείας. Βαθμός Άριστα 10.
- 2009: Πιστοποίηση παρακολούθησης μεταπτυχιακών σπουδών : Μηχανική διάγνωση και θεραπεία σπονδυλικής στήλης και άκρων. Ινστιτούτο μηχανικής διάγνωσης και θεραπείας Ελλάδας και Κύπρου. βαθμός Β.
- 2013: Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης (Master of Science) : Άσκηση και Υγεία. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - Σχολή επιστήμης φυσικής

αγωγής και αθλητισμού - Τμήμα επιστήμης φυσικής αγωγής και αθλητισμού.  
Βαθμός Άριστα 9,13.

- Διπλωματική εργασία :Σωματική δραστηριότητα για δευτερογενή πρόληψη ασθενών με στεφανιαία νόσο. 1.Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ. 2.Τρίτη Καρδιολογική Κλινική,Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ. 3.Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας -Τμήμα επιστήμης φυσικής αγωγής και αθλητισμού. Βαθμός Άριστα 10.

- 2014: Υποψήφιος διδάκτορας ιατρικής σχολής Αθηνών, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Θέμα διδακτορικής διατριβής: Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.

- Εισαγωγή στο Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (τμήμα Ιατρικής) ως δεύτερος κατά σειρά με βάση την συγκέντρωση μορίων με μέσο όρο 19,600. Πανελλήνιες εξετάσεις. 2020.

#### **Δημοσιεύσεις - Ανακοινώσεις:**

- Χρ. Γεωργόπουλος.Ή εξέλιξη της θεραπευτικής προσέγγισης της οσφυαλγίας μη ειδικής αιτιολογίας και ο ρόλος της ΜΔΘ΄. Πρώτο πανελλήνιο συνέδριο μηχανικής διάγνωσης και θεραπείας με διεθνή συμμετοχή. Αθήνα 2008.

- Λ. Καρατζάνος ,Α. Γεωργαντάς,Στ. Δημόπουλος,Γ. Βετσανάκος,Στ. Δράκος,Σ. Γυφτόπουλος,Μ. Αναστασίου-Νανά,Γ. Μανσόλας,Χρ. Γεωργόπουλος,Σ. Νανάς.΄ Προσδιορισμός της έντασης σε διαλειμματικά αερόβια προπονητικά προγράμματα αποκατάστασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. ΄Πρακτικά ενάτου πανελληνίου συνεδρίου καρδιακής ανεπάρκειας\_132, Αθήνα 2008.

- Χρ. Γεωργόπουλος, Ν. Φουφόπουλος, Ευ. Ζέρβα.΄Η διερεύνηση των αποτελεσμάτων της αερόβιας διαλειμματικής άσκησης και του συνδυασμού αερόβιας άσκησης με άσκηση αντίστασης σε ασθενείς με



χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. 4<sup>ο</sup> επιστημονικό διατμηματικό συνέδριο φοιτητών φυσικοθεραπείας. Αίγιο 2009.

- Χρ. Γεωργόπουλος. 'Μηχανική διάγνωση και θεραπεία σε ασθενή με οξεία διαταραχή και πλάγια κλίση.' Μηχανική Διάγνωση και θεραπεία. Έκδοση Ελληνικού ινστιτούτου McKenzie. Τόμος 8, τεύχος 4. 2009.

- Χρ. Γεωργόπουλος. 'Μηχανική διάγνωση και θεραπεία και ιστική προσέγγιση σε θυλακοσυνδεσμική κάκωση γόνατος.' Μηχανική Διάγνωση και θεραπεία. Έκδοση Ελληνικού ινστιτούτου McKenzie. τόμος 10. Τεύχος 4. 2011.

- Χρ. Γεωργόπουλος. 'Το φαινόμενο της επικέντρωσης σε ασθενείς με οσφυαλγία'. Παρουσίαση εργασίας. 6<sup>ο</sup> πανελλήνιο συνέδριο σπονδυλικής στήλης. Ιωάννινα. 2012.

- Χρ. Γεωργόπουλος. 'Το φαινόμενο της επικέντρωσης σε ασθενείς με οσφυαλγία'. Ανάρτηση e-poster. 6<sup>ο</sup> πανελλήνιο συνέδριο σπονδυλικής στήλης. Ιωάννινα. 2012.

- Χρ. Γεωργόπουλος. 'Ο ρόλος της άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια'. 22<sup>ο</sup> πανελλήνιο συνέδριο φυσικοθεραπείας. Αθήνα. 2012.

- Χρ. Γεωργόπουλος, Λ. Καρατζάνος, Α. Δημόπουλος, Γ. Μανσόλας, Χρ. Γεωργόπουλος, Ζέρβα Ευθυμία, Σ. Νανάς. : ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ. Ανάρτηση poster. 15<sup>ο</sup> πανελλήνιο συνέδριο καρδιακής ανεπάρκειας. 2014.

- Π. Φερεντίνος, Λ. Καρατζάνος, Σ. Δημόπουλος, Γ. Μήτσιου, Ε. Ζέρβα, Α. Τρύφωνος, Ε. Καλδάρια, Χρ. Γεωργόπουλος, Κ. Τσακίριδης, Σ. Νανάς. : Οξεία αποτελέσματα διαφορετικών πρωτοκόλλων αερόβιας άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης ΕΚΠΑ, Carnegie faculty of sport and education – Leeds Beckett University, Leeds UK, 3<sup>η</sup> καρδιολογική κλινική ΕΚΠΑ. 2015.

- Χρήστος Γεωργόπουλος. Σωματική δραστηριότητα για δευτερογενή πρόληψη στεφανιαίας νόσου. 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο επιστημονικό συνέδριο φυσικοθεραπείας. 2016. Προσκεκλημένος ομιλητής-εισηγητής.

- Χρήστος Γεωργόπουλος. Ο ρόλος της φυσικοθεραπείας στην αντιμετώπιση της οσφυαλγίας με βάση τις τελευταίες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. . 26ο Πανελλήνιο επιστημονικό συνέδριο φυσικοθεραπείας. 2016.

- Χρήστος Γεωργόπουλος. Ο ρόλος της άσκησης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα. Πρώτη συνδιοργάνωση διημερίδας ΕΤΑΦ και ΕΤΚΑΦΑ του Πανελληνίου Συλλόγου Φυσικοθεραπευτών. Προσκεκλημένος ομιλητής-εισηγητής

- Χ.Γεωργόπουλος, Σ. Νανάς, Λ. Καρατζάνος: Εφαρμογή Ηλεκτρικού Νευρομυϊκού Ερεθισμού σε βαρέως πάσχοντες, ανασκόπηση βιβλιογραφίας ως προς τα τεχνικά χαρακτηριστικά. 27ο Πανελλήνιο επιστημονικό συνέδριο φυσικοθεραπείας. 2017.

- Χ.Γεωργόπουλος<sup>1</sup> Α. Κουβαράκος<sup>2</sup>, Ε. Πατσάκη<sup>3</sup>, Α. Χρηστάκου<sup>4</sup>, Γ. Σιδήρας<sup>5</sup>, Λ. Παρασκευοπούλου<sup>6</sup>, Σ. Γκριτζάλας<sup>7</sup>, Δ. Παναγίδης<sup>8</sup>, Σ. Νανάς<sup>9</sup>, Λ. Καρατζάνος<sup>10</sup> Βέλτιστα χαρακτηριστικά του Ηλεκτρικού Νευρομυϊκού Ερεθισμού στην πρόληψη μυϊκής αδυναμίας προκληθείσας στη ΜΕΘ. 27ο Πανελλήνιο επιστημονικό συνέδριο φυσικοθεραπείας. 2017.

- Γεωργόπουλος Χρήστος.<sup>1</sup> Πατσάκη Ειρήνη<sup>1,2</sup>, Κουβαράκος Αλέξανδρος.<sup>3</sup> Φουφόπουλος Νικόλαος.<sup>4</sup>

Ο ρόλος του φυσικοθεραπευτή στην πρόληψη και αποκατάσταση καρδιαγγειακών παθήσεων. Πανελλήνιος Σύλλογος Φυσικοθεραπευτών.

- High- vs medium-frequency neuromuscular electrical stimulation protocols on muscle mass in Intensive Care Unit patients, a pilot study Georgopoulos C<sup>1\*</sup>, Katsogianni A<sup>1\*</sup>, Patsaki E<sup>1,2</sup>, Sidiras G<sup>1</sup>, Vasileiadis I<sup>1</sup>, Magira E<sup>1</sup>, Nanas S<sup>1</sup>, Karatzanos E<sup>1</sup> Health and research journal. 2023

- Παρουσίαση ημερίδας: Πρόληψη πτώσεων σε ηλικιωμένους-Τρίτο ΚΑΠΗ Νέας Σμύρνης. Συνεργασία τμήματος γηριατρικής φυσικοθεραπείας Πανελληνίου συλλόγου φυσικοθεραπευτών-Δήμος Νέας Σμύρνης.

- Παρουσίαση ημερίδας: Πρόληψη πτώσεων σε ηλικιωμένους-Τέταρτο ΚΑΠΗ Νέας Σμύρνης. Συνεργασία τμήματος γηριατρικής φυσικοθεραπείας Πανελληνίου συλλόγου φυσικοθεραπευτών-Δήμος Νέας Σμύρνης.

#### **Διακρίσεις – Υποτροφίες :**

- Βραβείο προόδου: Σχολική χρονιά 2001-2002.Β' Τάξη τρίτου Τ.Ε.Ε Περιστερίου. Τμήμα βοηθού φυσικοθεραπείας.

- Αριστείο προόδου: Σχολική χρονιά 2002-2003.Γ' Τάξη τρίτου Τ.Ε.Ε Περιστερίου. Τμήμα βοηθού φυσικοθεραπείας.

- Υποτροφία για την σχολική χρονιά 2001-2002 με βάση την βαθμολογία. Φορέας ΙΚΥ.

- Υποτροφία για την σχολική χρονιά 2002-2003 με βάση την βαθμολογία. Φορέας ΙΚΥ.

- Εισαγωγή στα Α.Τ.Ε.Ι Αθήνας ( τμήμα φυσικοθεραπείας ) ως τρίτος κατά σειρά με βάση την συγκέντρωση μορίων με μέσο όρο 18,670. Πανελλήνιες κατατακτήριες εξετάσεις. 2004.

- Αναγνώριση προσφοράς ως στρατιώτης υγειονομικού στον σταθμό επαναξιολόγησης ιατρικών περιστατικών του Συντάγματος Ελληνικής Δύναμης Κύπρου. Διευθυντής τμήματος : Λοχαγός - Στρατιωτικός παθολόγος ιατρός Σουτόπουλος Αντώνιος. 2009.

- Βραβείο καλύτερης επιστημονικής εργασίας: 4° επιστημονικό διατμηματικό συνέδριο φοιτητών φυσικοθεραπείας.Αίγιο 2009.

- Δίπλωμα παγκόσμιας ευρεσιτεχνίας: Υποπόδια λειτουργικής άσκησης και αποκατάστασης. Έτος 2016

- Δεύτερος στις εκλογές για την σύσταση τμήματος γηριατρικής φυσικοθεραπείας, ορισμός ως αναπληρωτής συντονιστής,
- Έγκριση σε πρόγραμμα επιδότησης ΕΣΠΑ για την ανάπτυξη της επιχείρησης. Έτος 2017
- Εισαγωγή στο Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (τμήμα Ιατρικής) ως δεύτερος κατά σειρά με βάση την συγκέντρωση μορίων με μέσο όρο 19,600. Πανελλήνιες εξετάσεις. 2020.

#### **Επιμόρφωση – συμμετοχή σε σεμινάρια :**

- Basic course of kinesiотaping. 2006.
- Advanced course of kinesiотaping (upper & lower extremities). 2006.
- Neurodynamic Solutions (Upper and lower quarter). 2008.
- Brian Mulligan concept (mobilisations with movement) upperquarter. 2009.
- Brian Mulligan concept (mobilizations with movement) lower quarter. 2009.
- Κλινικά εκπαιδευτικό σεμινάριο πρώτου πανελληνίου λεμφολογικού συνεδρίου. 2012.
- Όγδοο κλινικό σεμινάριο: Εργοσπιρομετρική αξιολόγηση. Ελληνική Εταιρεία ΕΡΓοσπιρομετρίας Άσκησης και αποκατάστασης. 2013.
- 12ο Κλινικό Σεμινάριο Εργοσπιρομετρίας «ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ & ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ». Ελληνική Εταιρεία ΕΡΓοσπιρομετρίας Άσκησης και αποκατάστασης. 2013.
- 13<sup>ο</sup> Κλινικό Σεμινάριο Εργοσπιρομετρίας
- Σεμινάριο Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας. 2022

#### **Συμμετοχή σε συνέδρια – ημερίδες :**

- Φυσικοθεραπεία και ογκολογία ( Ημερίδα τμήματος Α.Ο.Ν.Α, Άγιος Σάββας). 2003
- Ετήσιο Πανελλήνιο συμπόσιο φυσικοθεραπείας: Η συμβολή της φυσικοθεραπείας στην αποκατάσταση παθήσεων και κακώσεων στα οστά και τις αρθρώσεις. 2004.
- Τέταρτο διατμηματικό συνέδριο φοιτητών φυσικοθεραπείας Αιγίου. 2004.
- Δέκατο ένατο συνέδριο φυσικοθεραπείας (Κλινική φυσικοθεραπεία- Ειδικά πεδία και εφαρμογές). 2005.
- Ετήσιο πανελλήνιο συνέδριο φυσικοθεραπείας - Ερευνητική απόδειξη και φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση- Αθήνα. 2005.
- Τρίτο σεμινάριο αρθροσκοπικής χειρουργικής και αθλητικών κακώσεων. 2006.
- Δέκατο έκτο ετήσιο πανελλήνιο συνέδριο φυσικοθεραπείας: Σύγχρονες προσεγγίσεις αξιολόγησης και αποκατάστασης προβλημάτων του κάτω άκρου. 2006.
- Πρώτο πανελλήνιο συνέδριο μηχανικής διάγνωσης και θεραπείας με διεθνή συμμετοχή, Αθήνα. 2009.
- Η φυσικοθεραπεία στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Ελληνική Επιστημονική Εταιρία Φυσικοθεραπείας. 2009.
- Επιστημονική ημερίδα: Μηχανική διάγνωση και θεραπεία του οσφυϊκού πόνου, Ελληνικό Ινστιτούτο McKenzie, Αθήνα. 2009.
- Πρώτη ημερίδα νέων συναδέλφων: Ελληνική Επιστημονική Εταιρία Φυσικοθεραπείας. 2009.
- Εικοστό δεύτερο ετήσιο πανελλήνιο επιστημονικό συνέδριο φυσικοθεραπείας. Φυσικοθεραπεία – Σύγχρονες τάσεις και προοπτικές. 2012.
- 6° πανελλήνιο συνέδριο σπονδυλικής στήλης. Ιωάννινα. 2012.
- Εικοστό δεύτερο πανελλήνιο πνευμονολογικό συνέδριο. 2013.
- 15° πανελλήνιο συνέδριο καρδιακής ανεπάρκειας. 2013.

- Δωδέκατο κλινικό εκπαιδευτικό σεμινάριο ΕΛΕΡΓΑ με θέμα: Εργοσπιρομετρία και αποκατάσταση στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. 2013.
- Τρίτη διεπιστημονική ημερίδα εκπαίδευσης με τίτλο: Σύνδρομο μετά νοσηλείας στη ΜΕΘ – Πρόληψη και αντιμετώπιση. 2015.
- Πρώτο σεμινάριο ΤΚΑΦΑ με θέμα: Προγράμματα καρδιαγγειακής φυσικοθεραπείας – οργάνωση και υλοποίηση. 2015.
- 4η Διεπιστημονική Εκπαιδευτική Ημερίδα "ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΜΕΘ – ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ & ΑΣΚΗΣΗ & ΥΓΕΙΑ". 2016.
- «Μηχανική Διάγνωση και Θεραπεία: Με Θεμέλιο το Παρόν Διαμορφώνεται το Μέλλον», το Σάββατο 1η Οκτωβρίου 2016, στο «Μαγγίνειο Αμφιθέατρο» του Αρεταίειου Νοσοκομείου. 2016
- Πρώτη συνδιοργάνωση διημερίδας ΕΤΑΦ και ΕΤΚΑΦΑ του Πανελληνίου Συλλόγου Φυσικοθεραπευτών. **Επιστημονική Προσέγγιση του Ερασιτέχνη Αθλητή.** 2016
- 26ο Πανελλήνιο επιστημονικό συνέδριο φυσικοθεραπείας. 2016. Προηγμένη φυσικοθεραπεία – αποκατάσταση και ποιότητα ζωής.
- 27ο Πανελλήνιο επιστημονικό συνέδριο φυσικοθεραπείας. 2017. Φυσικοθεραπεία στην Ευρώπη-Μια αυτόνομη κλινική προσέγγιση.
- Παρουσίαση μικροσκοπικών ιστολογικών τομών μελέτης ιστοπαθολογίας της νεοπλασίας στα πλαίσια μαθήματος Παθολογικής ανατομικής του τέταρτου ακαδημαϊκού εξαμήνου ιατρικών σπουδών ΕΚΠΑ (καθηγητής Χ.Λάζαρης).

#### **Πρακτική άσκηση - Εργασιακή εμπειρία:**

- Κατοίκον θεραπείες κυρίως σε μυοσκελετικά και νευρολογικά περιστατικά ως πρακτική άσκηση ως βοηθός φυσικοθεραπευτή. 2004 – 2009.
- Πρακτική άσκηση ως φυσικοθεραπευτής στο κέντρο φυσικοθεραπείας ' Ασκληπιός '. 2004 – 2009.

- Συνεργασία με το κέντρο καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης της ιατρικής σχολής, Ευγενίδειο θεραπευτήριο – Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών με ενεργό συμμετοχή σε ερευνητικό πρόγραμμα άσκησης σε ασθενείς με CHF. Διευθυντής: Σ. Νανάς Αθήνα. 2006 – 2008.

- Κατοίκον θεραπείες κυρίως σε μυοσκελετικά και νευρολογικά περιστατικά ως ελεύθερος επαγγελματίας ως φυσικοθεραπευτής. 2009 – Σήμερα.

- Συνίδρυση και διεύθυνση πρότυπου εργαστηρίου φυσικοθεραπείας, Περιστέρι Αττικής. 2010 – Σήμερα.

- Ίδρυση και διεύθυνση πρότυπου εργαστηρίου φυσικοθεραπείας, Καλλιθέα Αττικής. 2016 – Σήμερα.

- Ίδρυση και διεύθυνση πρότυπου εργαστηρίου φυσικοθεραπείας, Νίκαια Αττικής. 2019 – Σήμερα.

- 

#### **Δεξιότητες-Ικανότητες:**

- Ξένες γλώσσες: Αγγλικά ( British Council-Lower Rank B 2007)
  - Αγγλικά (Proficiency 2018)
- Χρήση Η/Υ: Καλή γνώση χρήσης Microsoft Office, internet, βασικές γνώσεις προγραμμάτων S.P.S.S, EndNote.

#### **Μέλος σε συλλόγους – εταιρίες :**

- Μέλος πανελληνίου σύλλογου φυσικοθεραπευτών.
- Μέλος ελληνικής εταιρίας εργοσπιρομετρίας άσκησης και αποκατάστασης.
- Μέλος European Society of Cardiology.
- Μέλος European Charter of Physiotherapy.
- Μέλος τμήματος καρδιαγγειακής και αναπνευστικής φυσικοθεραπείας – αποκατάστασης του πανελληνίου συλλόγου φυσικοθεραπευτών.

- Μέλος τμήματος γηριατρικής φυσικοθεραπείας του πανελληνίου συλλόγου φυσικοθεραπευτών.
- Εκλεγμένος αναπληρωτής συντονιστής τμήματος γηριατρικής φυσικοθεραπείας του πανελληνίου συλλόγου φυσικοθεραπευτών (2017-2019).



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η δυνατότητα της πραγματοποίησης της Διατριβής αποτέλεσε για εμένα ένα σημαντικό βήμα προς την ολοκλήρωσή μου ως επιστήμονα αλλά και ως άνθρωπο, καθώς η περάτωσή της είναι μια μοναδική εμπειρία μακρά γεμάτη προκλήσεις, συγκινήσεις, ευχάριστα και δυσάρεστα όπως ακριβώς συμβαίνει στην πραγματική ζωή κάθε ανθρώπου.

Αισθάνομαι ευγνώμων και υπόχρεος προς όλους όσους με στήριξαν σε όλη την προσπάθεια της ολοκλήρωσης της Διατριβής. Θέλω να ευχαριστήσω καταρχάς τους καθηγητές της τριμελούς επιτροπής της Διατριβής μου. Ειδικότερα τον κ. Νανά Σεραφείμ που έδειξε εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου στέκοντας αρωγός και πιστεύοντας σε εμένα δίνοντάς μου πάλι την ευκαιρία να συνεχίσω την προσπάθεια όποτε έδειχνα στον εαυτό μου να μην μπορώ να ανταποκριθώ στις απαιτήσεις. Ίσως αυτό είναι ένα από τα σημαντικότερα που έμαθα μαζί του, να μην παραιτούμαι, να σηκώνομαι πάλι κάθε φορά που πέφτω και το εκτιμώ ειλικρινά καθώς πρόκειται για ένα εφόδιο ζωής ασχέτως των γνώσεων και της τεχνικής υποστήριξης. Ευχαριστώ την κ. Μάγαιρα Ελένη η οποία δέχθηκε να αναλάβει ως κύρια επιβλέπουσα την Διατριβή μου παραμερίζοντας όποτε χρειάστηκε κάθε τροχοπέδη δίνοντας λύσεις στα προβλήματα μέσω της εμπειρίας και των γνώσεών της διατηρώντας ταυτόχρονα μια προσέγγιση που ενθαρρύνει τον υποψήφιο Διδάκτορα να συνεχίσει. Ευχαριστώ τον κ. Βασιλειάδη Ιωάννη που με τίμησε όντας μέλος της τριμελούς επιτροπής μου ως ένας καθηγητής με μεγάλη εμπειρία και πολλές γνώσεις.

Επίσης ευχαριστώ τον κ. Καρατζάνο Ελευθέριο για όλη την τεχνική υποστήριξη, τις διδαχές του, την υπομονή που έδειξε στις αδυναμίες και τα λάθη μου και την γενικότερη υποστήριξη χωρίς την βοήθεια του οποίου δεν θα είχα καταφέρει να ολοκληρώσω την Διατριβή.

Επιπλέον ευχαριστώ όλους όσους συνεργάστηκαν μαζί μου κατά την διάρκεια της εφαρμογής των τεχνικών και την διαδικασία της συλλογής και επεξεργασίας των δεδομένων. Πρωτίστως ευχαριστώ τον κ. Κουβαράκο Αλέξανδρο

που υποστήριξε το τεχνικό μέρος της διαδικασίας αλλά και που στάθηκε δίπλα στην προσπάθειά μου όχι μόνο ως συνεργάτης αλλά και ως πραγματικός φίλος. Ευχαριστώ επίσης την κ. Πατσάκη Ειρήνη για την τεχνική υποστήριξη που μου παρείχε όποτε την χρειάστηκα. Ευχαριστώ την κ. Κατσογιάννη Κατερίνα που βοήθησε στην συλλογή, επεξεργασία και δημοσίευση των δεδομένων.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και κυρίως την σύζυγό μου Ασημένια για την αμέριστη υποστήριξή της σε κάθε μου βήμα καθώς και τα παιδιά μου που με βοήθησαν περισσότερο από όσο είναι σε θέση να αντιληφθούν λόγω το νεαρό της ηλικίας τους.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μείωση της μυϊκής δύναμης και μάζας από τις πρώτες μέρες νοσηλείας των αρρώστων ειδικά στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αποτελεί μια συχνή επιπλοκή [1, 2]. Η μυϊκή αδυναμία είναι η έκπτωση της μυϊκής ισχύος που μπορεί να επηρεάσει τόσο την ικανότητα σύσπασης όσο και την κινητικότητα των μυών και των αρθρώσεων. Έως σήμερα δεδομένης της απουσίας κάποιας ενδεδειγμένης φαρμακευτικής αγωγής, η διαχείριση αυτών των ασθενών έγκειται κυρίως στην πρόωρη κινητοποίηση και την αποφυγή των προδιαθεσικών παραγόντων όπως η παρατεταμένη νάρκωση του ασθενή [3].

Η κλινική ετερογένεια των αρρώστων με μυϊκή αδυναμία δυσχεραίνει τον ακριβή καθορισμό των αιτιών της μυϊκής αδυναμίας που προκαλείται στην ΜΕΘ [4] και φαίνεται να εμπλέκει πολλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς [5]. Συνδέεται με καθυστερημένη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας και πτωχή πρόγνωση [6, 7]. Τα έως τώρα ερευνητικά δεδομένα συγκλίνουν στο ότι η πρόωρη κινητοποίηση μειώνει τις επιπτώσεις της ΜΕΘ στη μυϊκή μάζα και τη μυϊκή δύναμη των ασθενών χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί το βέλτιστο μέσο πρόληψης και αντιμετώπισης [8]. Η πρόωμη κινητοποίηση σε ασθενείς της ΜΕΘ μειώνει τον χρόνο παραμονής στον αναπνευστήρα, την διάρκεια νοσηλείας, βελτιώνει την λειτουργικότητα, την ποιότητα ζωής και την πρόγνωση [9]. Ο Ηλεκτρικός Νευρο-Μυϊκός Ερεθισμός (ΗΝΜΕ) διερευνάται τα τελευταία χρόνια ως ένα μέσο πρόωμης κινητοποίησης των ασθενών στην ΜΕΘ [10].

Τα μυϊκά κύτταρα όπως οι νευρώνες, μπορούν να διεγερθούν χημικά, ηλεκτρικά και μηχανικά ώστε να παράγουν ένα δυναμικό ενέργειας που διαδίδεται κατά μήκος της κυτταρικής τους μεμβράνης. Σε αντίθεση με τους νευρώνες, αποκρίνονται στα ερεθίσματα ενεργοποιώντας ένα συσταλτικό μηχανισμό. Η συσταλτική πρωτεΐνη μυοσίνη και η κυτταροσκελετική πρωτεΐνη ακτίνη υπάρχουν σε αφθονία στο μυ αποτελώντας τα κύρια δομικά συστατικά που προκαλούν τη

συστολή. Οι μύες γενικά διαιρούνται σε τρεις τύπους: τον σκελετικό, τον καρδιακό και τον λείο μυ, παρόλο που οι λείοι μύες δεν αποτελούν μία ομοιογενή κατηγορία.

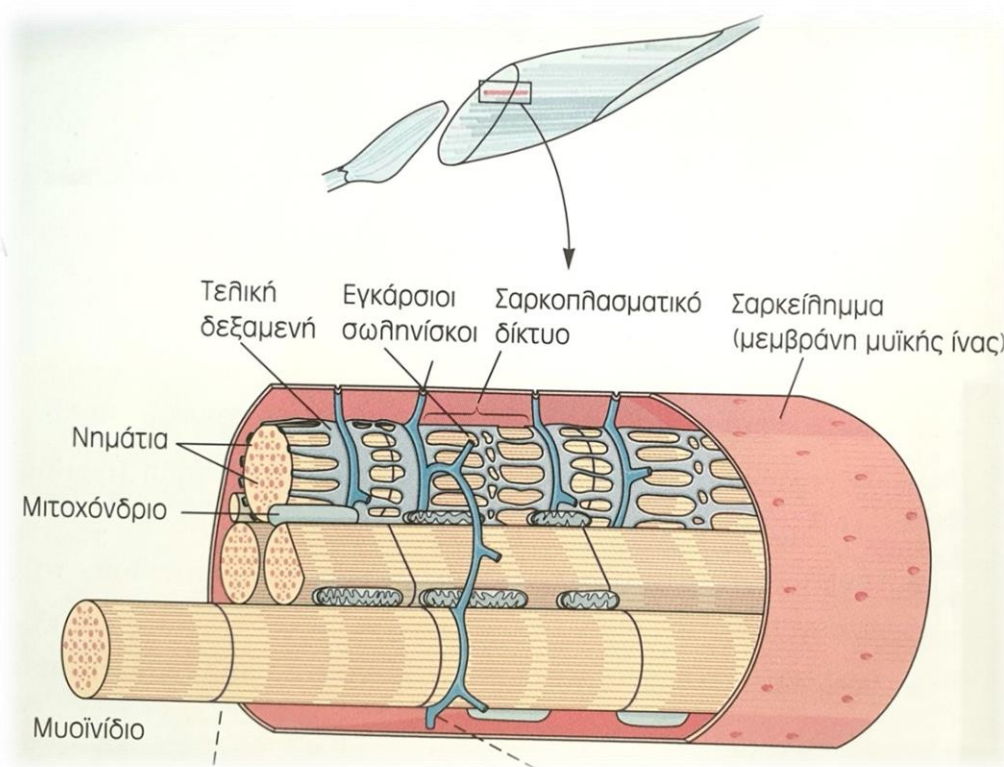
Οι σκελετικοί μύες αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του σωματικού μυϊκού ιστού, εμφανίζουν γραμμώσεις και τελούν γενικά υπό τον έλεγχο της βούλησης. Ο καρδιακός μυς εμφανίζει επίσης εγκάρσιες γραμμώσεις, άλλα λειτουργικά αποτελεί ένα συγκύτιο και, παρόλο που μπορεί να ρυθμίζεται μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να συσπάται ρυθμικά σε απουσία εξωτερικής νεύρωσης, λόγω της παρουσίας στο μυοκάρδιο βηματοδοτικών κυττάρων που φορτίζουν αυτόματα. Οι λείοι μύες δεν έχουν εγκάρσιες γραμμώσεις και μπορούν να υποδιαιρεθούν περαιτέρω σε δύο ευρείες κατηγορίες: τους σπλαγχνικούς μυς και τους πολλαπλών μονάδων λείους μυς. Ο τύπος που συναντάται στα περισσότερα κοίλα όργανα έχει τη μορφή λειτουργικού συγκύτιου και περιέχει βηματοδότες που εκφορτίζουν ακανόνιστα. Ο τύπος πολλαπλών μονάδων που απαντάται στον οφθαλμό και σε ορισμένες άλλες θέσεις, δεν ενεργοποιείται αυτόματα και προσομοιάζει στο σκελετικό μυ ως προς την ικανότητα κλιμακούμενης συστολής.

## Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΥΪΚΗΣ ΣΥΣΤΟΛΗΣ

### ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΜΥΟΣ

Ο σκελετικός μυς συγκροτείται από μυϊκές ίνες που αποτελούν τα δομικά στοιχεία του μυϊκού συστήματος, με την ίδια έννοια που οι νευρώνες αποτελούν τα δομικά στοιχεία του νευρικού συστήματος. Οι περισσότεροι σκελετικοί μύες απολήγουν σε τένοντες και οι μυϊκές ίνες διατάσσονται παράλληλα μεταξύ των τενόντιων άκρων, έτσι ώστε η δύναμη συστολής αυτών των μυϊκών μονάδων να είναι προσθετική. Κάθε μυϊκή ίνα αποτελεί ένα κύτταρο που είναι πολυπύρηνο, επίμηκες, κυλινδρικό και περιβάλλεται από μία κυτταρική μεμβράνη, το σαρκείλημα. Δεν υπάρχουν συγκυτιακές γέφυρες μεταξύ των κυττάρων. Οι μυϊκές ίνες αποτελούνται από μυοϊνίδια τα οποία μπορούν να διαιρεθούν σε ξεχωριστά νημάτια. Αυτά τα μιονημάτια περιέχουν διάφορες πρωτεΐνες που μαζί συγκροτούν το συστατικό μηχανισμό του σκελετικού μύος. Ο συστατικός μηχανισμός στο

σκελετικό μυ βασίζεται κατά κύριο λόγο στις πρωτεΐνες μιοσίνη-II, ακτίνη, τροπομιοσίνη και τροπονίνη. Η τροπονίνη αποτελείται από τρεις υπομονάδες την τροπονίνη I, την τροπονίνη T και την τροπονίνη C. Άλλες σημαντικές πρωτεΐνες στο μυ εμπλέκονται στη διατήρηση των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη συστολή σε κατάλληλη δομική σχέση μεταξύ τους.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Σκελετικός μυς θηλαστικών. Μία μυϊκή ίνα η οποία περιβάλλεται από το σαρκείλημα της, έχει κοπεί, έτσι ώστε να αποκαλυφθούν μεμονωμένα μυοϊνίδια. Η κομμένη επιφάνεια των μυοϊνιδίων αποκαλύπτει τα λεπτά και τα παχιά νημάτια. Το σαρκοπλάσματικό δίκτυο με τους εγκάρσιους (T) σωληνίσκους και τις τελικές δεξαμενές περιβάλλει κάθε μυοϊνίδιο. Οι T σωληνίσκοι προέρχονται από το σαρκείλημα και έρχονται σε επαφή με τα μυοϊνίδια δύο φορές σε κάθε σαρκομέριο. Μιτοχόνδρια υπάρχουν μεταξύ των μυοϊνιδίων και η βασική μεμβράνη περιβάλλει το σαρκείλημα.

**Πίνακας 1.** Πρωτεΐνες που σχετίζονται με το σαρκομέριο των μυϊκών ινών και η λειτουργία τους

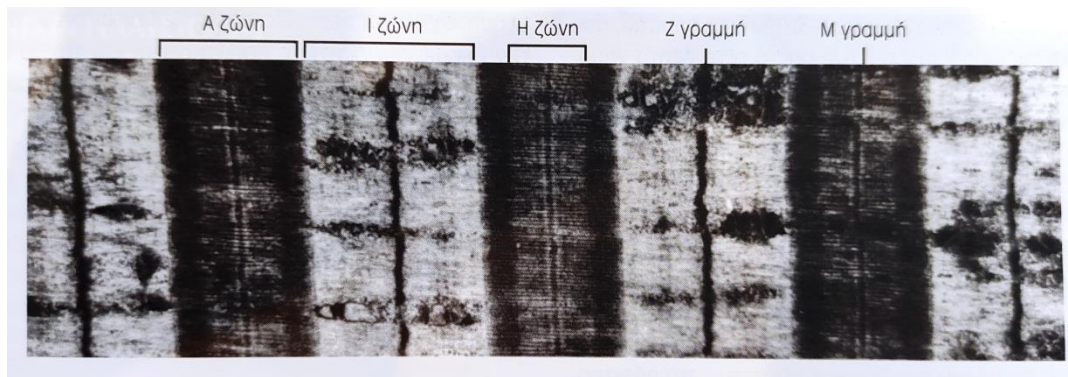
<b>Δώδεκα πρωτεΐνες που σχετίζονται με το σαρκομέριο των μυϊκών ινών και η λειτουργία τους</b>		
<b>Δομή</b>	<b>Πρωτεΐνη</b>	<b>Λειτουργία</b>
<b>Λεπτό Νημάτιο</b>	Ακτίνη	Αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με την μυοσΐνη κατά την διάρκεια της συστολής.
	Τροπομυοσΐνη	Δεσμεύει την θέση πρόσδεσης της ακτίνης για την μυοσΐνη διατηρώντας την μυϊκή χάλαση.
	Τροπονίνη	Δεσμεύει το $CA^2$ και απομακρύνει την τροπομυοσΐνη από την θέση της σύνδεσης της μυοσΐνης που βρίσκεται πάνω στην ακτίνη, αντιπροσωπεύοντας τον διακόπτη που μετατρέπει το σήμα $CA^2$ σε ένα μοριακό σύστημα.
	Νεμπουλίνη	Βρίσκεται δίπλα στην ακτίνη και πιστεύεται ότι ελέγχει τον αριθμό των νηματίων της ακτίνης που συμμετέχουν σε ένα παχύ νημάτιο.
<b>Παχύ Νημάτιο</b>	Μυοσΐνη	Διασπά το ATP και είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση της κεφαλής της μυοσΐνης.
<b>C - γραμμώσεις</b>	C Πρωτεΐνη	Συγκρατεί τα παχιά τμήματα της μυοσΐνης σε μια σειρά. Μπορεί να συγκρατεί την πρωτεΐνη στα παχιά νημάτια σε ίσες αποστάσεις κατά την σύσπαση ενώ ελέγχει και

		τον αριθμό των μορίων μυοσίνης μέσα στο παχύ νημάτιο.
<b>M - γραμμώσεις</b>	M Πρωτεΐνη	Βοηθάει να κρατήσει το παχύ νήμα σε ένα μέσο μέγεθος.
	Μυοσίνη	Παρέχει ένα ισχυρό σημείο πρόσδεσης για την πρωτεΐνη τιτίνης.
	M-CK	Παρέχει ATP από φωσφωροκρεατίνη και βρίσκεται κοντά στις κεφαλές της μυοσίνης.
<b>Z-γραμμή</b>	A- Ακτίνη	Διατηρεί σταθερό το λεπτό νημάτιο.
	Δεσμίνη	Σχηματίζει τη σύνδεση μεταξύ των γειτονικών γραμμών Z από μυοϊνίδια για να διατηρούν τη γραμμωτή εμφάνιση τους.
<b>Ελαστικό Νημάτιο</b>	Τιτίνη	Βοηθάει να διατηρηθεί το παχύ νημάτιο ανάμεσα σε δύο γραμμές Z κατά την διάρκεια της σύσπασης και πιστεύεται ότι ελέγχει τον αριθμό των μορίων μυοσίνης στο παχύ νημάτιο.

## ΓΡΑΜΜΩΣΕΙΣ

Διαφορές στο δείκτη διάθλασης των διαφόρων τμημάτων της μυϊκής ίνας ευθύνονται για τις χαρακτηριστικές εγκάρσιες γραμμώσεις που φαίνονται στο σκελετικό μυ, όταν παρατηρείται στο μικροσκόπιο. Συχνά στα τμήματα των εγκάρσιων γραμμώσεων, αποδίδονται, προκειμένου να περιγραφούν, γράμματα αλφαβήτου (Εικόνα 2).





**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Μικροφωτογραφία του ανθρώπινου γαστροκνημίου μυός με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Οι διάφορες ζώνες και γραμμές περιγράφονται στο πάνω μέρος της εικόνας (X 13.500). (Walker SM, Schrodts GR).

Η φωτεινή ζώνη Ι διαιρείται από τη σκοτεινή γραμμή Ζ, και η σκοτεινή ζώνη Α έχει μία φωτεινότερη ζώνη Η στο κέντρο. Μία εγκάρσια γραμμή Μ φαίνεται στο μέσο της ζώνης Η και αυτή η γραμμή, μαζί με τις στενές φωτεινές περιοχές εκατέρωθεν, ενίοτε καλείται ζώνη ψευδό-Η. Η περιοχή μεταξύ δύο γειτονικών γραμμών Ζ ονομάζεται σαρκομέριο. Η συγκροτημένη διάταξη της ακτίνης, της μυοσίνης και των συναφών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαμόρφωση αυτής της δομής φαίνονται στην Εικόνα 5. Τα Παχιά νημάτια, που έχουν περίπου διπλάσια διάμετρο από τα λεπτά νημάτια αποτελούνται από μυοσίνη, τα λεπτά νημάτια σχηματίζονται από ακτίνη, τροπομυοσίνη και τροπονίνη. Τα παχιά νημάτια ευθυγραμμίζονται για να σχηματίσουν τις Α ζώνες, ενώ η διάταξη των λεπτών νηματίων εκτείνεται πέρα από τη ζώνη Α και στις λιγότερο σκούρας απόχρωσης ζώνης Ι. Οι φωτεινότερες ζώνες Η στο κέντρο των ζωνών Α είναι οι περιοχές όπου όταν ο μυς βρίσκεται σε χάλαση, τα λεπτά νημάτια δεν επικαλύπτουν τα παχιά νημάτια. Οι γραμμές Ζ επιτρέπουν την πρόσδεση των λεπτών νηματίων. Εάν μία εγκάρσια τομή διαμέσου της ζώνης Α εξεταστεί στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, κάθε παχύ νημάτιο φαίνεται να περιβάλλεται από έξι λεπτά νημάτια, κατά το πρότυπο ενός κανονικού εξαγώνου.

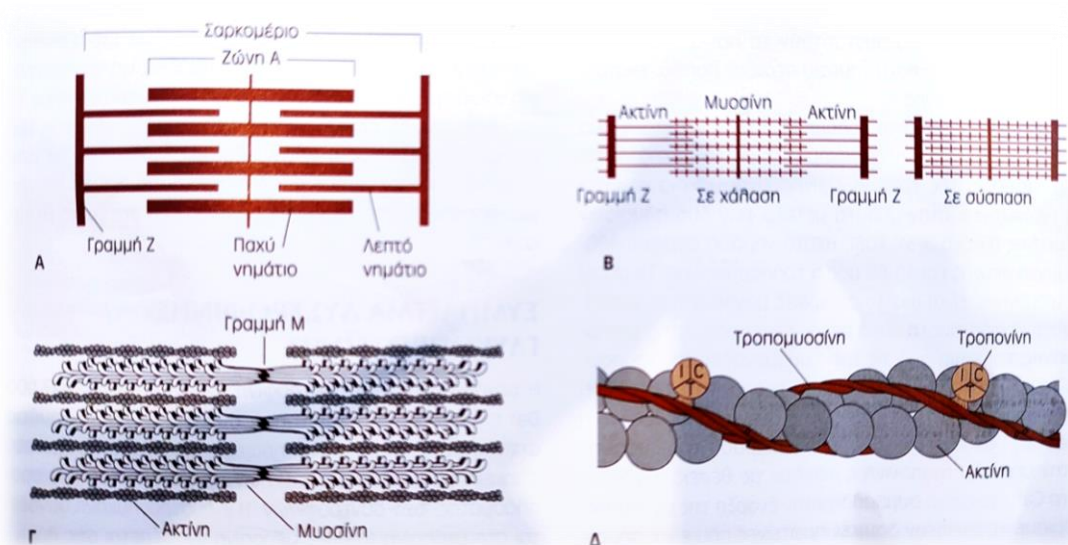
Η μορφή της μυοσίνης που απαντάται στο μυ είναι αυτή της μυοσίνης II, με δύο σφαιρικές κεφαλές και μία επιμήκη ουρά. Οι κεφαλές των μορίων της μυοσίνης σχηματίζουν εγκάρσιες γέφυρες με την ακτίνη. Η μυοσίνη περιέχει βαριές και



ελαφρές αλυσίδες και οι κεφαλές της σχηματίζονται από τις ελαφρές αλυσίδες και τα αμινοτελικά τμήματα των βαριών αλυσίδων. Αυτές οι κεφαλές περιέχουν μία θέση σύνδεσης της ακτίνης και μία καταλυτική θέση που υδρολύει το ATP. Τα μόρια της μυοσίνης διατάσσονται συμμετρικά εκατέρωθεν του κέντρου σαρκομερίου και είναι αυτή η διάταξη που δημιουργεί τις φωτεινές περιοχές στην ψευδό -Η ζώνη. Η γραμμή M είναι η περιοχή αντιστροφής της πολικότητας των μορίων της μυοσίνης σε κάθε ένα από τα παχιά νημάτια. Σε αυτά τα σημεία υπάρχουν λεπτές εγκάρσιες συνδέσεις που συγκρατούν τα παχιά νημάτια σε σωστή διάταξη. Κάθε παχύ νημάτιο περιέχει πολλές εκατοντάδες μορίων μυοσίνης.

Τα λεπτά νημάτια είναι πολυμέρη που συγκροτούν δύο αλυσίδες ακτίνης, οι οποίες σχηματίζουν μία μακρά διπλή έλικα. Τα μόρια της τροπομυοσίνης είναι μακριά νημάτια που εντοπίζονται στην αύλακα μεταξύ των δύο αλυσίδων της ακτίνης. Κάθε λεπτό νημάτιο περιέχει 300-400 μόρια ακτίνης και 40-60 μόρια τροπομυοσίνης. Τα μόρια της τροπονίνης είναι μικρές σφαιρικές μονάδες που εντοπίζονται ανά διαστήματα κατά μήκος των μορίων της τροπομυοσίνης. Κάθε μία από τις τρεις υπομονάδες της τροπονίνης έχει μία μοναδική λειτουργία. Η τροπονίνη T προσδένει τα συνιστώμενα μέρη της τροπονίνης στην τροπομυοσίνη. Η τροπονίνη I αναστέλλει την αλληλεπίδραση της μυοσίνης με την ακτίνη. Η τροπονίνη C περιέχει τις θέσεις σύνδεσης για το  $Ca^{2+}$ , το οποίο συμβάλλει στην έναρξη της συστολής.

Ορισμένες επιπλέον δομικές πρωτεΐνες που είναι σημαντικές για τη λειτουργία του σκελετικού μυός περιλαμβάνουν την ακτίνη, την τιτίνη και την δεσμίνη. Η ακτινίνη συνδέει την ακτίνη στις γραμμές Z. Η τιτίνη, η μεγαλύτερη γνωστή πρωτεΐνη (με μοριακή μάζα περίπου  $3 \cdot 10^6$  Da) συνδέει τις γραμμές Z στις γραμμές M δημιουργώντας ένα ικρίωμα με το σαρκομέριο. Περιέχει δύο είδη αναδιπλούμενων περιοχών που παρέχουν στο μυ την ελαστικότητα του. Αρχικά όταν ο μυς διατείνεται υπάρχει σχετικά μικρή αντίσταση καθώς οι περιοχές αυτές ξεδιπλώνονται αλλά με την περαιτέρω διάταση παρατηρείται μία ταχεία αύξηση της αντίστασης που προστατεύει τη δομή του σαρκομερίου. Η δεσμίνη ισχυροποιεί κατά ένα μέρος τη δομή, συνδέοντας τις γραμμές Z στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.



**Εικόνα 3.** Α. Οργάνωση των λεπτών (ακτίνη) και των παχιών (μυοσίνη) νηματίων στον σκελετικό μυ. Β. Η ολίσθηση μεταξύ ακτίνης και μυοσίνης κατά τη συστολή έχει ως αποτέλεσμα οι γραμμές Z να συμπλησιάζουν μεταξύ τους. Γ. Λεπτομέρεια της σχέσης μυοσίνης με την ακτίνη σε ένα σαρκομέριο, τη λειτουργική μονάδα του μυός. Δ. Διαγραμματική απεικόνιση της διεύθεσης της ακτίνης, της τροπομυοσίνης και της τροπονίνης των λεπτών νηματίων σε σχέση με τα παχιά νημάτια της μυοσίνης. Οι σφαιρικές κεφαλές της μυοσίνης αλληλεπιδρούν με τα λεπτά νημάτια για να παράγουν τη συστολή.

## ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΠΡΟΚΛΗΘΕΙΣΑ ΜΕΘ

### Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ

Έως σήμερα έχουν αναγνωρισθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μυϊκής αδυναμίας σε ασθενείς της ΜΕΘ όπως χειρουργικές επεμβάσεις, φάρμακα, καθώς και παράγοντες που αφορούν την νόσο και τον ίδιο τον ασθενή.

Πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν μυϊκή αδυναμία μετά από χειρουργική επέμβαση ως συνέπεια χορήγησης μυοχαλαρωτικών ουσιών νευρομυϊκού αποκλεισμού για αναισθησία ή θεραπείας με οπιοειδή ή φλεγμονής [11, 12]. Οι ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά και στον θώρακα σχετίζονται με παρατεταμένη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών [13]. Αντίθετα, οι λαπαροσκοπικές χειρουργικές επεμβάσεις συνδέονται με ταχύτερη ανάκτηση της δύναμης της λαβής και της εισπνευστικής δύναμης ήδη από 2 έως 3 ώρες μετά την αναισθησία [14]. Η σοβαρή μυϊκή αδυναμία μπορεί να επιμείνει για περισσότερο από ένα χρόνο μετά την επέμβαση [15]. Η επίμονη αδυναμία για έως ένα έτος μετά την επέμβαση έχει βρεθεί ότι είναι περίπου 20-30% για τοπικές επεμβάσεις όπως η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή [16] και η αρθροπλαστική γόνατος. Αντίστοιχα σε ασθενείς μετά από μεταμοσχεύσεις ήπατος και νεφρού που απαιτούν μεγάλες περιόδους μετεγχειρητικής παραμονής στο κρεβάτι ή καταστάσεις που οδηγούν σε ακινητοποίηση όπως η παχυσαρκία, η αδυναμία παραμένει για έως και ένα έτος σε ποσοστό 80%.

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την επίμονη μυϊκή αδυναμία περιλαμβάνουν τη τρίτη ηλικία, την άνοια, τις διαγνώσεις καρκίνου, τον υποσιτισμό και την προϋπάρχουσα λειτουργική ανικανότητα [17]. Τα περισσότερα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς της ΜΕΘ αναφέρουν ότι η εκτιμώμενη επίπτωση της μυϊκής αδυναμίας που προκαλείται στην ΜΕΘ κυμαίνεται από 25 έως 31%. Σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ μετά από χειρουργείο, το 56 έως 74% των ασθενών παρουσιάζουν μυϊκή αδυναμία [18].

Η γενικότερη κατάσταση του ασθενή που νοσηλεύεται στην ΜΕΘ είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ. Ειδικότερα η σήψη, η πολυοργανική ανεπάρκεια και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής καθώς και το μεγάλο χρονικό διάστημα αναπνευστικής υποστήριξης αποστήριξης με αναπνευστήρα αυξάνουν την πιθανότητα να εμφανιστεί μυϊκή αδυναμία μέσα στην ΜΕΘ [19-22]. Η συχνότητα εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ αυξάνεται αναλογικά με την βαρύτητα και την διάρκεια της νόσου για την οποία νοσηλεύεται ο ασθενής [23]. Η παρατεταμένη υποστήριξη της αναπνοής με

τον αναπνευστήρα επίσης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας και αντίστροφα, η μυϊκή αδυναμία αποτελεί παράγοντα παρατεταμένης παραμονής στον αναπνευστήρα [24]. Ακόμη τα υψηλά επίπεδα γαλακτικού οξέος σχετίζονται με σοβαρή νόσο και την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ [25]. Επίσης υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ έχουν οι ηλικιωμένοι και οι γυναίκες [25, 26]. Επιπλέον η προϋπάρχουσα μυϊκή αδυναμία προδιαθέτει σε μυϊκή αδυναμία στην ΜΕΘ ενώ παραδόξως η παχυσαρκία φαίνεται να δρα προστατευτικά [27]. Κάποιοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ είναι τροποποιήσιμοι όπως η υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘ [28-30].

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας σε ασθενείς της ΜΕΘ αποτελούν ορισμένα φάρμακα. Πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν μυϊκή αδυναμία μετά από χειρουργική επέμβαση ως συνέπεια χορήγησης μυοχαλαρωτικών ουσιών νευρομυϊκού αποκλεισμού για αναισθησία καθώς και κατόπιν χορήγησης οπιοειδών για την αντιμετώπιση της φλεγμονής [11, 12]. Οι β-αγωνιστές (συμπαθομιμητικοί παράγοντες) και ειδικότερα η νορεπινεφρίνη (στοιχεία αντίστοιχα για την επινεφρίνη και την ντοπαμίνη δεν υπάρχουν) που χορηγούνται σε ασθενείς της ΜΕΘ προδιαθέτουν σε μυϊκή αδυναμία [31]. Ο μηχανισμός είναι υπό διερεύνηση, ωστόσο μελέτες που έχουν γίνει in vivo σε ζωικά μοντέλα (ποντίκια) έχουν δείξει ότι υψηλές δόσεις β-αγωνιστών προκαλούν απόπτωση και νέκρωση στα μυϊκά κύτταρα (καρδιακός και πελματιαίος μυς) [32, 33]. Σε μεταanalύσεις έχει φανεί ότι η χρήση κορτικοστεροειδών αυξάνει τη πιθανότητα για εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας σε ασθενείς της ΜΕΘ με ανομοιογενή χαρακτηριστικά [34] όπως επίσης και σε ασθενείς με σήψη [35]. Ωστόσο μια μελέτη παρατήρησε ότι αν δεν ληφθεί υπόψη η παρενέργεια της υπεργλυκαιμίας, τα κορτικοστεροειδή έχουν προστατευτική δράση στην εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας σε ασθενείς της ΜΕΘ [36].

Η επίδραση των νευρομυϊκών αποκλειστών στην ανάπτυξη μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ παραμένει υπό διερεύνηση [37-39]. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έγινε σύγκριση έγχυσης του φαρμάκου Cisatracurium (διβενζυλοτετραϋδροϊσοκινολίνιο που έχει δράση ως φάρμακο νευρομυϊκού

αποκλεισμού, που χρησιμοποιείται επικουρικά στην αναισθησία για τη διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης) με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υπό αναισθησία σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη μυϊκής αδυναμίας [40].

Ωστόσο σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ότι η έγχυση του ίδιου φαρμάκου σε ασθενείς υπό αναισθησία για 48 ώρες έδειξε τάση αύξησης της πιθανότητας εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας στην ΜΕΘ σε σύγκριση με κλασσικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές και ηπιότερα αναισθητικά. Μάλιστα η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική στην 28<sup>η</sup> μέρα αλλά όχι στην 7<sup>η</sup> μέρα ή μετά την 28<sup>η</sup> μέρα [41]. Επίσης, όταν συγχρηγοούνται με κορτικοστεροειδή ή εγχέονται για περισσότερες από 48 ώρες, οι νευρομυϊκοί αποκλειστές δύναται να αυξήσουν τη πιθανότητα για μυϊκή αδυναμία στη ΜΕΘ [38].

Συγκεκριμένα αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες και η βανκομυκίνη έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας στη ΜΕΘ ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου [42]. Η συσχέτιση μεταξύ ηρεμιστικών και εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας ίσως να είναι έμμεση, καθώς ο διαχωρισμός των επιδράσεων των ηρεμιστικών από αυτές της ακινησίας που προκαλείται από την καταστολή και τον κλινοστατισμό είναι δύσκολος [43]. Η παρατεταμένη καταστολή θεωρείται ότι έχει πιο έντονη επίδραση στη εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας συγκριτικά με περιπτώσεις που ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του αλλά είναι κλινήρης [44].

**Πίνακας 2.** Κατηγορικά ταξινομημένοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες	Ηλικία, φύλο
Παράγοντες σχετικοί με τη θεραπεία	Αμινογλυκοσίδες, αριθμός ημερών μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, ανοσοκατασταλτική αγωγή, κορτικοστεροειδή, νευρομυϊκοί αποκλειστές, αυξημένο APACHE II σκορ, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής,

	νορεπινεφρίνη, SAPS σκορ, αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, παρεντερική σίτιση,
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο	SOFA σκορ, λοίμωξη, υπεργλυκαιμία, σήψη, σηπτικό σοκ, βακτηριαιμία από GRAM (-) βακτήρια, επίπεδο λειτουργικότητας πριν την νοσηλεία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Εργαστηριακοί δείκτες	Ασβέστιο, επίπεδα ορμονών φύλου, θυρεοειδικές ορμόνες, αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης

## Παθοφυσιολογία

Τα φυσιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη μυϊκή αδυναμία προκληθείσα στη ΜΕΘ αφορούν πολλά συστήματα όπως το καρδιαγγειακό, το νευρικό, το ανοσοποιητικό καθώς και το ίδιο το μυϊκό σύστημα [45, 46]. Η μυϊκή μάζα μειώνεται ταχέως την πρώτη κιόλας εβδομάδα νοσηλείας στην ΜΕΘ και είναι ακόμη μεγαλύτερη όταν συνυπάρχει πολυοργανική ανεπάρκεια.

Έχει βρεθεί ότι την έβδομη ημέρα νοσηλείας στην ΜΕΘ συμβαίνουν σημαντικές αλλαγές στον τετρακέφαλο μηριαίο μυ. Ειδικότερα σε μία μελέτη με 28 ασθενείς βρέθηκε ότι 7 μέρες μετά από την είσοδο στην ΜΕΘ η εγκάρσια διάμετρος του τετρακεφάλου μηριαίου μειώθηκε κατά 10,3% και η πρωτεϊνοσύνθεση των μυϊκών κυττάρων μειώθηκε κατά 29,5% ( $P < 0.001$ ) [47]. Αυτό το μεγάλο ποσοστό μείωσης της μυϊκής μάζας που συνεπάγεται και μειωμένη μυϊκή δύναμη φαίνεται πως σχετίζεται με τη μειωμένη πρωτεϊνοσύνθεση των μυών καθώς και με την αύξηση του καταβολισμού στους μύς αυτών των ασθενών.

Ειδικότερα έχει παρατηρηθεί ότι στον ορθό κοιλιακό μυ ασθενών της ΜΕΘ είναι μειωμένα τα επίπεδα του mRNA που αφορά τις πρωτεΐνες των μυών, αυξημένα τα επίπεδα πρωτεολυτικά ένζυμα καθώς και μειωμένη η αναλογία μυοσίνης προς ακτίνη [48]. Σε αυτές τις αλλαγές προφανώς παίζουν ρόλο και οι αλλαγές που συμβαίνουν στη μικροκυκλοφορία των μυών όπου αυξάνεται η διαπερατότητα των τριχοειδών τα οποία διαστέλλονται με αποτέλεσμα την

εξαγγείωση λευκοκυττάρων, την παραγωγή κυτοκινών, οίδημα και μείωση της οξυγόνωσης [49]. Όταν πρόκειται για παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ, στον αυξημένο καταβολισμό και τη φλεγμονή προστίθεται και η μειωμένη ικανότητα των κυττάρων για αυτοφαγία. Έχει παρατηρηθεί ότι κύτταρα από βιοψία ήπατος και σκελετικών μυών ασθενών που νοσηλεύονται για μεγάλο χρονικό διάστημα στην ΜΕΘ εμφανίζουν μικροσκοπικές αλλαγές αναφορικά με την επάρκεια αυτοφαγίας.

Ειδικότερα φάνηκε ότι οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στα στάδια έναρξης για την επιμήκυνση της αυτοφαγίας είναι αυξημένες κατά 1,3 με 6,5 φορές ( $P=0,01$ ) σε αυτούς τους ασθενείς όμως ο σχηματισμός ώριμων αστρικών κενοδοπίων είναι μειωμένος κατά 62% ( $P=0,05$ ). Η αύξηση παραγωγής πρωτεϊνών που σχετίζονται με την αυτοφαγία ταυτόχρονα με την αδυναμία ωρίμανσης των αυτοφαγικών κενοδοπίων οδηγεί στη συσσώρευση αυτών των πρωτεϊνών έως και 97 φορές ( $P=0,03$ ) [50].

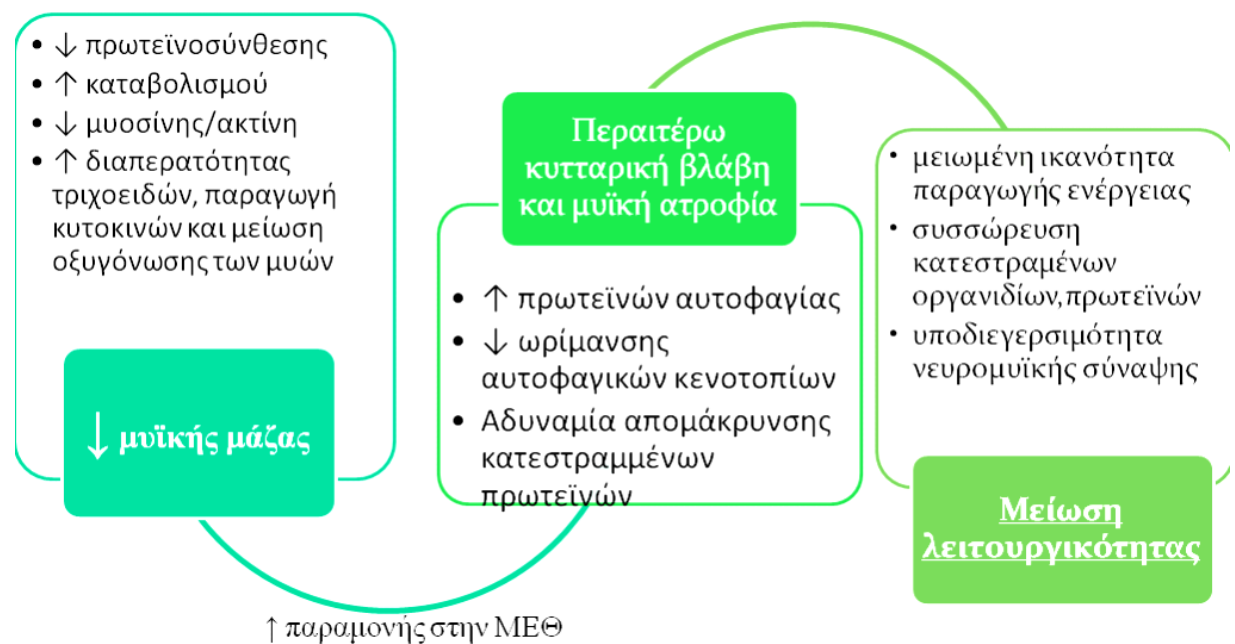
Έτσι φαίνεται πως η αδυναμία των κυττάρων να απομακρύνουν κατεστραμμένες πρωτεΐνες και μιτοχόνδρια επιτείνουν την κυτταρική βλάβη των μυών με αποτέλεσμα να επιτείνεται ακόμη περισσότερο η μυϊκή ατροφία και η μυϊκή αδυναμία.

Έχει αναπτυχθεί ένα εννοιολογικό μοντέλο αναφορικά με τα κύρια μεταβολικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην εμφάνιση της μυϊκής αδυναμίας που σχετίζεται με την νοσηλεία στην ΜΕΘ [51]. Καταρχάς η ακινησία προκαλεί μυϊκή ατροφία. Η ανισορροπία του μεταβολισμού οδηγεί στην επικράτηση του καταβολισμού ο οποίος προκαλεί νευροενδοκρινικές αλλαγές. Αυτές οδηγούν σε φλεγμονή και νέκρωση των μυϊκών κυττάρων. Στην περιοχή των μυών και στις νευρομυϊκές συνάψεις συσσωρεύονται κατεστραμμένα οργανίδια και πρωτεΐνες καθώς και φλεγμονώδη στοιχεία. Ταυτόχρονα μειώνεται η λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων και η οξυγόνωση της περιοχής. Επιπλέον δυσλειτουργεί η νευρομυϊκή σύναψη λόγω αλλαγών στο δυναμικό των μεμβρανών των κυττάρων στις νευρομυϊκές συνάψεις.



Τελικά μειώνεται η ικανότητα των μυών να λαμβάνουν τα ερεθίσματα από τους νευράξονες μέσω των νευρομυϊκών συνάψεων και να συσπώνται βάσει αυτών. Έτσι οι μυς δυσλειτουργούν οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο ακινησίας-ατροφίας-δυσλειτουργίας-ακινησίας. Παρακάτω παρουσιάζεται σχηματικά ο μηχανισμός της παθοφυσιολογίας της μυϊκής ατροφίας καθώς και τα μεταβολικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην πρόκληση της μυϊκής αδυναμίας σε ασθενείς της ΜΕΘ καθώς και πως το τελικό αποτέλεσμα επιτείνει την μυϊκή ατροφία από την οποία ξεκινά και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της μυϊκής αδυναμίας.

**Σχήμα 1.** Παθοφυσιολογικός μηχανισμός μυϊκής αδυναμίας. Η ακινητοποίηση του ασθενή οδηγεί σε μείωση της μυϊκής μάζας και επικράτηση του καταβολισμού των μυών. Καθώς αυξάνονται οι μέρες παραμονής στην ΜΕΘ προκαλείται βλάβη των μυϊκών κυττάρων και μυϊκή ατροφία, διαταραχές στην μετάδοση του ηλεκτρικού σήματος στις νευρομυϊκές συνάψεις με αποτέλεσμα περισσότερη μείωση της μυϊκής δύναμης, μάζας και τελικά μείωση της λειτουργικότητας του ασθενή.





## Κλινική Διάγνωση και κατηγοριοποίηση μυϊκής αδυναμίας

Για την κλινική διάγνωση της μυϊκής αδυναμίας απαιτείται ένας ποσοτικός προσδιορισμός της μυϊκής δύναμης και το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι ο εξεταζόμενος δύναται με δική του βούληση να πραγματοποιήσει μυϊκές συσπάσεις. Υπάρχει λοιπόν ένα μειονέκτημα στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ που αφορά την αδυναμία ή την καθυστέρηση εκτέλεσης μιας εντολής-κίνησης, ενώ είναι αδύνατο να εφαρμοστεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε καταστολή.

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για την μέτρηση της δύναμης της ενεργούς μυϊκής σύσπασης είναι η εξάβαθμη κλίμακα (0-5) Medical research Council (MRC) [51]. Η συστηματική ανάλυση της χρήσης της κλίμακας MRC για την αξιολόγηση και κατάταξη της μυϊκής δύναμης μεμονωμένων άκρων σε ασθενείς της ΜΕΘ έχει δείξει ότι δύναται η μέτρηση της μυϊκής δύναμης με υψηλή αξιοπιστία (σταθμισμένος συντελεστής  $K=0,23-0,64$ ) και υψηλή συμφωνία μεταξύ των εξεταστών (σταθμισμένος συντελεστής  $K=0,80-0,96$ ). Επιπλέον έχει φανεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο μέσος όρος των σκορ (MRC sum-score) που επιτυγχάνει ο εξεταζόμενος με επίσης πολύ καλή αξιοπιστία (συντελεστές ενδοταξικής συσχέτισης  $ICC=0,83-0,99$ ) [52]. Έχει βρεθεί ότι  $MRC\ sum\ score < 48$  συνεπάγεται σχετική μυϊκή αδυναμία ενώ όταν  $MRC\ sum\ score < 36$  συνεπάγεται σοβαρή μυϊκή αδυναμία.

Μία μελέτη αξιολόγησε την αξιοπιστία τις MRC αναφορικά με το sum-score σε 75 ασθενείς της ΜΕΘ ελέγχοντας την συμφωνία μεταξύ δύο ξεχωριστών εξετάσεων. Φάνηκε πολύ καλή αξιοπιστία (συντελεστές ενδοταξικής συσχέτισης  $ICC= 0,92-0,97$ ) μεταξύ των δύο εξεταστών. Ο συντελεστής K για τον προσδιορισμό της σχετικής μυϊκής αδυναμίας ( $MRC\ sum\ score < 48$ ) και της σοβαρής αδυναμίας ( $MRC\ sum\ score < 36$ ) ήταν  $0,68 \pm 0,09$ ,  $0,88 \pm 0,07$  και  $0,93 \pm 0,07$ .

**Πίνακας 3.** Βαθμονόμηση κλίμακας MRC

ΣΚΟΡ	Δύναμη μυός
0	Αδυναμία μυϊκής σύσπασης
1	Ψηλαφητή μυϊκή σύσπαση
2	Ορατή μυϊκή σύσπαση
3	Μυϊκή σύσπαση ικανή για κίνηση ενάντια μόνο στο βάρος του μέλους
4	Μυϊκή σύσπαση ικανή για κίνηση ενάντια σε μέτρια αντίσταση
5	Μυϊκή σύσπαση ικανή για κίνηση ενάντια σε υψηλή αντίσταση

Επιπλέον της MRC αξιόπιστη θεωρείται και η δυναμομέτρηση χειρός (HandGrip) για την μέτρηση της μυϊκής δύναμης [53]. Εκτός από την κλίμακα MRC και την HandGrip υπάρχουν και άλλοι τρόποι μέτρησης της μυϊκής δύναμης όπως η «Βαθμολογημένη φυσική λειτουργία στο τεστ εντατικής θεραπείας», η «Βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης στην ΜΕΘ» και το «Chelsea Critical Care Physical Assessment», τα οποία παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργικότητα των ασθενών, αλλά όχι ειδικά για την μυϊκή δύναμη και χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά [54-56].

**Πίνακας 4:** Τεχνικές διάγνωσης μυϊκής αδυναμίας

Τεχνική	Μέτρηση	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<b>MRC sum-score</b> <b>(διαβάθμιση 0-5)</b> <b>[52, 57-59]</b>	Αμφοτερόπλευρη εξέταση επιλεγμένων μυών ώμου, αγκώνα, καρπού, ισχίου, γόνατος, ποδοκνημικής MRC sum-score: <48/60=σχετική αδυναμία, <36/60=σοβαρή αδυναμία	Gold standard τεχνική, αξιόπιστη, έγκυρη, υψηλή συμφωνία μεταξύ εξεταστών, μη επεμβατική, εύκολη και πρακτική	Απαιτεί συγκεκριμένες θέσεις ασθενή με ελεύθερα άκρα, χαμηλή συσχέτιση με λειτουργικότητα, απαιτεί υψηλό επίπεδο συνεργασίας
<b>Δυναμομετρία</b> <b>χειρός HG</b> <b>[52, 57, 60, 61]</b>	Αδυναμία λαβής: Γυναίκες < 7kg, Άνδρες < 11 kg	Gold standard τεχνική, ποσοτική μέτρηση, μη επεμβατική, υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, υψηλή συμφωνία μεταξύ εξεταστών	Αβεβαιότητα συσχέτισης με γενικότερη σωματική δύναμη, συγκεκριμένο πλατώ μέγιστης μετρούμενης δύναμης

## Κλινική σημασία – Πρόγνωση

Η μυϊκή αδυναμία που αναπτύσσεται σε ασθενείς της ΜΕΘ οδηγεί σε μειωμένη μυϊκή μάζα και λειτουργικότητα ως αποτέλεσμα της μυοπάθειας και της πολυνευρομυοπάθειας, για την πρόκληση των οποίων η φλεγμονή αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου [62]. Επιπλέον σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζεται συχνά κατάθλιψη [63], αίσθημα ανησυχίας [64] καθώς και ψυχολογικές στρες [65]. Μάλιστα έχει φανεί ότι τα ποσοστά εμφάνισης των παραπάνω ψυχολογικών διαταραχών είναι υψηλότερα σε ασθενείς της ΜΕΘ που έχουν απώλεια μνήμης για το διάστημα που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ [66]. Κλινικά οι ασθενείς που παρουσιάζουν κατάθλιψη, ανησυχία και στρες έχουν χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης αναφορικά με την πειθαρχία στις οδηγίες παρακολούθησης με αποτέλεσμα να μειώνεται η δυνατότητα για κατάλληλη παρακολούθηση από τον θεράποντα γιατρό. Επιπλέον αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν γνωστικές διαταραχές που αφορούν την μνήμη, δυνατότητα για επεξεργασία πληροφοριών και ικανότητα εκτέλεσης εντολών και μάλιστα οι παραπάνω διαταραχές εμφανίζονται ακόμη και μετά από λίγες μέρες παραμονής στην ΜΕΘ [67]. Έχει φανεί ότι η παρατεταμένη βαθειά καταστολή ασθενών της ΜΕΘ, κυρίως με χορήγηση βενζοδιαζεπινών ίσως αυξάνει την πιθανότητα για ψυχολογικές επιπλοκές [68]. Αντίθετα ελαφρά νάρκωση και αποφυγή βενζοδιαζεπινών κατά την νοσηλεία στην ΜΕΘ σχετίζεται με καλύτερη ψυχολογική κατάσταση μετά την νοσηλεία στην ΜΕΘ [69]. Αναφορικά με την πρόγνωση, δεν υπάρχουν σαφή κριτήρια για να καθορίσουν τους επιζώντες που πρέπει να συμπεριληφθούν σε προγράμματα παρακολούθησης. Ασθενείς που εξέρχονται από την ΜΕΘ με καλύτερη γενική κατάσταση και μικρή διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ επίσης χρήζουν παρακολούθησης μετά τη νοσηλεία. Οι θεράποντες ενταντολόγοι σε συνεργασία με άλλους επαγγελματίες υγείας (π.χ. φαρμακοποιοί, φυσιοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, ψυχολόγοι) είναι οι κατάλληλοι να οργανώσουν το πλαίσιο παρακολούθησης των ασθενών μετά την νοσηλεία. Η καλύτερη πρόγνωση των ασθενών μετά την ΜΕΘ έγκειται στην καλή συνεργασία

του ιατρικού και του παραϊατρικού προσωπικού με τις κοινωνικές υπηρεσίες [70][46].

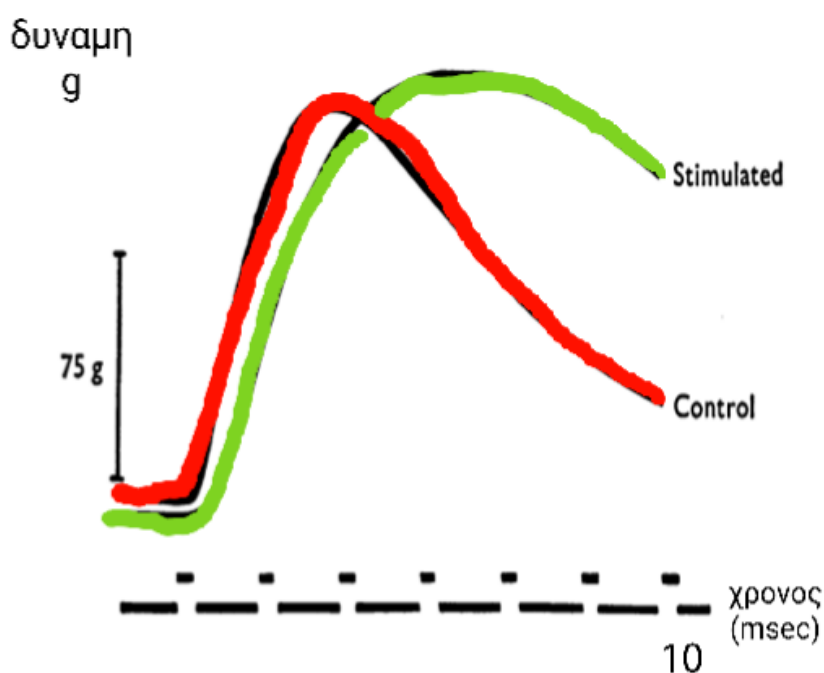
## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΗΝΜΕ ΣΤΗΝ ΜΥΪΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΠΡΟΚΛΗΘΕΙΣΑ ΜΕΘ

### Ιστορική αναδρομή

Ο πρώτος που διερεύνησε την ενεργοποίηση των μυϊκών ινών μέσω εφαρμογής ηλεκτρικού ρεύματος ήταν ο Luigi Galvani το 1761. Κατόπιν μεταξύ του δέκατου όγδοου και του εικοστού αιώνα πραγματοποιήθηκαν επιστημονικές μελέτες με σκοπό τη διερεύνηση του μηχανισμού με τον οποίο το ηλεκτρικό ρεύμα σχετίζεται με την ενεργοποίηση των μυών [71, 72]. Την δεκαετία του 1960 Ρώσοι ερευνητές δήλωσαν ότι εφάρμοσαν ηλεκτρική διέγερση σε αθλητές για την αύξηση της μυϊκής δύναμης. Ειδικότερα δημοσιεύθηκαν οι λεπτομέρειες ενός πρωτοκόλλου με το οποίο αναφέρθηκε ότι αύξησε έως και 40% τη δύναμη των μυών αθλητών [73]. Οι παράμετροι του προγράμματος εφαρμογής ηλεκτρικού ερεθισμού αφορούσαν κύκλους διέγερσης για 10 δευτερόλεπτα, στη συνέχεια 50 δευτερόλεπτα παύση με συνολική διάρκεια 10 λεπτά. Ωστόσο στην συγκεκριμένη δημοσίευση του Kots που μελετήθηκε και αργότερα από άλλες επιστημονικές ομάδες, δεν υπήρχαν δημοσιευμένες περαιτέρω λεπτομέρειες για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

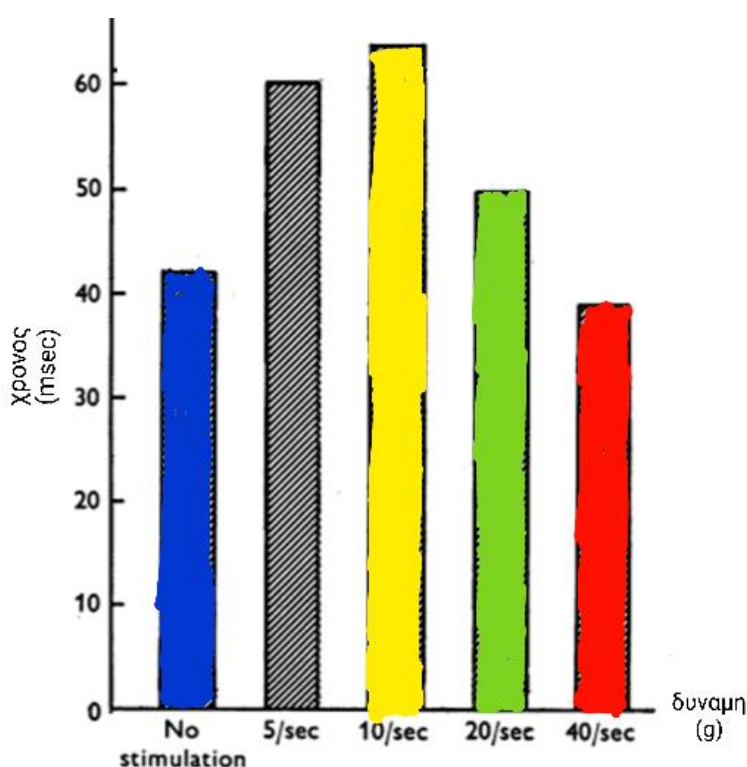
Το 1969 μελετήθηκε η επίδραση που μπορεί να έχει η συχνότητα του ηλεκτρικού ερεθίσματος στην ταχύτητα της σύσπασης του μυός. Οι Samons και Gerta [74] πραγματοποίησαν εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθίσματος για ένα χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων και παρατήρησαν αλλαγές στην ταχύτητα της σύσπασης των μυών. Συγκεκριμένα εφάρμοσαν ηλεκτρικό ρεύμα στο πρόσθιο κνημιαίο και στον μακρύ εκτείνοντα των δακτύλων κάτω άκρων (φυσιολογικά ανήκουν στους μυς με λευκές ίνες μυών που πραγματοποιούν γρήγορη σύσπαση) σε κουνέλια για έξι εβδομάδες με συχνότητα 10 Hertz. Παρατήρησαν κατόπιν ότι η εφαρμογή

ηλεκτρικού ερεθίσματος χαμηλής συχνότητας είχε ως αποτέλεσμα να επιβραδύνει την ταχύτητα της μυϊκής σύσπασης των παραπάνω μυών. Στο σχήμα 2 φαίνεται ότι μύς που διεγέρθηκαν με ρεύμα συχνότητας 10HZ για έξι εβδομάδες χρειάζονταν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να παραχθεί η μέγιστη δυνατή συστολή (πράσινη γραμμή) σε σχέση με αυτούς που δεν διεγέρθηκαν με ρεύμα και διατήρησαν την ικανότητά τους (εφόσον αποτελούνταν από λευκές ίνες) να παράγουν ταχύτερα την μέγιστη δυνατή συστολή και για αυτό η παραγόμενη δύναμη της συστολής ήταν πιο οξεία (μπλε γραμμή). Έτσι φάνηκε ότι η διέγερση με μικρή συχνότητα ενός φυσιολογικά ταχέως μυ με λευκές ίνες όπως ο μακρύς περνιαίος των δακτύλων του κουνελιού δύναται να αλλάξει την ταχύτητα παραγωγής δύναμης από τον μυ.



**Σχήμα 2.** Η παραγόμενη δύναμη ισομετρικών συσπάσεων πρόσθιου κνημιαίου κουνελιού 41 ημέρες μετά την εφαρμογή του ρεύματος συχνότητας 10 HZ (πράσινη γραμμή) και αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου (κόκκινη γραμμή) σε χρονικό διάστημα σύσπασης 10 msec.

Έδειξαν επίσης ότι σε μύες του πέλματος κουνελιού μόνο η ηλεκτρική διέγερση χαμηλών συχνοτήτων μπορούσε να επιβραδύνει την ταχύτητα της μυϊκής συστολής. Συγκεκριμένα κατέγραψαν τον χρόνο που χρειαζόνταν ώστε οι πελματικοί μύς να αναπτύξουν την μέγιστη δυνατή δύναμη. Φάνηκε ότι οι πελματικοί μύς που φυσιολογικά αποτελούνται από λευκές ίνες, όταν δεν διεγείρονταν (μπλε μπάρα) ή όταν διεγείρονταν με συχνότητα μεγαλύτερη από 10 HZ και συγκεκριμένα όταν διεγείρονταν με ρεύμα συχνότητας 20 και 40 HZ (πράσινη και κόκκινη μπάρα αντίστοιχα) ανέπτυσαν την μέγιστη παραγόμενη δύναμη ταχύτερα σε σχέση με αυτούς που διεγείρονταν με ρεύμα 10 HZ (κίτρινη γραμμή) το οποίο οδήγησε στην βραδύτερη ανάπτυξη της μέγιστης δύναμης από τους μύς. Έτσι άρχισε να φαίνεται μία σχέση ανάμεσα στην συχνότητα ερεθίσματος που δέχεται ο μύς και στην ταχύτητα της σύσπασής του.



**Σχήμα 3.** Η ταχύτητα παραγόμενης δύναμης πελματιαίου μυ (φυσιολογικά ταχύς μύς) χωρίς εφαρμογή ρεύματος (μπλε μπάρα), με διέγερση 10HZ (κίτρινη μπάρα), 20 HZ (πράσινη μπάρα) και 40 HZ (κόκκινη μπάρα).

Ακολούθησαν μελέτες σε ανθρώπους για την επίδραση της συχνότητας του ηλεκτρικού ερεθίσματος στην ταχύτητα της σύσπασης αλλά και στην δύναμη των μυών κυρίως των κάτω άκρων. Το 1987 πραγματοποιήθηκε μία μελέτη [75] για την σύγκριση της μέγιστης ισομετρικής δύναμης των μυών σε 36 υγιείς άντρες τους οποίους χώρισαν σε τρεις ομάδες. Στην μία ομάδα πραγματοποίησαν ένα πρωτόκολλο εφαρμογής ηλεκτρικού μυϊκού ερεθισμού με συχνότητα 50 HZ. Στην δεύτερη ομάδα η συχνότητα του ηλεκτρικού ερεθισμού ήταν 200 HZ και η τρίτη ομάδα λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου. Παρατήρησαν ότι μετά από τις 21 μέρες εφαρμογής του ηλεκτρικού ερεθισμού η ομάδα που ακολούθησε το πρωτόκολλο με την υψηλή συχνότητα είχε υψηλότερη δύναμη στην ισομετρική σύσπαση από την ομάδα χαμηλής συχνότητας όπως επίσης και ότι στις δύο ομάδες που ακολούθησαν ηλεκτρικό μυϊκό ερεθισμό αυξήθηκε η δύναμη ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν αυξήθηκε.

#### Παράμετροι εφαρμογής HNME

**Ένταση ρεύματος:** Η ένταση του ρεύματος (mA-A) είναι η ποσότητα της ενέργειας που ρέει στη μονάδα του χρόνου. Όσο υψηλότερη είναι, τόσο ισχυρότερη σύσπαση προκαλεί και υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την διάρκεια παλμού. Συγκεκριμένα όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση, τόσο μικρότερη πρέπει να είναι η διάρκεια παλμού. Υπάρχει γενική παραδοχή πως η ένταση του ρεύματος πρέπει να προκαλεί επαρκή σύσπαση σε σχέση με την εκούσια σύσπαση και πως η τάση της μυϊκής σύσπασης μέσω HNME μεγιστοποιείται όταν η ένταση είναι στο μέγιστο ανεκτό επίπεδο [76].

**Χρόνος ανόδου-καθόδου της έντασης του ρεύματος:** Ως χρόνος ανόδου ορίζεται ο χρόνος που θα χρειαστεί η ένταση του ρεύματος να αυξηθεί μέχρι το προκαθορισμένο ανώτατο όριο. Ως χρόνος καθόδου ορίζεται ο χρόνος που θα χρειαστεί η ένταση του ρεύματος να μειωθεί στο ελάχιστο. Η δυνατότητα ρύθμισης

του χρόνου ανόδου-καθόδου σχετίζεται με την ανοχή του ασθενή στην εφαρμογή του ΗΝΜΕ.

**Συχνότητα του ρεύματος:** Ορίζεται ως ο αριθμός των παλμών ανά δευτερόλεπτο (HZ). Επηρεάζει τη ποιότητα της μυϊκής σύσπασης και επηρεάζεται από το φαινόμενο της άθροισης των μυϊκών συσπάσεων. Με τιμές κάτω από 30 HZ προκαλεί μεμονωμένες μυϊκές συσπάσεις. Καθώς αυξάνεται η συχνότητα (περίπου έως 50 HZ) τα δυναμικά δράσης επικαλύπτουν τα διαστήματα μεταξύ των συσπάσεων και σε μεγαλύτερες τιμές κοντά στα 100 HZ [77] προκαλείται τετανική συστολή. Έτσι χαμηλές συχνότητες σχετίζονται με βελτίωση της αντοχής των μυών και υψηλότερες συχνότητες αφορούν την βελτίωση της μυϊκής δύναμης.

**Διάρκεια παλμού:** Είναι η διάρκεια κάθε ηλεκτρικού παλμού. Η αύξηση της διάρκειας του παλμού οδηγεί στην ενεργοποίηση περισσότερων κινητικών μονάδων με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η ισχύς που παράγεται από την μυϊκή σύσπαση [78]. Όταν ο ηλεκτρικός μυϊκός ερεθισμός αφορά μεγάλες μυϊκές ομάδες αντίστοιχα εφαρμόζονται και παλμοί μεγαλύτερης διάρκειας [79].

**Αναλογία εφαρμογής-παύσης (κύκλος on-off):** Ορίζεται ως η χρονική αναλογία της διάρκειας της εφαρμογής ηλεκτρικού ρεύματος σε σχέση με τη διάρκεια της παύσης πριν από την επόμενη εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος. Επηρεάζει την κόπωση των διεγερμένων μυών. Ο κύκλος on-off σε υγιείς μπορεί να είναι 1/1 για 30-60 min αλλά σε ασθενείς το 1/1 προκαλεί σύντομα κόπωση, έτσι χρησιμοποιείται συνήθως το 1/2 [80].



## Ο ΗΝΜΕ για την διατήρηση της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς της ΜΕΘ

Ο ΗΝΜΕ έχει βρεθεί ότι χρησιμοποιείται με ασφάλεια, περιορίζει την απώλεια μυϊκής μάζας σε ασθενείς ΜΕΘ [81] και αυξάνει τη μυϊκή δύναμη [82]. Φαίνεται ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη συνήθη αντιμετώπιση μόνο όπως η αλλαγή θέσεων στο κρεβάτι του ασθενή [83]. Βελτιώνει επίσης την τοπική κυκλοφορία του αίματος και αυξάνει την πρόσληψη οξυγόνου στο αίμα [84]. Το πλεονέκτημα του ΗΝΜΕ σε σύγκριση με άλλα μέσα για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης είναι ότι ο ΗΝΜΕ μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να ασκηθούν συνειδητά. Ωστόσο, λόγω της ετερογένειας των βαρέως πασχόντων ασθενών και επίσης των διαφορετικών παραμέτρων του ΗΝΜΕ που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα, οι βέλτιστες παράμετροι του ΗΝΜΕ για την πρόληψη της αδυναμίας των σκελετικών μυών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μένει να καθοριστούν.

Οι παράμετροι του ΗΝΜΕ διαφέρουν μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, λείπει λεπτομερής ανάλυση της επίδρασης διαφορετικών πρωτοκόλλων ΗΝΜΕ στη μυϊκή δύναμη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Δεδομένης της πιθανής χρήσης του ΗΝΜΕ μεταξύ ασθενών με περιορισμένη ικανότητα συμμετοχής σε εθελοντική μυϊκή εργασία, απαιτείται αξιολόγηση των στοιχείων για τις βέλτιστες παραμέτρους του ΗΝΜΕ.

Στους ασθενείς της ΜΕΘ αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την ικανότητα αξιολόγησης της μυϊκής δύναμης. Ένας παράγοντας που επηρεάζει την ικανότητα μέτρησης της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς ΜΕΘ είναι η αδυναμία τους να παραμείνουν συγκεντρωμένοι στις οδηγίες του αξιολογητή προκειμένου να μετρηθεί αξιόπιστα η μυϊκή δύναμη. Ειδικότερα, η κλίμακα MRC και η δυναμομετρία HG που χρησιμοποιήθηκαν ως επί το πλείστον στις μελέτες που αναλύθηκαν απαιτούν τη συνεργασία του ασθενούς και την ικανότητά του να επικοινωνεί και να εκτελεί εντολές. Ωστόσο, δεν είναι εύκολο για αυτούς τους

ασθενείς να παραμείνουν συγκεντρωμένοι και να έχουν νοητική διαύγεια κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι ότι από το σύνολο του δείγματος των ασθενών είναι δύσκολο να αξιολογηθεί η μυϊκή δύναμη σε όλους τους ασθενείς αφού είναι σύνηθες πολλοί από αυτούς να μην μπορούν να συμπεριληφθούν στην τελική μέτρηση που θα καθορίσει την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

### **Μεθοδολογική ποιότητα των έως τώρα ερευνών**

Πραγματοποιήθηκε μια διερεύνηση της ποιότητας των έως τώρα ερευνών αναφορικά με την επίδραση του ΗΝΜΕ στους μυς σε ασθενείς της ΜΕΘ καθώς και τα καθώς και των αποτελεσμάτων που παρήγαγαν. Από τα 853 αποτελέσματα που εμφανίστηκαν στην αναζήτηση με τις λέξεις κλειδιά, τελικά λήφθηκαν υπόψη 13 μελέτες.



**Σχήμα 4.** Διάγραμμα ροής μελετών που διερευνήθηκαν αναφορικά με την επίδραση του ΗΝΜΕ στη δύναμη των μυών ασθενών στην ΜΕΘ.

Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα PEDro. Αυτή η κλίμακα έχει χρησιμοποιηθεί στη μεθοδολογική αξιολόγηση παρόμοιων μελετών [85] και έχει δείξει καλή εγκυρότητα και αξιοπιστία [86]. Αποτελείται από 11 στοιχεία για την αξιολόγηση της επιστημονικής εγκυρότητας: τυφλοί αξιολογητές, παρακολούθηση, πρόθεση θεραπείας (ITT), ανάλυση μεταξύ ομάδος, μεταβλητότητα, κριτήρια επιλεξιμότητας, τυχαία κατανομή, κρυφή κατανομή, σύγκριση πριν την παρέμβαση, τυφλοί συμμετέχοντες, τυφλοί θεραπευτές. Χρησιμοποιήθηκαν δέκα από τα έντεκα στοιχεία (τα κριτήρια επιλεξιμότητας εξαιρέθηκαν επειδή επηρεάζουν την εξωτερική στατιστική εγκυρότητα). Καταρτίστηκε μια αυθαίρετη κλίμακα ποιότητας, με βάση τη βαθμολογία PEDro, με την υψηλή ποιότητα να είναι βαθμολογία μεγαλύτερη από 5, η μέτρια ποιότητα να είναι 4 ή 5 και η χαμηλή ποιότητα να είναι 3 ή χαμηλότερη [87].

Ο μέσος όρος  $\pm$  SD στην κλίμακα PEDro score των υπάρχουσων κλινικών ερευνών αναφορικά με την επίδραση του HNME στους μυς ασθενών στην ΜΕΘ είναι  $5.53 \pm 1.42$  με τα σκορ να κυμαίνονται μεταξύ 3 και 8. Η συχνότερη μεθοδολογική αδυναμία των μελετών είναι η απουσία τυφλών μελετητών και συμμετεχόντων (ωστόσο εικονικός HNME χρησιμοποιήθηκε σε μια μελέτη [88] που θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας τύπος τυφλού ασθενή και μελετητή). Η κατανομή των ασθενών σε διαφορετικές ομάδες δεν ήταν κρυφή σε επτά μελέτες [89-95].

Πέντε μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια της επαναξιολόγησης [88, 92, 94, 96, 97]. Έξι μελέτες χρησιμοποίησαν Intention To Treat analysis (ITT) [88, 89, 91, 93, 94, 98]. Από τις μελέτες που λήφθηκαν υπόψη, τέσσερις [82, 92, 94, 98] ανέφεραν θετική επίδραση του HNME στη δύναμη των μυών με μέσο όρο  $\pm$  SD στην κλίμακα PEDro  $5.25 \pm 2.21$ , ενώ σε εννέα μελέτες [88-91, 93, 95, 97, 99, 100] δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με μέσο όρο  $\pm$  SD στην κλίμακα PEDro  $5.66 \pm 1.50$ . Συνολικά 12 μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα MRC και μια [94] χρησιμοποίησε προκλητή μέγιστη δύναμη για την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης. Τρεις μελέτες [82, 88, 91] χρησιμοποίησαν επίσης και την δυναμομετρία χειρός για την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης.

**Πίνακας 2.** Μεθοδολογική ποιότητα μελετών βάσει βαθμολόγησης PEDro.

	Ρούτση et al. 2010	Karatzanos et al. 2012	Rodriguez et al. 2012	Abu-Khabber et al. 2013	Falavigna et al. 2014	Kho et al. 2015	Patsaki et al. 2017	Fossat et al. 2018	Leite et al. 2018	Koutsidou et al. 2018	Silva et al. 2019	Waldau et al. 2020	Segers et al. 2021
ΤΥΧΑΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΚΡΥΦΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΤΥΦΛΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
ΤΥΦΛΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΕΣ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ

ΤΥΦΛΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΕΣ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟ- ΓΗΣΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΑΝΑΛΥΣΗ INTENTION TO TREAT	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΣΗΜΕΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟ- ΤΗΤΑ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΚΟΡ	4/10	3/10	6/10	5/10	5/10	6/10	7/10	7/10	4/10	4/10	8/10	6/10	7/10

**Πίνακας 3:** Χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Μελέτη	N (HNME/OE)	Παρέμβαση	HNME/OE	Παράμετροι HNME	Μέτρηση δύναμης	Αποτελέσματα
<b>Routsi et al 2010</b>	24/28	Όχι εικονικός HNME/Ημερήσιος HNME και των δύο κάτω άκρων (έξω πλατύς, έσω πλατύς, μακρός περνιαίος) από τη 2η ημέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ έως το εξιτήριο		Διάρκεια: 55 λεπτά (5 λεπτά προθέρμανση, 5 λεπτά αποκατάσταση), συχνότητα: 45 HZ, διάρκεια παλμού: 400 msec., χρόνος ενεργοποίησης: 12 sec. (0,85 ανάπαυση, 0,85 δευτ. πτώση), διάλειμμα : 6 δευτ., ένταση: να μπορεί να προκαλέσει συσπάσεις	MRC (κάμψη καρπού, κάμψη αντιβραχίου, απαγωγή ώμου, ραχιαία κάμψη άκρου πόδα, έκταση γόνατος, κάμψη ισχίου) την ημέρα που οι ασθενείς μπορούσαν να συνεργαστούν	MRC: HNME= 58 (από 30 έως 60) έναντι OE= 52 (από 2 έως 60) (p= 0,04)
<b>Karatzanos E. et al. 2012</b>	24/28	Ημερήσιος HNME και στα δύο κάτω άκρα(μέσος πλατύς, μακρός περνιαίος)		Διάρκεια: 55 λεπτά (5 λεπτά προθέρμανση και 5 λεπτά αποκατάσταση), συχνότητας: 45 HZ, διάρκεια παλμού: 400 msec., χρόνος ενεργοποίησης: 12 sec., χρόνος απενεργοποίησης: 6 s.	MRC και στις 4 κατευθύνσεις (απαγωγή ώμου, κάμψη αντιβραχίου, κάμψη καρπού, κάμψη ισχίου)	MRC:: Άνω άκρα συνολικά: αριστερά: HNME= 14 vs OE= 13 (p= 0,016) και δεξιά: HNME= 14 vs OE= 13 (p= 0,17). Κάτω άκρα συνολικά: αριστερά: HNME= 14 vs OE= 12 (p= 0,02) και δεξιά: HNME= 15 vs OE= 13 (p= 0,02). HF.: Δεν παρατηρήθηκε διαφορά
<b>Rodriguez PO</b>	14/14 (μια πλευρά)	HNME στη μία πλευρά του		Διάρκεια: 30 λεπτά.	MRC την ημέρα της	Την ημέρα αφύπνισης:

<b>et al. 2012</b>	HNME και η άλλη πλευρά OE)	σώματος (βραχιόνιος δικέφαλος μυς, έσω πλατύς). Η άλλη πλευρά μετρήθηκε ως OE	συχνότητα: 100 HZ, πλάτος παλμού: 300 μsec., χρόνος ενεργοποίησης: 2 sec., χρόνος απενεργοποίησης: 4 sec., ένταση: 20 έως 200 V.	αφύπνιση, MRC τη 13η ημέρα	HNME= 6, OE= 5 (p= 0,009), τη 13η ημέρα: HNME= 7, OE= 6 (p= 0,009)
<b>Abu-Khaber et al. 2013</b>	40/40	Συνήθης θεραπεία/Ιδιο με το OE συν ημερήσιο HNME στον τετρακέφαλο και των δύο κάτω άκρων από τη 2η ημέρα ΜΕΘ	Διάρκεια: 60 λεπτά (5 λεπτά προθέρμανση, 5 λεπτά ανάκτηση), συχνότητα: 50 HZ, διάρκεια παλμού: 200 μsec., χρόνος ενεργοποίησης: 15 sec. (1 s.χρόνος ανόδου, 1 s.χρόνος καθόδου), ένταση: Ικανότητα να προκαλέσει μυϊκές συσπάσεις (κυρίως 100-150 mA)	MRC (κάμψη καρπού, κάμψη αντιβραχίου, απαγωγή ώμου και ραχιαία κάμψη αστραγάλου, επέκταση γόνατος, κάμψη ισχίου) καθημερινά από την ημέρα που οι ασθενείς μπορούσαν να συνεργαστούν	MRC: Την ημέρα 28: HNME= 20,60 ± 5,68 VS OE= 21 ± 9,76 (p= 0,091), σημαντικά καλύτερη βαθμολογία στο HNNME από την ημέρα 4 έως την ημέρα 21
<b>Falavigna et al. 2014</b>	11/11 (μια πλευρά IG και η άλλη πλευρά CG)	Παθητική κινητοποίηση των αρθρώσεων σε όλα τα εύρη κίνησης και στα δύο άκρα/Ιδιο με το CG συν HNME σε ένα πλευρό (τετρακέφαλος, πρόσθιος	Διάρκεια: 20 λεπτά, συχνότητα: 50 HZ, διάρκεια παλμού: 400 μs, χρόνος ενεργοποίησης: 9 (2 δευτ. άνοδος, 5 δευτ.	MRC κατά την πρώτη αφύπνιση (όταν ο ασθενής έλαβε τον βαθμό 4 στην Κλίμακα Βαθμολογίας της	Άκρο ελέγχου: από 11,9 έως 12,8 (p= 0,18), άκρο παρέμβασης: από 12 έως 12,6 (p= 0,18)



		κνημιαίος)	συστολή, 2 δευτ. πτώσης) δευτ., χρόνος απενεργοποίησης: 9 δευτ.	Οξφόρδης)	
<b>Kho ME et al. 2015</b>	12/17	Συνήθης φροντίδα (προοδευτική κινητικότητα στο κρεβάτι, ορθοστασία, μεταφορά στην καρέκλα, περιπατήμα), ψευδής HNME (0 mA) / Ως CG συν ημερήσια HNME (σε κυαδρικέφαλο, πρόσθιο κνημιαίο, γαστροκνήμιο)	Διάρκεια: 60 λεπτά (είτε ένα των 60 λεπτών είτε δύο των 30 λεπτών), χρόνος ανύψωσης ράμπας: 2 δευτ., χρόνος πτώσης ράμπας: <1 δευτ., συχνότητα: 50 HZ	MRC: δυναμομετρία HG σε αφύπνιση στη ΜΕΘ, εξιτήριο στη ΜΕΘ, εξιτήριο από νοσοκομείο.	Ο HNME δεν βελτίωσε σημαντικά τη δύναμη των ποδιών. Συνολικό MRC: IG= 53, CG= 50 (p= 0,141), δυναμομετρία τετρακεφάλου: IG= 36,CG= 31(p= 0,473),HG: IG= 12,7,CG= 12,7 (p= 0,998) . Σημαντικά μεγαλύτερη μέση (SD) αύξηση του IG στη δύναμη των κάτω άκρων από την αφύπνιση έως την έξοδο στη ΜΕΘ (p= 0,047) και από την αφύπνιση έως την έξοδο από το νοσοκομείο (p= 0,019)
<b>Patsaki I et al.2017</b>	63/65	Ψευδής HNME, παθητική κινητοποίηση 5 ημέρες/εβδομάδα, καθιστή θέση στην άκρη του κρεβατιού/ίδιο με CG συν 7 ημέρες/εβδομάδα HNME (στο ορθό μηριαίο, μακρό περοναίο και των δύο κάτω άκρων), ενεργητική	Διάρκεια: 55 min, συχνότητα: 45 HZ, διάρκεια παλμού: 400 msec., χρόνος της ενεργοποίησης: 12 sec. (0,85 δ. άνοδος, 0,85 δ. πτώση), ανάπαυση: 6 δευτ. ένταση: 27 έως	MRC και HG στο εξιτήριο της ΜΕΘ ακολουθούμενες από εβδομαδιαίες μετρήσεις μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο	MRC στο εξιτήριο ΜΕΘ: IG= 50 ± 13, CG= 51 ± 10 (p= 0,5),MRC κατά την έξοδο από το νοσοκομείο: IG= 57 ± 7,CG= 57 ± 5 (p= 0,8), HG σε Εξιτήριο ΜΕΘ: IG= 14 ± 11, CG= 14±11 (p= 0,99), HG κατά την έξοδο από το

		κινητοποίηση	38 mA.		νοσοκομείο: IG= 14 ± 13, CG= 16 ± 11 (p= 0,46). Η σχετική βελτίωση στο MRC σε σύγκριση με την τιμή του MRC κατά την έξοδο στη ΜΕΘ (ΔMRC%) έτεινε να είναι υψηλότερη 1 και 2 εβδομάδες μετά την έξοδο στη ΜΕΘ
<b>Fossat et al. 2018</b>	120/125	Φυσικοθεραπεία (από 10 ασκήσεις παθητικού εύρους κίνησης έως ασκήσεις ενεργών μυών, μεταφορά σε καθιστή θέση, ορθοστασία, περπάτημα) κάθε εβδομάδα από την τυχαιοποίηση έως την έξοδο στη ΜΕΘ. / ως ΟΕ συν 15 λεπτά ποδηλασία ποδιών, 50 λεπτά. ΗΝΜΕ στον τετρακέφαλο	Διάρκεια: 55 λεπτά (5 λεπτά προθέρμανση, 5 λεπτά αποκατάσταση), συχνότητα: 45 HZ, διάρκεια παλμού: 400 μsec., χρόνος της ενεργοποίησης: 12 δευτ. (0,85 ανάπαυση, 0,85 δευτ. πτώση), χρόνος off:6 sec., ένταση: Ικανότητα να προκαλέσει συσπάσεις	MRC την ημέρα του εξιτηρίου της ΜΕΘ.	MRC: IG= 48 (29 έως 58) VS CG= 51 (37 έως 58) (p= 0,28)

ΟΕ: Ομάδα ελέγχου, ΗΝΜΕ: Ηλεκτρο-Νευρο-Μυϊκός Ερεθισμός, CG: Control Group (Ομάδα Ελέγχου), HF: Υψηλή συχνότητα, MF: Μέτρια Συχνότητα, IG: Intervention Group (Ομάδα Παρέμβασης)

## Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες

Λήφθηκαν υπόψη μόνο μελέτες που σχετίζονται με την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης των ασθενών με μυϊκή αδυναμία στην ΜΕΘ. Συνολικά 885 ασθενείς συμμετείχαν στις μελέτες που ελέγχθηκαν από τους οποίους οι 416 συμμετείχαν σε πρωτόκολλο εφαρμογής ΗΝΝΜΕ (43 ήταν ταυτόχρονα ομάδα ελέγχου στο ένα ημιμόριο του σώματος και ομάδα παρέμβασης ΗΝΜΕ στο άλλο ημιμόριο του σώματος). Οι υπόλοιποι 440 συμμετείχαν σε εφαρμογή ΗΝΜΕ και 29 συμμετείχαν σε ομάδα εικονικής παρέμβασης. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ ήταν η σήψη. Σε μια μελέτη [94] με 33 ασθενείς η διάγνωση ήταν κρανιοεγκεφαλική κάκωση για όλους τους ασθενείς. Σε μια άλλη μελέτη με 80 ασθενείς [95] η διάγνωση ήταν για όλους αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε όλες τις άλλες μελέτες υπήρχε ποικιλία διαγνώσεων κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ όπως χειρουργική επέμβαση, καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε 7 μελέτες [82, 88, 91, 92, 98-100] η σοβαρότητα της νόσου κατηγοριοποιήθηκε βάσει της Sequential Organ Failure Assessment SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), σε 4 [82, 88, 94, 98] μέσω SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II), σε 5 μέσω του Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [88, 94, 95, 99, 100], (APACHE II) και σε 5 άλλες μέσω APACHE III [82, 90, 91, 97, 98].

## Παρέμβαση ΗΝΜΕ στις μελέτες

Τα χαρακτηριστικά του ΗΝΜΕ που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες φαίνονται στον πίνακα 4. Οι ασθενείς της παρέμβασης ακολούθησαν τη συνήθη αντιμετώπιση με φυσικοθεραπεία για πρόωρη κινητοποίηση, μεταφορά από το κρεβάτι σε καθιστή θέση, ορθοστάτηση και βάδιση ανάλογα με την κατάσταση του κάθε ασθενή. Επίσης γίνονταν αναπνευστική φυσικοθεραπεία. Σε δυο μελέτες [82, 92] δεν υπήρχαν δεδομένα για την θεραπεία που ακολουθούσε η ομάδα ελέγχου. Οι μισοί στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ στην ομάδα παρέμβασης ήταν οι εξής:

Τετρακέφαλοι μηριαίοι [82, 88-92, 94, 95, 97-100], μακρείς περνιαίοι [82, 88, 98], δικέφαλοι βραχιόνιοι [92], πρόσθιοι κνημιαίοι [91, 94, 97], γαστροκνημίοι [91], τρικέφαλοι και ισχιοκνημιαίοι [94]. Σε μια μελέτη [93] αναφέρεται ότι ο ΗΝΜΕ εφαρμόστηκε στα κάτω άκρα αλλά χωρίς να διευκρινίζεται η μυϊκή ομάδα εφαρμογής. Η διάρκεια εφαρμογής ΗΝΜΕ ανά συνεδρία είχε εύρος από 20 [97] έως 60 [90] λεπτά. Η ένταση του ΗΝΜΕ ξεκινούσε σε μέγεθος ώστε να προκαλεί ορατή μυϊκή σύσπαση βάσει και της ανοχής του ασθενή . Σε μια μελέτη η μέγιστη ένταση ήταν 120 mA [90]. Σε δυο μελέτες [93, 94] η ένταση δεν ξεπέρασε τα 67 και 60 mA αντίστοιχα. Η συχνότητα του ρεύματος είχε εύρος από 45 έως 100 HZ. Σε 5 μελέτες [82, 88, 89, 96, 98] η συχνότητα ήταν 45 HZ, σε μια μελέτη [93] ήταν 40 HZ και σε άλλες 5 μελέτες [91, 95, 97, 99, 100] ήταν 50 HZ. Σε δυο μελέτες [92, 94] η συχνότητα που χρησιμοποιήθηκε ήταν 100 HZ. Η διάρκεια παλμού είχε εύρος από 200 σε 500 msec. Στις περισσότερες μελέτες [82, 88, 89, 94, 97, 98] η διάρκεια παλμού ήταν 400 msec. Σε δυο μελέτες δεν υπήρχαν στοιχεία για την διάρκεια παλμού [91, 100]. Σε 6 μελέτες [88, 89, 95, 97, 98, 100] ο χρόνος λειτουργίας – παύσης και ο χρόνος ανόδου και καθόδου αναφέρονταν. Λεπτομέρειες αναφέρονται στον πίνακα 3. Η μορφή κυματομορφής του ΗΝΜΕ που χρησιμοποιήθηκε ήταν ασύμμετρη [91] και συμμετρική [99]. Το ποσοστό πραγματοποίησης των συνεδριών βάσει πρωτοκόλλου αναφέρονταν σε 6 μελέτες [82, 88, 91, 92, 94, 96], ήταν από 63 έως 97% και ο μέσος όρος ήταν 83,4% που θεωρείται υψηλός. Πληροφορίες για επιπλοκές που σχετίζονται με την εφαρμογή του ΗΝΜΕ υπήρχαν για 6 μελέτες [88, 89, 92, 94, 95, 97]. Γενικά, δεν υπήρξαν σοβαρές επιπλοκές. Σε μια μελέτη [88] αναφέρθηκε μόνο δυσανεξία του ασθενή στην αίσθηση του ρεύματος (11 από τους 63 ασθενείς). Σε μια άλλη μελέτη [95] 6 ασθενείς (15% των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ) είχαν αίσθηση τιμπήματος στο δέρμα στα σημεία που εφαρμόστηκαν τα ηλεκτρόδια τα οποία όμως βάσει των ερευνητών της μελέτης δεν ήταν έντονα. Σε μια μελέτη [89] αναφέρθηκαν δυο περιστατικά που σχετίζονταν με την εφαρμογή του ΗΝΜΕ (1 διασωλήνωση και 1 δερματική αλλεργία στα σημεία των ηλεκτροδίων).

## Η επίδραση του HNME βάσει των μελετών

Η επίδραση του HNME στους ασθενείς της ΜΕΘ μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι προκαλεί επιπτώσεις στο ανθρώπινο σώμα όπως η άσκηση. Οι ασθενείς ΜΕΘ υποφέρουν από απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης από τη 2η ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ, η οποία είναι ακόμη μεγαλύτερη σε ασθενείς ΜΕΘ σε μηχανικό αερισμό [101]. Είναι γενικά γνωστό ότι η άσκηση αυξάνει τη μυϊκή δύναμη και έχει αντιφλεγμονώδη δράση [102]. Φαίνεται επίσης ότι η άσκηση επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα ενεργοποιώντας μηχανισμούς που προάγουν έναν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο [103]. Η κ. Ρούτση και οι συνεργάτες της [98] χρησιμοποίησαν HNME από τη 2η ημέρα της ΜΕΘ και βρήκε υψηλότερη βαθμολογία MRC σε ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ο HNME σε σύγκριση με ασθενείς της ΟΕ ( $p = 0,04$ ). Επιπλέον σε αυτή τη μελέτη η περίοδος απογαλακτισμού ήταν στατιστικά μικρότερη στους ασθενείς HNME από ότι στους ασθενείς ΟΕ ( $p = 0,003$ ). Ο κ. Καρατζάνος και οι συνεργάτες πραγματοποίησαν μια post-hoc ανάλυση στη μελέτη της κ. Ρούτση και διαπίστωσαν ότι ο HNME είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη βαθμολογία MRC στους καμπτήρες του καρπού ενώ ο HNME εφαρμόστηκε στα κάτω άκρα [82]. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι ο HNME μπορεί επίσης να έχει συστημική επίδραση. Ο κ. Rodriguez και οι συνεργάτες του [92] χρησιμοποίησαν τον HNME στη μία πλευρά του σώματος κάθε ασθενούς (δικέφαλος βραχιόνιος και έσω πλατύς τρικεφάλου) και βρήκαν υψηλότερο σκορ MRC στην πλευρά HNME την ημέρα της αφύπνισης ( $p = 0,091$ ). Το παραπάνω εύρημα εγείρει ερωτήματα σχετικά με τον μηχανισμό συστηματικής επίδρασης του HNME αφού αντίθετα με τα ευρήματα της ομάδας του κ. Καρατζάνου, ο HNME δεν επηρέασε τη δύναμη των μυών πέραν αυτών στους οποίους εφαρμόστηκε.

Ο κ. Στεφάνου και οι συνεργάτες του [104] ερεύνησαν την επίδραση του HNME στο ενδοθήλιο αξιολογώντας τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και διαπίστωσε ότι αυτά αυξήθηκαν αμέσως μετά την εφαρμογή του HNME. Οι Silva και συνεργάτες βρήκαν την πιο στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ HNME έναντι ΟΕ

(μεγαλύτερη αύξηση σε ασθενείς HNME κατά 2,34 kg/f με  $p < 0,0001$ ) χρησιμοποιώντας την τιμή μέγιστης δύναμης για τη μέτρηση της μυϊκής δύναμης με βάση προηγούμενη μελέτη του Segers [105], η χρησιμότητα του οποίου θα μπορούσε να διερευνηθεί περαιτέρω στο μέλλον ως ένας αξιόπιστος τρόπος μέτρησης της μυϊκής δύναμης σε αυτούς τους ασθενείς.

**Πίνακας 4:** Χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

Μελέτη	Μέγεθος δείγματος <sup>b</sup> (% άνδρες)	Ηλικία (έτη) <sup>c</sup>	Διάγνωση	Σοβαρότητα νόσου			
				SAPS II	SOFA	APACHE II	APACHE III
<b>Routsi et al. 2010</b>	CG: 28 (79%) IG: 24 (79%)	CG: 59 (21) IG: 55 (20)	Σήψη/σηπτικό σοκ, τραύμα, μετεγχειρητικός ασθενής, ΚΕΚ, αναπνευστική ανεπάρκεια, άλλο	CG: 58 (14) IG: 55 (11)	CG: 8 (3) IG: 8 (3)		CG: 19 (5) IG: 16 (4)
<b>Karatzanos et al. 2012</b>	CG: 28 (79%) IG: 24 (79%)	CG: 59 (21) IG: 55 (20)	Σήψη, τραύμα, ΚΕΚ, μετεγχειρητικός ασθενής, αναπνευστική ανεπάρκεια	CG: 58 (14) IG: 55 (11)	CG: 8 (3) IG: 8 (3)		CG: 19 (5) IG: 16 (4)
<b>Rodriguez PO et al. 2012<sup>a</sup></b>	CG/IG: 14 (50%)	CG/IG: 72 (63-80)	Σήψη και ανεπάρκεια τουλάχιστον ενός οργάνου εκτός των πνευμόνων		CG/IG: 10 (9-12)		CG/IG: 20 (18-27)
<b>Abu-Khaber et al. 2013</b>	CG: 40 (67,5%) IG: 40 (60%)	CG: 57,57 (6,80) IG: 59,07 (5,32)	Αναπνευστική ανεπάρκεια (κατηγορίας I έως IV)			CG: 26,1 (5,3) IG: 24,5 (6,8)	
<b>Falavigna et al. 2014<sup>a</sup></b>	CG/IG: 11	CG/IG: 34 (17,3)	Εκλαμψία, αιμορραγικός Δάγκειος πυρετός, σύνδρομο HELLP, ουραιμικό σύνδρομο, επιληψία, διαβητική κετοξέωση, σήψη				CG/IG: 15,7 (4,5)
<b>KhoME et al. 2015</b>	CG: 18 (50%)	CG: 56 (18)	Σήψη, αναπνευστική ανεπάρκεια, γαστρεντερικές διαταραχές, άλλο		CG: 5,6 (1,6)		CG: 25 (6)

	Sh: 16 (46%)	IG: 54 (16)			IG: 6,2 (4,7)		IG: 25 (8)
<b>Patsaki I et al. 2017</b>	CG: 65 (60%) IG: 63 (70%)	CG: 53 (16) IG: 53 (15)	Καρδιαγγειακό νόσημα, αναπνευστικό νόσημα, γαστρεντερικές διαταραχές, νευρολογικό νόσημα, σήψη, τραύμα, μεταβολικές διαταραχές	CG: 55 (19) IG: 56 (18)	CG: 8 (4) IG: 8 (3)	CG: 17 (9) IG: 14 (9)	
<b>Leite MA et al. 2018</b>	CG: 26 (76,9%) IG: 2 (75%)	CG: 42,4 (12,74) IG: 48,8 (19,69)	ΚΕΚ, τραύμα, μετεγχειρητικός ασθενής			CG: 18,9 (1,93) IG: 18,7 (4,01)	
<b>Koutsoumpa et al. 2018</b>	CG: 42 (81%) IG: 38 (81%)	CG: 66 (13,1) IG: 64 (12,4)	Προεγχειρητικός ασθενής, νευροχειρουργικός ασθενής, σοκ, πνευμονία, ΧΑΠ, Α.Υ, σθμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης		CG: 7 (4,1) IG: 8 (4,2)	CG: 21 (7,9) IG: 17 (7,6)	
<b>Silva PE et al. 2019</b>	CG: 30 (87%) IG: 30 (26%)	CG: 33 (29-37) IG: 30 (27-33)	ΚΕΚ	CG: 40 (32- 47) IG: 40 (30-48)	CG: 6 (4-9) IG: 5 (5-8)	CG: 11 (9-14) IG: 11 (8-13)	
<b>Segers J et al. 2021 <sup>a</sup></b>	CG/IG: 18 (39%)	CG/IG: 56 (18)	Χειρουργείο κοιλιάς,πυέλου, θώρακος, καρδιακός ασθενής, γαστρεντερικές ή και ηπατικές διαταραχές, αναπνευστική ανεπάρκεια, μεταμόσχευση				CG/IG: 23 (9)



a: Αντίθετη πλευρά ως ομάδα ελέγχου, Sh: εικονική εφαρμογή HNME, b: Μόνο ασθενείς που συμμετείχαν σε μετρήσεις μυϊκής δύναμης, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, IG: Ομάδα εφαρμογής HNME, CG: Ομάδα ελέγχου, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, c: Παρουσίαση δεδομένων σε μέσους όρους ( $\pm$  Τυπική Απόκλιση) ή μέσες τιμές, ΚΕΚ: Κρανιο-Εγκεφαλική Κάκωση, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Α.Υ: Αρτηριακή Υπέρταση

## Συμπερασματικά από τα έως τώρα δεδομένα

Από την μελέτη των έως τώρα δεδομένων φάνηκε ότι ο συνδυασμός HNME και πρώιμης κινητοποίησης έχει καλύτερα αποτελέσματα στην αύξηση της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς της ΜΕΘ από ότι η πρώιμη κινητοποίηση μόνο με μέτριας ισχύος δεδομένα βάσει της κλίμακας PEDro. Η απουσία τυφλών μελετητών και συμμετεχόντων ήταν η κύρια μεθοδολογική αδυναμία στις περισσότερες μελέτες. Ένα άλλο μεθοδολογικό ζήτημα ήταν το μέγεθος του δείγματος. Συγκεκριμένα σε 9 από τις 13 μελέτες ο μέσος όρος του αριθμού των ασθενών που συμμετείχαν στην ομάδα εφαρμογής HNME ήταν  $41.8 \pm 32.7$  και των ασθενών που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου ήταν  $45.2 \pm 33$ . Σημειώνεται επίσης ότι σε 8 από τις 9 μελέτες το δείγμα ήταν μικρότερο από 66 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και κάτω από 64 ασθενείς στην ομάδα εφαρμογής HNME. Σε μια μελέτη το μέγεθος του δείγματος ήταν 120 ασθενείς στην ομάδα εφαρμογής HNME και 125 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Έτσι στην πραγματικότητα το μέγεθος του δείγματος των μελετών είναι ακόμη μικρότερο από  $41.8 \pm 32.7$  για την ομάδα παρέμβασης και  $45.2 \pm 33$  για την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα εφόσον στον υπολογισμό του μέσου όρου λήφθηκε υπόψη και η μελέτη με τους 120 και τους 125 ασθενείς σε ομάδα εφαρμογής HNME και ελέγχου αντίστοιχα. Στις υπόλοιπες 4 μελέτες ο ίδιος ασθενείς συμμετείχε με το ένα ημιμόριο ως ομάδα παρέμβασης και με το άλλο ημιμόριο ως ομάδα ελέγχου. Σε αυτές τις μελέτες ο μέσος όρος του δείγματος ήταν  $20.75 \pm 13.1$ . Η αδυναμία να συγκεντρωθεί ένα επαρκές δείγμα ασθενών της ΜΕΘ είναι χαρακτηριστικό αυτών των μελετών εφόσον συχνά οι ασθενείς καταλήγουν κατά τη διάρκεια της μελέτης, χρήζουν να νοσηλευθούν πάλι στην ΜΕΘ πριν καταφέρουν να εξέλθουν από το νοσοκομείο και πολλές φορές η κατάσταση τους δεν επιτρέπει την παρέμβαση ή την αξιολόγηση της δύναμης. Στις μελέτες [82, 92, 94, 98] που φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ο HNME, η διάγνωση των ασθενών ήταν κυρίως σήψη, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αναπνευστική ανεπάρκεια δείχνοντας πως ίσως ο HNME έχει καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ από τις παραπάνω

αιτιολογίες. Επιπλέον η συχνότητα που χρησιμοποιήθηκε σε αυτές τις μελέτες ήταν μεταξύ 45 με 100 HZ και η διάρκεια συνεδρίας 25 με 55 λεπτά.

Τα παραπάνω ευρήματα [82, 92, 94, 98] δείχνουν ότι ο ΗΝΜΕ θα μπορούσε να βοηθήσει στη θεραπεία ή την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, βελτιώνοντας τους παράγοντες που σχετίζονται με τη διάρκεια της νοσηλείας, τη θνησιμότητα και την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα και απαιτείται περαιτέρω μελέτη της επίδρασης της ηλεκτρικής διέγερσης σε ασθενείς ΜΕΘ.

Στους ασθενείς της ΜΕΘ αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την ικανότητα αξιολόγησης της μυϊκής δύναμης. Ένας παράγοντας που επηρεάζει την ικανότητα μέτρησης της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς ΜΕΘ είναι η αδυναμία τους να παραμείνουν συγκεντρωμένοι στις οδηγίες του αξιολογητή προκειμένου να μετρηθεί αξιόπιστα η μυϊκή δύναμη. Ειδικότερα, η κλίμακα MRC και η δυναμομετρία HG που χρησιμοποιήθηκαν ως επί το πλείστον στις μελέτες που αναλύθηκαν απαιτούν τη συνεργασία του ασθενούς και αν και την ικανότητά του να επικοινωνεί και να εκτελεί εντολές. Ωστόσο, δεν είναι εύκολο για αυτούς τους ασθενείς να παραμείνουν συγκεντρωμένοι και να έχουν νοητική διαύγεια κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι ότι από το σύνολο του δείγματος των ασθενών είναι δύσκολο να αξιολογηθεί η μυϊκή δύναμη σε όλους τους ασθενείς αφού είναι σύνηθες ότι πολλοί από αυτούς δεν μπορούν να συμπεριληφθούν στην τελική μέτρηση που θα καθορίσει την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

Από κλινική άποψη, η μυϊκή αδυναμία εμφανίζεται από τις πρώτες ημέρες της ΜΕΘ και σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή μάζα, αυξημένο χρόνο απογαλακτισμού και αυξημένη νοσηλεία. Ο ΗΝΜΕ έχει πλεονεκτήματα έναντι άλλων μέσων κινητοποίησης για αυτούς τους ασθενείς. Συγκεκριμένα, μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια από τις πρώτες ημέρες νοσηλείας, δεν απαιτεί τη συνειδητή συμμετοχή του ασθενούς και δεν απαιτεί εξοπλισμό υψηλού κόστους. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για την πλήρη διερεύνηση των επιδράσεων του ΗΝΜΕ στη μυϊκή δύναμη σε ασθενείς της ΜΕΘ με τη βέλτιστη διαχείριση.

## Ο ΗΝΜΕ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Τα τελευταία χρόνια έχουν εφαρμοστεί και πρωτόκολλα ΗΝΜΕ και σε άλλες κατηγορίες ασθενών όπως ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) [106] [107], ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) [108] αλλά και σε ασθενείς της ΜΕΘ με μυϊκή αδυναμία [109] με θετική επίδραση. Στην κατηγορία των ασθενών με μυϊκή αδυναμία φαίνεται να εφαρμόζεται χωρίς κίνδυνο για τους ασθενείς [110], μειώνει τον χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ [111] καθώς και τον χρόνο απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα [112]. Συνδράμει στη πρόληψη της μυϊκής ατροφίας [110], στη βελτίωση της μυϊκής δύναμης [113] και δείχνει να έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη συνήθη αντιμετώπιση όπως η αλλαγή θέσεων στο κρεβάτι [109]. Τα χαρακτηριστικά στα διάφορα πρωτόκολλα που έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς της ΜΕΘ με μυϊκή αδυναμία ποικίλλουν. Υπάρχουν λίγες μελέτες εφαρμογής ΗΝΜΕ σε ασθενείς με μυϊκή αδυναμία [114], με ΧΚΑ αλλά και με ΧΑΠ [107] που έχουν συγκρίνει διαφορετικά πρωτόκολλα.

### **Τα πρωτόκολλα ΗΝΜΕ που έχουν εφαρμοστεί έως σήμερα σε ασθενείς με ΧΚΑ και η επίδρασή τους.**

Σε ασθενείς με ΧΚΑ βρέθηκαν 8 μελέτες όπου εφαρμόστηκε πρωτόκολλο εφαρμογής ΗΝΜΕ. Η συχνότητα που χρησιμοποιήθηκε ήταν χαμηλή έως 50 HZ σε 7 μελέτες με διακυμάνσεις από 10 έως 50 HZ και μόλις σε μια ήταν υψηλή με 80 HZ. Προκύπτει πως υπάρχει γενική παραδοχή να εφαρμόζεται χαμηλή συχνότητα σε ασθενείς με ΧΚΑ χωρίς όμως να είναι συγκεκριμένη η τιμή της συχνότητας. Η διάρκεια εφαρμογής εμφάνισε μεγάλη ποικιλομορφία από 20 έως 240 min. Σε 4 μελέτες ήταν έως 30 min. και στις υπόλοιπες 4 πάνω από 30 min. Φαίνεται πως η ποικιλομορφία στην διάρκεια εφαρμογής είναι μεγάλη χωρίς να διαφαίνεται κάποια γενική παραδοχή. Η αναλογία εφαρμογής και παύσης όπως και στα πρωτόκολλα των άλλων ομάδων εμφανίζει ποικιλομορφία τόσο στη χρονική διάρκεια κάθε διαστήματος όσο και στη ποσοστιαία αναλογία μεταξύ τους. Συγκεκριμένα σε τρεις μελέτες ο χρόνος εφαρμογής είναι μικρότερος από τον χρόνο της παύσης, σε μια μελέτη ο χρόνος εφαρμογής ήταν μεγαλύτερος από τον χρόνο της παύσης ενώ σε τέσσερις μελέτες οι χρόνοι των δυο διαστημάτων ήταν όμοιοι. Έτσι σε πρωτόκολλα

εφαρμογής ΗΝΜΕ σε ασθενείς με ΧΚΑ δεν υπάρχει κάποια γενική παραδοχή σε σχέση με την αναλογία εφαρμογής και παύσης. Η διάρκεια παλμού εμφάνισε ποικιλομορφία με δύο μελέτες να αφορούν διάρκεια παλμού έως 400 msec., τρεις μελέτες πάνω από 400 msec. ενώ σε τρεις μελέτες η διάρκεια παλμού δεν αναφέρεται. Φαίνεται από τα διαθέσιμα στοιχεία πως η διάρκεια παλμού διαφέρει με αρκετά μεγάλες διακυμάνσεις στα διάφορα πρωτόκολλα ΗΝΜΕ σε ασθενείς με ΧΚΑ. Ο χρόνος ανόδου και καθόδου δεν αναφέρεται σε καμία μελέτη και έτσι δεν δύναται η εξαγωγή συμπερασμάτων. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά των διαφόρων πρωτοκόλλων ΗΝΜΕ σε ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

**Πίνακας 5.** Τα τεχνικά χαρακτηριστικά των διαφόρων πρωτοκόλλων ΗΝΜΕ σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Μελέτη/ Χρονολογία/Μέγεθος δείγματος	Συχνότητα (HZ)	Διάρκεια εφαρμογής (min.)	Εφαρμογή- παύση (sec.)	Χρόνος ανόδου- χρόνος καθόδου (sec.)	Διάρκεια παλμού (msec.)
Nuhr, Pette [115] /2003/32	15	2 X 120 min.	2 - 4	Δεν αναφέρεται	500 msec.
van Buuren, Mellwig [116]/2013/60	80	20	4 - 4	Δεν αναφέρεται	
Dobsak, Novakova [117]/2006/30	10	60	20 - 20	Δεν αναφέρεται	200 msec.
Nuhr, Pette [115]/2003/32	15	240	2 - 4	Δεν αναφέρεται	500 msec.
Deley, Eicher [118]/2008/44	10	60	12 - 8	Δεν αναφέρεται	200 msec.
Harris, LeMaitre [119]/2003/46	25	30	5 - 5	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Karavidas, Parissis [120]/2008/30	25	30	5 - 5	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Quittan, Sochor [121]/1999/7	50	30	2 - 6	Δεν αναφέρεται	700 msec.

Σε ασθενείς με CHF δεν χρησιμοποιήθηκαν σε καμία μελέτη οι κλίμακες MRC και FIM και οι αναφορές αφορούσαν μόνο μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Φάνηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής και μείωση της κατάθλιψης [120], [115]. Στις περισσότερες μελέτες βρέθηκε αύξηση της απόστασης που μπορούσαν να βαδίσουν οι ασθενείς [115], [117], [115], [77], [119], [115]. Άλλα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αφορούσαν αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου [122], [117], [118] βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας [116] και αύξηση της δύναμης των κάτω άκρων και της αντοχής των τετρακέφαλων μηριαίων [119]. Σε δύο μελέτες έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων του ΗΝΜΕ και της συμβατικής άσκησης όπου φάνηκε οι βελτιώσεις να είναι παρόμοιες [118] ή μικρότερες με τον ΗΝΜΕ [117].

#### **Τα πρωτόκολλα ΗΝΜΕ που έχουν εφαρμοστεί έως σήμερα σε ασθενείς με ΧΑΠ και η επίδρασή τους.**

Σε ασθενείς με ΧΑΠ βρέθηκαν 8 μελέτες. Η συχνότητα που χρησιμοποιήθηκε σε 3 μελέτες ήταν χαμηλή έως 50 HZ, σε μια υψηλή πάνω από 50 HZ, σε μια δεν αναφέρεται ενώ σε μια εφαρμόστηκαν δύο πρωτόκολλα με δύο συχνότητες, μια χαμηλή 15 HZ και μια υψηλή 75 HZ. Φαίνεται πως υπάρχει η τάση σε αυτούς τους ασθενείς να εφαρμόζεται χαμηλή συχνότητα έως 50 HZ. Η διάρκεια εφαρμογής σε δύο μελέτες ήταν έως 30 min., σε δύο μελέτες ήταν πάνω από 30 min. ενώ σε δύο μελέτες δεν αναφέρεται. Φαίνεται η διάρκεια εφαρμογής να ποικίλλει ενώ σημειώνεται πως δεν υπάρχουν σε όλες τις μελέτες τα αντίστοιχα στοιχεία. Η αναλογία εφαρμογής και παύσης φαίνεται να παρουσιάζει μια συμφωνία όπου ο χρόνος εφαρμογής είναι μικρότερος από τον χρόνο παύσης αν και τα αντίστοιχα στοιχεία στις μισές μελέτες δεν αναφέρονται. Συγκεκριμένα σε τρεις μελέτες ο χρόνος εφαρμογής ήταν μικρότερος από τον χρόνο παύσης και σε τρεις η αντίστοιχη πληροφορία δεν αναφέρεται. Η διάρκεια παλμού σε τέσσερις μελέτες ήταν έως 450 msec., ενώ σε δύο μελέτες η διάρκεια παλμού δεν αναφέρεται. Έτσι φαίνεται πως υπάρχει μια παραδοχή σε ασθενείς με ΧΑΠ να εφαρμόζεται διάρκεια παλμού έως 450 msec. Ο χρόνος ανόδου και καθόδου αναφέρεται μόνο σε μια μελέτη όπου ο χρόνος ανόδου είναι μεγαλύτερος από τον χρόνο καθόδου. Έτσι συμπεράσματα δεν δύναται

να υπάρξουν. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά των διαφόρων πρωτοκόλλων HNME σε ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

**Πίνακας 6.** Τα τεχνικά χαρακτηριστικά των διαφόρων πρωτοκόλλων HNME σε ασθενείς με ΧΑΠ

Μελέτη/ Χρονολογία/Μέγεθος δειγματος	Συχνότητα (HZ)	Διάρκεια εφαρμογής (min.)	Εφαρμογή- παύση (sec.)	Χρόνος ανόδου- χρόνος καθόδου (sec.)	Διάρκεια παλμού (μsec.)
Vivodtzev, Rivard [123]/2014/20	50	45	7 – 10	2 - 1	400
Sillen, Janssen [124]/2008/13	75	21	6 – 29	Δεν αναφέρεται	410
Sillen, Franssen [106]/2014/24	*Πρ.1:75, Πρ.2:15	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Vieira, Chiappa [125]/2014/21	50	60	10 - 30	Δεν αναφέρεται	400
Zanotti, Felicetti [122]/2002/24	35	30	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	350
Abdellaoui, Prefaut [126]/2011/15	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Sillen, [107]/2011/17	*Πρ.1: 75, Πρ.2: 15	*Πρ.1:21 Πρ.2:29	Πρ.1:6 - 29 Πρ.2:8 - 2	Δεν αναφέρεται	390
Chaplin, [127]/2013/20	*Πρ.1: 35 Πρ.2: 50	30			

\*Στην συγκεκριμένη μελέτη τα Πρ1 και Πρ2 αφορούν αντίστοιχα τα δύο διαφορετικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν.

Σημαντική είναι η μελέτη που σύγκρινε δυο διαφορετικά πρωτόκολλα, η οποία δεν έδειξε διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των δυο πρωτοκόλλων που εφαρμόστηκαν [107] όπως μίας ακόμη μελέτης της ίδιας ερευνητικής ομάδας [106] όπου φάνηκε και στα δύο πρωτόκολλα πως το μεταβολικό φορτίο και τα συμπτώματα κόπωσης ήταν σε ανεκτά επίπεδα. Σε ασθενείς με ΧΑΠ μόνο δύο μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα MRC όπου ο ΗΝΜΕ επίδρασε θετικά ενώ καμία μελέτη δεν χρησιμοποίησε την FIM. Η μια από τις δύο αφορούσε σύγκριση δύο πρωτοκόλλων που διέφεραν ως προς την συχνότητα. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε 35 HZ στο ένα πρωτόκολλο και 50 HZ στο άλλο. Η αξιολόγηση αφορούσε την μυϊκή δύναμη μέσω της MRC όπου φάνηκε βελτίωση και στις δύο ομάδες, ωστόσο μόνο στην ομάδα των 35 HZ ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά.

Επίσης αξιολογήθηκε η ικανότητα βάρδισης όπου αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες χωρίς όμως να υπάρξει διαφορά μεταξύ τους. Δύο μελέτες αναφέρθηκαν σε οξεία αποτελέσματα. Στην μια βρέθηκε μια αύξηση των μεταβολικών δεικτών μέσω ΗΝΜΕ, λιγότερη όμως σε σχέση με την εφαρμογή συμβατικής άσκησης [124]. Στην δεύτερη βρέθηκαν αλλαγές που αφορούσαν το μεταβολικό επίπεδο, οι οποίες ήταν σε ανεκτό επίπεδο [128]. Σε τέσσερις μελέτες έγινε αναφορά σε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Φάνηκε πως Χαμηλότερη ανοχή στον ΗΝΜΕ συσχετίστηκε με μεγαλύτερη απόφραξη αεραγωγών [123], αυξήθηκε η απόσταση βάρδισης και μειώθηκε το οξειδωτικό στρες των μυών [106]. Επίσης βελτιώθηκε η ικανότητα για άσκηση, η ποιότητα ζωής, η δύναμη των μυών, η πνευμονική λειτουργία και μειώθηκε η γενικευμένη φλεγμονή [123]. Σε μια μελέτη αυξήθηκε περισσότερο η δύναμη και μειώθηκαν πιο πολύ οι μέρες για τη μεταφορά από το κρεβάτι στο κάθισμα μέσω ΗΝΜΕ σε σχέση με ενεργητική κινησιοθεραπεία.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΥΠΟΘΕΣΗ



Η μυϊκή ατροφία εμφανίζεται στον βαρέως πάσχοντα και σχετίζεται με την παρουσία σήψης, συστηματικής φλεγμονής, την φαρμακευτική αγωγή και την ακινητοποίηση. Επιφέρει μειωμένη λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής για τον ασθενή μετά την έξοδο του από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Η μυϊκή ατροφία που εμφανίζεται στην ΜΕΘ καθυστερεί και περιορίζει την λειτουργική αποκατάσταση του ασθενή. Επιπρόσθετος περιορισμός είναι συχνά η αδυναμία του βαρέως πάσχοντα να ασκηθεί ενεργητικά ενώ η συνήθης φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση δεν αντιμετωπίζει αποτελεσματικά το πρόβλημα.

Υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι ο Ηλεκτρικός Νευρο-Μυϊκός Ερεθισμός (HNME) περιορίζει την μείωση της μυϊκής μάζας και της δύναμης κατά τη νοσηλεία στην ΜΕΘ και μειώνει την διάρκεια δέσμευσης στον αναπνευστήρα. Επιπλέον έχει φανεί ότι η εφαρμογή του HNME έχει άμεση συστηματική επίδραση βελτιώνοντας την συστηματική μικροκυκλοφορία. Έως σήμερα ο HNME έχει φανεί ότι βελτιώνει τη μυϊκή απόδοση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια περιορίζοντας επιπλέον τον καταβολισμό στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Η πρόκληση μυϊκής σύσπασης ακούσια μέσω HNME πιθανόν να είναι μία αποτελεσματική λύση για την έμμεση ενεργητική κινητοποίηση του βαρέως πάσχοντα που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ.

Στις προηγούμενες μελέτες εφαρμογής HNME έχουν χρησιμοποιηθεί πρωτόκολλα με διαφορετικά χαρακτηριστικά όπως η συχνότητα (ο αριθμός των ώσεων ανά δευτερόλεπτο). Ειδικότερα έχουν εφαρμοστεί πρωτόκολλα χαμηλής (<25 HZ), μέτριας (30-55 HZ) και υψηλής συχνότητας (>60 HZ) και έχει παρατηρηθεί ότι καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ώσεων στη μονάδα του χρόνου, αυξάνεται και η ένταση του ερεθίσματος που δέχεται ο μυς για σύσπαση [129].

Υποθέσαμε ότι η εφαρμογή πρωτοκόλλου HNME με υψηλή συχνότητα θα έχει καλύτερα αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση της δύναμης των μυών από την εφαρμογή πρωτοκόλλου με μέτρια συχνότητα σε ασθενείς της ΜΕΘ.

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση δύο διαφορετικών πρωτοκόλλων ΗΝΜΕ, προς διερεύνηση του βέλτιστου προγράμματος για την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας σε ασθενείς της ΜΕΘ, με την κλίμακα μυϊκής ισχύος MRC και τη δυναμομέτρηση χειρός HGD.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### Συμμετέχοντες στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού.

Στην μελέτη περιελήφθησαν όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ των νοσοκομείων αναφοράς (ΓΝ Αθηνών 'Ευαγγελισμός', 'Θριάσιο' ΓΝ Ελευσίνας, ΓΝ Νίκαιας-Πειραιά) κατά το χρονικό διάστημα 2014-2016, υπό μηχανικό αερισμό με πρόβλεψη να παραμείνουν στην ΜΕΘ για τουλάχιστον άλλες δύο μέρες και οι οποίοι κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ ήταν σε θέση να συνεργαστούν, για την αξιολόγηση της μυϊκής τους ισχύος βάσει της MRC (Medical Research Council) και δυναμομέτρησης χειρός (Hand-Grip Dynamometry).

### Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα παρακάτω:

1. Ηλικία < 18 έτη,
2. Δείκτης μάζας σώματος (BMI) > 35 kg/m<sup>2</sup> , -
3. Παραμονή στη ΜΕΘ (ΟΧΙ σε μηχανικό αερισμό) > 7 ημέρες πριν την τυχαιοποίηση στη μελέτη,
4. Διασωλήνωση στον όροφο > 48 ώρες πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ,
5. Εγκυμοσύνη,
6. Ιστορικό νευρομυϊκής νόσου ή μυϊκής αδυναμίας (π.χ. αδυναμία μετακίνησης, παρατεταμένη παραμονή επί κλίνης πριν την είσοδο στο νοσοκομείο),

7. Ύπαρξη βηματοδότη ή απινιδιστή,
8. Πιθανότητα > 90% ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού (moribund),
9. Μη δυνατότητα εφαρμογής ΗΝΜΕ (π.χ. λόγω ακρωτηριασμού ή λύσης του δέρματος, κατάγματος στη λεκάνη ή τα κάτω άκρα, διαγνωσμένης/πιθανής κακοήθειας στα κάτω άκρα),
10. Ιστορικό νοητικής/ψυχολογικής διαταραχής, η οποία μπορεί να επηρεάσει την αξιολόγηση
11. Άρνηση του θεράποντος ιατρού για συμμετοχή στη μελέτη
12. Επανεισαγωγή στη ΜΕΘ και μεταφορά από άλλη ΜΕΘ
13. Μη παροχή συγκατάθεσης (π.χ. άρνηση από τον ασθενή/συγγενείς, ασθενής χωρίς περιβάλλον)
14. Συμμετοχή σε άλλο παρεμβατικό πρωτόκολλο

Σε κάθε ασθενή ή στους πλησιέστερους συγγενείς που τελικά συμπεριελήφθησαν στην μελέτη, δόθηκε πληροφοριακό έντυπο υλικό για το ερευνητικό πρωτόκολλο και τους ζητήθηκε εγγράφως συναίνεση πριν από την έναρξη της εφαρμογής των ερευνητικών παρεμβάσεων, βάσει του κανονισμού του πανεπιστημίου και του νοσοκομείου. Η μελέτη έλαβε την έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου.

#### **Σχεδιασμός της μελέτης - τυχαιοποίηση.**

Πρόκειται για μία προοπτική, κατά επίπεδα (ηλικία και MRC κλίμακα μυϊκής ισχύς) τυχαιοποιημένη μελέτη. Κατά την εισαγωγή στη μέση υπολογίστηκαν οι δείκτες βαρύτητας Apache II (Acute Physiology and Chronic Health) [130] και SAPS III (Simplified Acute Physiology Score) [131], SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [132]. Η τυχαιοποίηση γινόταν από ερευνητή που δεν εμπλεκόταν στη νοσηλεία και στην παρακολούθηση των ασθενών.

Εφόσον οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν κατά επίπεδα με βάση την ηλικία ( $\leq$  ή  $>$  50 ετών που είναι η μέση ηλικία των ασθενών που νοσηλεύονται στα νοσοκομεία αναφοράς της μελέτης) και τη βαρύτητα σύμφωνα με την κλίμακα εκτίμησης της πολυοργανικής ανεπάρκειας (Sequential Organ Failure Assessment) SOFA score ( $<$  ή  $\geq$  8). Με βάση την τυχαιοποίηση συγκροτήθηκαν τρεις ομάδες, μία ομάδα ελέγχου και οι δύο ομάδες παρέμβασης HNME (HF - High Frequency και MF - Medium Frequency).

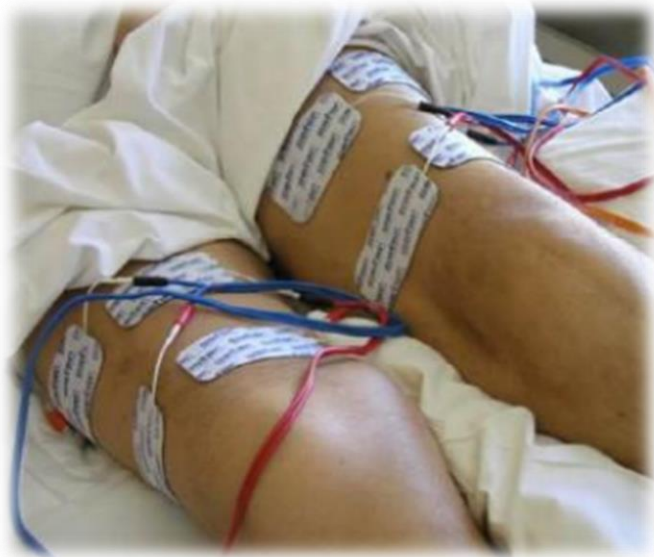
### Εφαρμογή HNME

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, κατατάχθηκαν στην ομάδα ελέγχου, στην ομάδα HNME μέσης συχνότητας (MF) ή στην ομάδα HNME υψηλής συχνότητας (HF). Η εφαρμογή του HNME γίνονταν με φορητή συσκευή ηλεκτροθεραπείας (Cefar Rehab Pro, Sweden). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις ομάδες HNME έκαναν καθημερινές συνεδρίες HNME (7 συνεδρίες κάθε εβδομάδα) των δύο κάτω άκρων (τετρακέφαλοι μηριαίοι, πρόσθιοι κνημιαίοι). Συγκεκριμένα τα χαρακτηριστικά του HNME στην ομάδα HF ήταν 75 HZ, 400  $\mu$ sec, 5 sec. on – 21 sec. off, 1,6 sec. ramp up – 0,8 sec. ramp down, 45 min. σύμφωνα με προηγούμενη βιβλιογραφία [92]. Τα χαρακτηριστικά του EMS στο MF ήταν 45 HZ, 400  $\mu$ sec., 12 sec. on – 6 sec. off, 0,8 sec. ramp up – 0,8 sec. ramp down, 45 min. σύμφωνα με προηγούμενη βιβλιογραφία [98].

Η διάρκεια κάθε συνεδρίας ήταν 45 λεπτά. Ο HNME υλοποιήθηκε με ηλεκτρόδια 9x5 cm που τοποθετήθηκαν στο δέρμα (ειδικά σημεία κινητικών μονάδων) των τετρακέφαλων μηριαίων μυών και των πρόσθιων κνημιαίων μυών. Πριν την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων η περιοχή του δέρματος προετοιμαζόταν κατάλληλα (καθαρισμός και ξύρισμα των τριχών). Η κλίση του κρεβατιού της ΜΕΘ ρυθμιζόνταν ώστε να υπάρχει γωνία κάμψης 30-40 μοιρών στο γόνατο. Πριν από κάθε συνεδρία HNME προηγήθηκε προθέρμανση και ακολουθούσε αποθεραπεία. Κατά την εφαρμογή του HNME, καταγραφόταν η ποιότητα της μυϊκής συστολής και του οιδήματος.

- Κλίμακα για την ποιότητα συστολής: 0: καμία σύσπαση, ψηλαφητή ή ορατή 1: ψηλαφητή σύσπαση, όχι ορατή 2: ορατή σύσπαση, καμία κίνηση 3: έντονη ορατή σύσπαση, μικρού εύρους κίνηση 4: κίνηση σε μεγάλο/ πλήρες εύρος.

- Κλίμακα για την παρουσία οιδήματος 0: κανένα οίδημα 1: υποψία οιδήματος, όταν το δάχτυλο πιέζει το δέρμα 2: ελαφρό εντύπωμα, < 15 δευτερόλεπτα για να επανέλθει 3: βαθύτερο εντύπωμα, 16 δευτερόλεπτα - 30 δευτερόλεπτα για να επανέλθει 4: εντύπωμα που απαιτεί > 30 δευτερόλεπτα για να επανέλθει.



**Εικόνες 4,5:** Στις εικόνες 4 και 5 φαίνεται η εφαρμογή του ΗΝΜΕ στα κάτω άκρα (δύο ζεύγη ορθογώνιων ηλεκτροδίων τοποθετημένα στα ειδικά σημεία κινητικών μονάδων του ορθού μηριαίου και του μακρύ περονιαίου μυ υπό γωνία γόνατος 30 με 40 μοιρών).

### Πρόγραμμα κινησιοθεραπείας

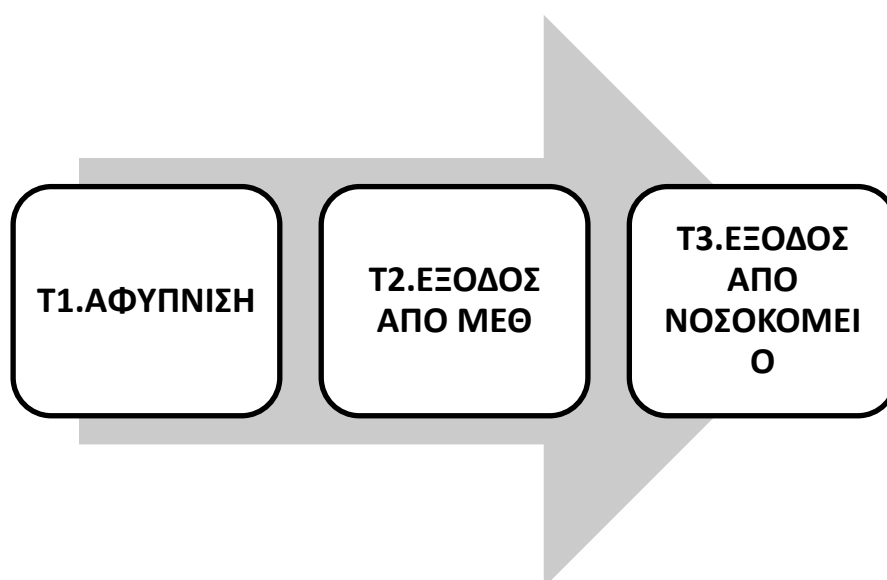
Και στις τρεις ομάδες (ομάδα ελέγχου, MF, HF) πραγματοποιούνταν κάθε μέρα κινητοποίηση στα πλαίσια της συνήθους αντιμετώπισης. Οι συνεδρίες

γίνονταν 5 φορές την εβδομάδα και είχαν διάρκεια 20 λεπτά. Η κάθε συνεδρία ανάλογα με την κατάσταση του εκάστοτε ασθενή περιελάμβανε:

- Αναπνευστικές ασκήσεις,
- Αλλαγή θέσης στο κρεβάτι, μεταφορά στην καρέκλα, ορθοστάτηση,
- Ασκήσεις ισορροπίας από καθιστή η και όρθια θέση,
- Διατάσεις
- Ασκήσεις των άκρων για όλες τις μεγάλες μυϊκές ομάδες προς όλες τις κατευθύνσεις. Η κινησιοθεραπεία ήταν προοδευτική από παθητική κινητοποίηση και ανάλογα με την δυνατότητα και την πρόοδο του ασθενή γίνονταν έως και ασκήσεις αντίστασης.

### Αξιολογήσεις

Οι κύριες μετρήσεις ήταν η κλίμακα MRC [133] και η δυναμομέτρηση HG [134] για την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης. Η μυϊκή δύναμη αξιολογήθηκε την ημέρα της αφύπνισης (T1), την πρώτη ημέρα εκτός ΜΕΘ (T2) και στο τέλος της νοσηλείας κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (T3). Όλες οι μετρήσεις μυϊκής δύναμης έγιναν από δύο διαφορετικούς αξιολογητές. Η αξιολόγηση της HG έγινε την ίδια ημέρα της αξιολόγησης του MRC.



#### Σχήμα 4: Μετρήσεις κατά χρονική σειρά .

#### Κλίμακα MRC (Medical Research Council) Μυϊκής Ισχύος

Η κλίμακα MRC χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της μυϊκής ισχύος και για τον έλεγχο της εμφάνισης της μυϊκής ατροφίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Η εφαρμογή της MRC προϋποθέτει την συνεργασία του ασθενή. Ειδικότερα θα πρέπει να είναι σε θέση να εκτελεί τουλάχιστον τρεις από τις παρακάτω εντολές: « άνοιξε/κλείσε τα μάτια σου», «κοίταξέ με», «βγάλε έξω τη γλώσσα σου», «σήκωσε τα φρύδια σου», «κούνησε το κεφάλι σου». Η αξιολόγηση του κάθε ασθενή με την MRC αφορούσε τρεις μυϊκές ομάδες στα άνω άκρα (απαγωγείς του ώμου, καμπτήρες του αντιβραχίου, ραχιαίους καμπτήρες της πηχεοκαρπικής) και τρεις στα κάτω άκρα (καμπτήρες του ισχίου, καμπτήρες του γόνατος, ραχιαίοι καμπτήρες της ποδοκνημικής). Συνολικά αξιολογήθηκαν 6 μυϊκές ομάδες σε κάθε ασθενή.

ΣΚΟΡ	Δύναμη μυός
0	Αδυναμία μυϊκής σύσπασης
1	Ψηλαφητή μυϊκή σύσπαση
2	Ορατή μυϊκή σύσπαση
3	Μυϊκή σύσπαση ικανή για κίνηση ενάντια μόνο στο βάρος του μέλους
4	Μυϊκή σύσπαση ικανή για κίνηση ενάντια σε μέτρια αντίσταση
5	Μυϊκή σύσπαση ικανή για κίνηση ενάντια σε υψηλή αντίσταση





**Εικόνα 6.** Αξιολόγηση μυϊκής ισχύος με την κλίμακα MRC: Κλίμακα MRC μυϊκής ισχύος (1. Απαγωγείς του ώμου, 2. Καμπτήρες του αντιβραχίου, 3. Ραχιαίοι Εκτείνοντες του καρπού, 4. Καμπτήρες του ισχίου, 5. Εκτείνοντες του γόνατος, 6. Ραχιαίοι καμπτήρες της ποδοκνημικής.)

Η βαθμονόμηση έγινε με τα σκορ από κάθε μυϊκή ομάδα (0-5) τα οποία αθροιστικά έλαβαν από τιμή 0 έως 60. Συγκεκριμένα:



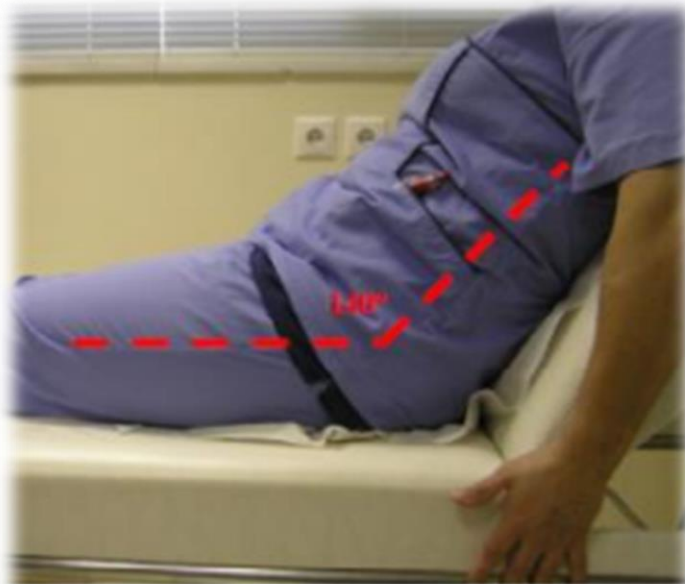
0: καμία κίνηση- καμία σύσπαση (πλήρης παράλυση) 1: ορατή μυϊκή σύσπαση, χωρίς μετακίνηση του μέλους 2: μικρή εύρους κίνηση 3: κίνηση που υπερνικά τη βαρύτητα στο μεγαλύτερο μέρος του εύρους κίνησης 4: κίνηση που υπερνικά τη βαρύτητα και μικρή εφαρμογή αντίστασης 5: πλήρης μυϊκή ισχύς που υπερνικά μεγάλη εφαρμογή αντίστασης.

Οι αξιολογήσεις πραγματοποιούνταν με χρονική απόσταση 24 ώρες μεταξύ τους από δύο ανεξάρτητους ερευνητές, οι οποίοι δεν γνώριζαν την ομάδα τυχαιοποίησης ή τη βαθμολογία μεταξύ τους. Κάθε αξιολογητής συμπλήρωνε ειδικό έντυπο με την αναλυτική βαθμολογία κάθε μυϊκής ομάδας καθώς και συνολικά. Αξιολογήθηκε ο μέσος όρος.

### **Δυναμομέτρηση χειρός HG**

Η δυναμομέτρηση χειρός HG πραγματοποιήθηκε την ίδια μέρα που έγινε και η αξιολόγηση με την κλίμακα MRC. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην κλίνη κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα για κάθε μέτρηση το άνω μέρος της κλίνης τοποθετούνταν σε γωνία περίπου 140 μοιρών (οι 180° αντιστοιχούν στην ύπτια θέση). Ο βραχίονας του ασθενή στηριζόταν καλά στην κλίνη παράλληλα με το σώμα του και η άρθρωση του αγκώνα ήταν σε γωνία 90 μοιρών. Για τον έλεγχο της κάθε γωνίας χρησιμοποιούταν γωνιόμετρο. Κατά τη μέτρηση το δυναμόμετρο υποστηρίζονταν από τον εξεταστή ο οποίος έδινε λεκτικό ερέθισμα στον ασθενή να κινήσει την άρθρωση όσο το δυνατόν με μεγαλύτερη δύναμη για 4 με 5 δευτερόλεπτα. Οι μετρήσεις έγιναν και στα δύο άκρα εναλλάξ, με διάλειμμα μεταξύ τους ενός λεπτού ξεκινώντας από το επικρατές άκρο (όπως δηλώθηκε από τον ασθενή). Σε κάθε άκρο γίνονταν συνολικά τρεις προσπάθειες και αν ο ασθενής μετακινούσε το σταθερό τμήμα του άνω άκρου κατά τη διάρκεια της προσπάθειας θεωρούνταν άκυρη. Για την αξιολόγηση της δύναμης λήφθηκε υπόψη η μεγαλύτερη τιμή με την προϋπόθεση ότι δεν διέφερε από την επόμενη πάνω από 5%, με ελάχιστο το 1 kg. Πριν από τη μέτρηση πραγματοποιούταν εξοικείωση του κάθε

ασθενή με τη διαδικασία πραγματοποιώντας τουλάχιστον μία μέγιστη προσπάθεια [92]. Η δυναμομέτρηση χειρός έχει φανεί ότι έχει καλή επαναληψιμότητα ανάμεσα σε διαφορετικούς αξιολογητές [135].



**Εικόνες 7,8:** Δυναμομέτρηση χειρός HG.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

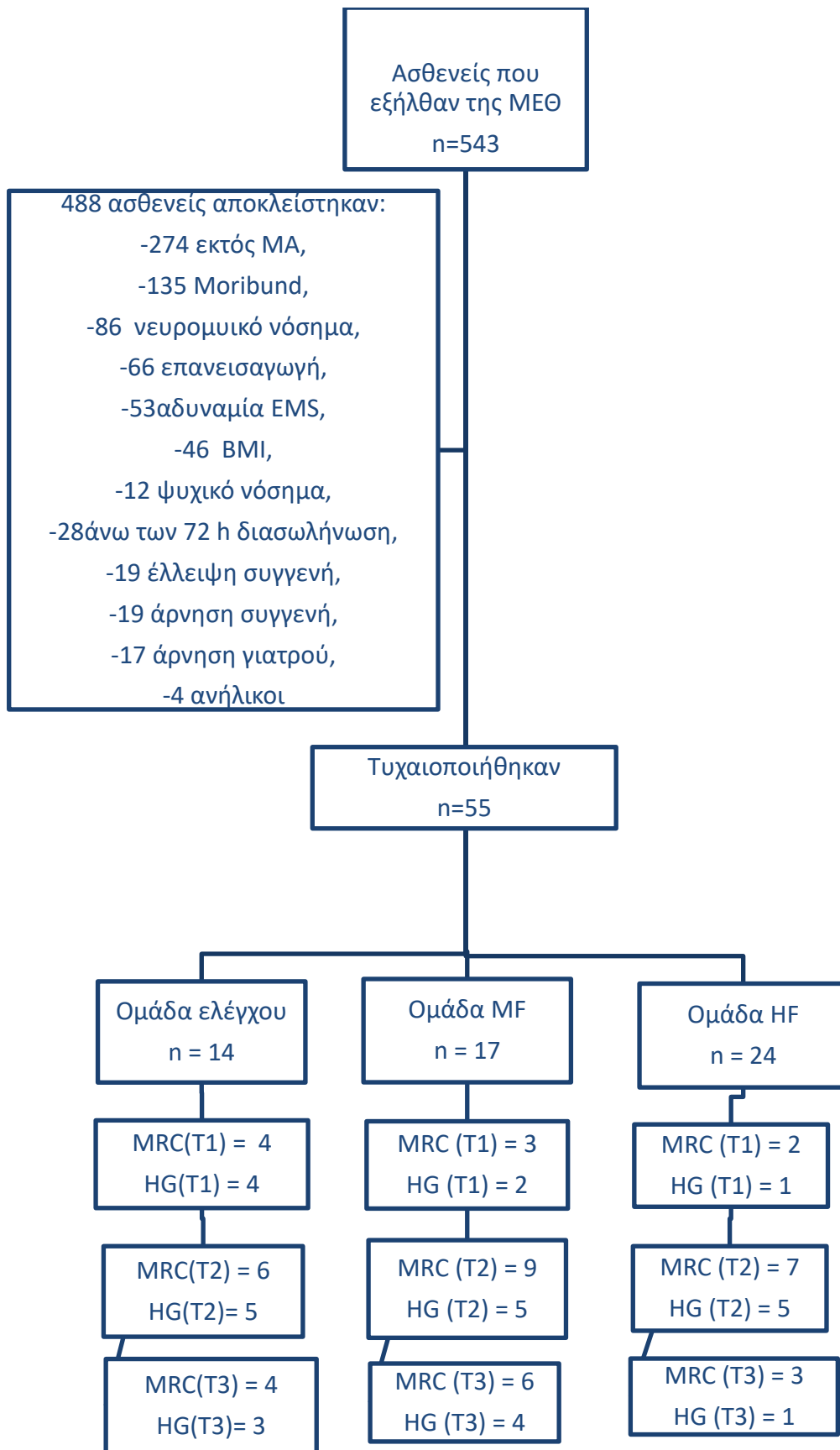
Η κανονικότητα της κατανομής ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov για όλες τις παραμέτρους. Η σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες HNME και ελέγχου, καθώς και στις ομάδες HF και MF σε σχέση με το χρόνο έγινε με ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Analysis of variance, ANOVA, 2×2). Η αξιολόγηση διαφόρων για την ίδια ομάδα μεταξύ δύο διαφορετικών χρονικών στιγμών έγινε με την δοκιμασία t-test ή με τη δοκιμασία Mann-Whitney U (σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής). Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία  $\chi^2$ . Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε η τιμή  $p < 0,05$ . Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  σταθερά απόκλιση. Οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 25.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Ασθενείς και τυχαιοποίηση.

Πεντακόσιοι σαράντα τρεις διαδοχικοί ασθενείς εξήλθαν κατά το διάστημα της μελέτης (2014-2016) και 488 από αυτούς εξαιρέθηκαν. Στο σχήμα 6 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της μελέτης και ο αριθμός των αποκλεισμένων ανά κατηγορία ασθενών. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 55 ασθενείς από τους οποίους οι 14 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, 24 έλαβαν HNME υψηλής συχνότητας (HF - High Frequency) και 17 έλαβαν HNME μέτριας συχνότητας (MF - Medium Frequency). Η ενδιάμεση απώλεια στοιχείων μεταξύ των μετρήσεων οφειλόταν είτε στον θάνατο κάποιου ασθενή είτε σε τεχνικούς λόγους.

**Σχήμα 5:** Διάγραμμα ροής της Μελέτης όπου απεικονίζεται ο αριθμός των ασθενών που αποκλείστηκαν από τη μελέτη και ο αριθμός των ασθενών που τελικά αξιολογήθηκαν.



**Πίνακας 7:** Βασικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών (μέση τιμή  $\pm$  SD).

	<b>Συνολικά</b>
<b>n</b>	<b>55</b>
<b>φύλο αρρνες / θήλεις</b>	<b>29/14</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>53<math>\pm</math>17</b>
<b>Βάρος (kg)</b>	<b>76<math>\pm</math>12</b>
<b>SOFA σκορ κατά την εισαγωγή</b>	<b>7,5<math>\pm</math>3</b>
<b>APACHE II σκορ κατά την εισαγωγή</b>	<b>15,4<math>\pm</math>7,2</b>
<b>APACHE II % σκορ κατά την εισαγωγή</b>	<b>24,3<math>\pm</math>18,2</b>
<b>SAPS III σκορ κατά την εισαγωγή</b>	<b>55,8<math>\pm</math>12,5</b>
<b>SAPS III % κατά την εισαγωγή</b>	<b>30,4<math>\pm</math>20,8</b>
<b>Διαγνωστική κατηγορία στην εισαγωγή</b>	
<b>Πνευμονοπάθεια</b>	<b>4 (7,3 %)</b>
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	<b>11 (20 %)</b>
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	<b>3 (5,4 %)</b>
<b>Ηπατοπάθεια</b>	<b>1 (1,8 %)</b>
<b>Άλλο</b>	<b>11 (20%)</b>
<b>Καμία</b>	<b>10 (18,2%)</b>
<b>Γαστρεντερικό</b>	<b>2 (3,6)</b>

Κλίμακες αξιολόγησης κλινικής βαρύτητας: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SAPS III: Simplified Acute Physiology.

Στην εισαγωγή των ασθενών στην ΜΕΘ (πίνακας 6) δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p > 0,05$ ) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στις ομάδες εφαρμογής ΗΝΜΕ στην ηλικία ( $53 \pm 16$  έναντι  $53 \pm 15$  έτη), στο φύλο (39/26 έναντι 44/19 έτη), στις κλίμακες APACHE II ( $26,25 \pm 24,40$  έναντι  $13,84 \pm 6,58$ ), SOFA SCORE ( $8 \pm 3,30$  έναντι  $5,61 \pm 1,12$ ) και SAPS III ( $52,25 \pm 12,63$  έναντι  $53,53 \pm 9,62$ ). Επίσης δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδας ελέγχου και ομάδων ΗΝΜΕ κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ στην κλίμακα μυϊκής ισχύος MRC ( $48,50 \pm 6,45$  έναντι  $49,60 \pm 5,02$ ,  $p=0,59$ ) και στην δυναμομέτρηση χειρός ( $12,75 \pm 11,58$  έναντι  $10,33 \pm 3,51$ ,  $p=0,74$ ).

**Πίνακας 8:** Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών ομάδας ελέγχου και ομάδων ΗΝΜΕ (μέση τιμή  $\pm$  SD) .

	<b>ΗΝΜΕ (N= 41)</b>	<b>ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (N= 14)</b>	<b>P</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>53 <math>\pm</math> 15</b>	<b>53 <math>\pm</math> 16</b>	<b>0,79</b>
<b>Φύλο (άρρεν/θήλυ)</b>	<b>44/19</b>	<b>39/26</b>	<b>0,24</b>
<b>Διάρκεια νοσηλείας ΜΕΘ (μέρες)</b>	<b>14 <math>\pm</math> 9</b>	<b>18 <math>\pm</math> 9</b>	<b>0,95</b>
<b>APACHE II στην εισαγωγή</b>	<b>13,84 <math>\pm</math> 6,58</b>	<b>26,25 <math>\pm</math> 24,40</b>	<b>0,77</b>
<b>SOFA στην εισαγωγή</b>	<b>5,61 <math>\pm</math> 1,12</b>	<b>8 <math>\pm</math> 3,30</b>	<b>0,56</b>
<b>SAPS III στην εισαγωγή</b>	<b>53,53 <math>\pm</math> 9,62</b>	<b>52,25 <math>\pm</math> 12,63</b>	<b>0,81</b>

HNME: Ηλεκτρικός Νεύρο-Μυϊκός Ερεθισμός, HF: Ομάδα υψηλής συχνότητας, MF: Ομάδα μέτριας συχνότητας, Κλίμακες αξιολόγησης κλινικής βαρύτητας: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SAPS III: Simplified Acute Physiology.

## Εφαρμογή παρέμβασης και μετρήσεις μυϊκής δύναμης

Ο αριθμός των συνεδριών που πραγματοποιήθηκαν στις ομάδες παρέμβασης ήταν  $10,6 \pm 6$  (μέση τιμή  $\pm$  SD) και το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν 72,71 %. Η μέση αρχική χρησιμοποιούμενη ένταση του HNME στις ομάδες HNME ήταν  $35,4 \pm 21,86$  και η τελική ένταση ήταν αντίστοιχα  $47 \pm 21,99$ . Η MRC αξιολογήθηκε ως η συνολική MRC με σκορ 0-60 όπως έχει χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενες μελέτες [82, 88]. Το πλήθος των μετρήσεων της κλίμακας μέτρησης της μυϊκής δύναμης MRC για την χρονική στιγμή T1 ήταν 9 (46 απώλειες), για την T2 ήταν 22 (33 απώλειες), για την T3 ήταν 13 (42 απώλειες). Για την δυναμομέτρηση χειρός το πλήθος των μετρήσεων για τις χρονικές στιγμές T1, T2, T3 ήταν αντίστοιχα 7 (48 απώλειες), 19 (36 απώλειες), και 8 (47 απώλειες) για κάθε άνω άκρο. Σε κάθε συνεδρία καταγράφονταν το οίδημα και η ποιότητα της μυϊκής σύσπασης για κάθε μυϊκή ομάδα. Η ποιότητα της σύσπασης βαθμολογούνταν με μία κλίμακα από το 0 (καμία σύσπαση) έως το 4 (κίνηση σε μεγάλο εύρος). Η παρουσία οιδήματος βαθμολογούνταν με μία κλίμακα από το 0 (κανένα οίδημα) έως το 4 (οίδημα που με την πίεση δακτύλου αφήνει εντύπωμα που απαιτεί > 30 δευτερόλεπτα για να επανέλθει). Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε οίδημα κλίμακας πάνω από 1. Η ποιότητα της σύσπασης για τους 16 ασθενείς που μετρήθηκαν στην χρονική στιγμή T2 (έσω πλατύς μυς όμοια σε κάθε ημιμόριο του σώματος) ήταν μεταξύ 2 και 3 σε ποσοστό 81,3 %, 1 σε ποσοστό 3 % και 4 σε ποσοστό 12,5 %. Στον πίνακα 7 αναφέρεται η ποιότητα της σύσπασης για κάθε μυϊκή ομάδα σε αυτούς τους ασθενείς (όμοια για κάθε ημιμόριο του σώματος).

**Πίνακας 9:** Ποιότητα σύσπασης κατά την εφαρμογή ΗΝΜΕ.

Ποιότητα σύσπασης MRC	Έσω πλατύς	Έξω πλατύς	Κνημιαίοι
<b>1</b>	<b>1/6,3%</b>	<b>1/6,3%</b>	<b>2/12,5%</b>
<b>2</b>	<b>7/43,8%</b>	<b>7/43,8%</b>	<b>1/6,3%</b>
<b>3</b>	<b>6/37,5%</b>	<b>6/37,5%</b>	<b>11/68,8%</b>
<b>4</b>	<b>2/12,5%</b>	<b>2/12,5%</b>	<b>2/12,5%</b>

**Πίνακας 10.** Ο αριθμός συνεδριών που έλαβε ΗΝΜΕ που έλαβε ο κάθε ασθενής (N=41).

N	Αριθμός συνεδριών ΗΝΜΕ	% συμμόρφωση συνεδριών ΗΝΜΕ
<b>1</b>	<b>17</b>	<b>70</b>
<b>2</b>	<b>17</b>	<b>100</b>
<b>3</b>	<b>14</b>	<b>70</b>
<b>4</b>	<b>7</b>	<b>46</b>



5	21	12
6	3	38
7	12	40
8	22	100
9	6	50
10	4	5
11	4	100
12	17	77
13	5	16
14	5	100
15	12	100
16	38	100
17	10	100
18	28	100
19	18	100
20	9	64
21	22	88
22	16	80
23	6	85
24	4	10
25	17	56
26	9	75
27	14	50
28	17	100
29	9	64
30	21	26
31	27	71
32	12	70
33	20	34
34	2	40

35	4	57
36	8	64
37	6	75
38	28	93
39	6	75
40	8	56
41	16	64

### Αποτελέσματα χρονικής στιγμής T1 (κατά την αφύπνιση).

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου και στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ο HNME. Αναφορικά με την MRC δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα HNME όπου τα σκορ ήταν αντίστοιχα  $48,5 \pm 6,45$  και  $49,6 \pm 5,02$  ( $p= 0,59$ ). Η αξιολόγηση της δυναμομέτρησης χειρός επίσης δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα των δύο ομάδων που εφαρμόστηκε ο HNME. Συγκεκριμένα για το δεξί άνω άκρο η ομάδα ελέγχου είχε  $12,75 \pm 11,58$  και οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ο HNME είχαν  $10,30 \pm 3,05$  ( $p= 0,13$ ). Αντίστοιχα για το αριστερό άνω άκρο ήταν  $12,75 \pm 11,75$  και  $10,33 \pm 3,51$  ( $p= 0,16$ ).

Στην σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την MRC ανάμεσα στην ομάδα υψηλής και στην ομάδα μέτριας συχνότητας βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με σκορ  $53 \pm 7,07$  για την υψηλής συχνότητας και  $47,33 \pm 2,51$  για την μέτριας συχνότητας ( $p= 0,04$ ), ωστόσο το μικρό μέγεθος δείγματος δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών στατιστικά συμπερασμάτων. Στις μετρήσεις για την δυναμομέτρηση χειρός ανάμεσα στην ομάδα υψηλής και μέτριας συχνότητας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα για το δεξί άνω άκρο η ομάδα υψηλής συχνότητας είχε 11 και η ομάδα μέτριας συχνότητας  $10 \pm 4,24$  ( $p= 0,87$ ) και αντίστοιχα για το αριστερό άνω άκρο η ομάδα υψηλής συχνότητας είχε 10 και η ομάδα μέτριας συχνότητας είχε  $10,50 \pm 4,94$  ( $p= 0,94$ ). Στον πίνακα 8

αναφέρονται οι τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T1 κατά την αφύπνιση μεταξύ της ομάδας ελέγχου και όλων των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ. Στον πίνακα 11 αναφέρονται οι τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T1 κατά την αφύπνιση μεταξύ της ομάδας υψηλής και μέτριας συχνότητας ΗΝΜΕ.

**Πίνακας 11:** Τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T1 (κατά την αφύπνιση) μεταξύ της ομάδας ελέγχου και όλων των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ.

	<b>Ασθενείς ΗΝΜΕ</b>	<b>Ομάδα ελέγχου</b>	<b>P</b>
<b>MRC</b>	<b>49,6 ± 5,02 (N=5)</b>	<b>48,5 ± 6,45 (N=4)</b>	<b>0,59</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός δεξιά</b>	<b>10,30 ± 3,05 (N=3)</b>	<b>12,75 ± 11,58 (N=4)</b>	<b>0,13</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός αριστερά</b>	<b>12,75 ± 11,75 (N=3)</b>	<b>10,33 ± 3,51 (N=4)</b>	<b>0,16</b>

**Πίνακας 12:** Τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T1 κατά την αφύπνιση μεταξύ της ομάδας υψηλής και μέτριας συχνότητας ΗΝΜΕ.

	<b>Ασθενείς HF ΗΝΜΕ</b>	<b>Ασθενείς MF ΗΝΜΕ</b>	<b>P</b>
<b>MRC</b>	<b>53 ± 7,07 (N=2)</b>	<b>47,33 ± 2,51 (N=3)</b>	<b>0,04</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός δεξιά</b>	<b>11 (N=1)</b>	<b>10 ± 4,24 (N=2)</b>	<b>0,87</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός αριστερά</b>	<b>10 (N=1)</b>	<b>10,50 ± 4,94 (N=2)</b>	<b>0,94</b>

#### **Αποτελέσματα χρονικής στιγμής T2 (κατά την έξοδο από την ΜΕΘ)**

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών της ομάδας ελέγχου και των ασθενών που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ (HF, MF).

**Πίνακας 13.** Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που αξιολογήθηκαν κατά την έξοδο από την ΜΕΘ (μέτρηση T2) της ομάδας ελέγχου και των ασθενών που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ (μέση τιμή  $\pm$  SD) .

	<b>ΗΝΜΕ (N= 16)</b>	<b>Ομάδα ελέγχου (N= 6)</b>	<b>P</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>53 <math>\pm</math> 15</b>	<b>53 <math>\pm</math> 16</b>	<b>0.79</b>
<b>Φύλο (άρρεν/θήλυ)</b>	<b>44/19</b>	<b>39/26</b>	<b>0.24</b>
<b>Διάρκεια νοσηλείας ΜΕΘ (μέρες)</b>	<b>14 <math>\pm</math> 9</b>	<b>18 <math>\pm</math> 9</b>	<b>0.95</b>
<b>APACHE II στην εισαγωγή</b>	<b>13,84 <math>\pm</math> 6,58</b>	<b>26,25 <math>\pm</math> 24,40</b>	<b>0.77</b>
<b>SOFA στην εισαγωγή</b>	<b>5,61 <math>\pm</math> 1,12</b>	<b>8 <math>\pm</math> 3,30</b>	<b>0.56</b>
<b>SAPS III στην εισαγωγή</b>	<b>53,53 <math>\pm</math> 9,62</b>	<b>52,25 <math>\pm</math> 12,63</b>	<b>0.81</b>

ΗΝΜΕ: Ηλεκτρικός Νεύρο-Μυϊκός Ερεθισμός, κλίμακες αξιολόγησης κλινικής βαρύτητας: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SAPS III: Simplified Acute Physiology.

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου και όλους τους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ. Στην αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης με την κλίμακα MRC δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Η ομάδα ελέγχου είχε σκορ 55,50  $\pm$  5,20 και η ομάδα εφαρμογής ΗΝΜΕ με είχε 52  $\pm$  8,65 ( $p= 0,2$ ). Στην δυναμομέτρηση χειρός για το δεξί άνω άκρο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου με 15,6  $\pm$  8,01 και στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ με

17,21 ± 9,78 (p= 0,36). Επίσης στην σύγκριση της δυναμομέτρησης χειρός για το αριστερό άνω άκρο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου με 18,8 ± 10,13 και στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε είμαι με 16,82 ± 11,49 (p= 0,73).

Πραγματοποιήθηκε επίσης σύγκριση ανάμεσα στους ασθενείς υψηλής και μέτριας συχνότητας ΗΝΜΕ. Στην σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την κλίμακα MRC δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα υψηλής έντασης με 53 ± 7,07 και στην ομάδα μέτριας συχνότητας ΗΝΜΕ με 51,11 ± 7,6 (p= 0,2). Στην σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομέτρηση χειρός για το δεξί άνω άκρο της ομάδας υψηλής συχνότητας και μέτριας συχνότητας ΗΝΜΕ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα υψηλής συχνότητας 20,4 ± 10,16 και την ομάδα μέτριας συχνότητας 15,44 ± 9,69 (p= 0,38). Αντίστοιχα στην σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομέτρηση χειρός για το αριστερό άνω άκρο ανάμεσα στις δύο ομάδες εφαρμογής ΗΝΜΕ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην υψηλής 20,7 ± 9,61 και στην μέτριας συχνότητας 14,66 ± 12,39 ΗΝΜΕ (p= 0,36).

**Πίνακας 14.** Τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T2 κατά την έξοδο από την ΜΕΘ μεταξύ της ομάδας ελέγχου και όλων των ασθενών που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ.

	Ασθενείς ΗΝΜΕ	Ομάδα ελέγχου	P
<b>MRC</b>	<b>52 ± 8,65 (N=16)</b>	<b>55,50 ± 5,20 (N=6)</b>	<b>0,2</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός δεξιά</b>	<b>17,21 ± 9,78 (N=10)</b>	<b>15,6 ± 8,01 (N=5)</b>	<b>0,36</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός αριστερά</b>	<b>16,82 ± 11,49 (N=10)</b>	<b>18,8 ± 10,13 (N=5)</b>	<b>0,73</b>

**Πίνακας 15:** Τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T2 κατά την έξοδο από την ΜΕΘ μεταξύ της ομάδας υψηλής και μέτριας συχνότητας ΗΝΜΕ.

	<b>Ασθενείς HF ΗΝΜΕ</b>	<b>Ασθενείς MF ΗΝΜΕ</b>	<b>P</b>
<b>MRC</b>	<b>53 ± 7,07 (N=7)</b>	<b>51,11 ± 7,6 (N=9)</b>	<b>0,65</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός δεξιά</b>	<b>20,4 ± 10,16 (N=5)</b>	<b>15,44 ± 9,69 (N=5)</b>	<b>0,38</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός αριστερά</b>	<b>20,7 ± 9,61 (N=5)</b>	<b>14,66 ± 12,39 (N=5)</b>	<b>0,36</b>

#### **Αποτελέσματα χρονικής στιγμής T3 (κατά την έξοδο από το νοσοκομείο)**

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της μυϊκής δύναμης ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και όλων των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην MRC ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα ΗΝΜΕ με σκορ 55,75 ± 5,05 και 56,44 ± 3,32 αντίστοιχα (p= 0,11). Επίσης συγκρίθηκε η μυϊκή δύναμη με την δυναμομέτρηση χειρός και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας ελέγχου και όλων των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ. Συγκεκριμένα για το δεξί άνω άκρο

η ομάδα ελέγχου είχε  $23 \pm 9,84$  και η ομάδα HNME είχε  $20 \pm 10,36$  ( $p= 0,7$ ) και για το αριστερό άνω άκρο οι τιμές ήταν  $30,66 \pm 11,37$  και  $21,60 \pm 12,6$  αντίστοιχα ( $p= 0,34$ ).

Έγινε επίσης σύγκριση της μυϊκής δύναμης ανάμεσα στην ομάδα υψηλής και μέτριας συχνότητας HNME με την κλίμακα MRC και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με σκορ  $55,33 \pm 3,05$  και  $57 \pm 3,57$  αντίστοιχα ( $p= 0,46$ ). Στην δυναμομέτρηση χειρός για το δεξί άνω άκρο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα υψηλής συχνότητας να έχει 18 και την ομάδα μέτριας συχνότητας να έχει  $20,5 \pm 11,9$  ( $p= 0,86$ ). Οι τιμές για την δυναμομέτρηση χειρός για το αριστερό άνω άκρο αντίστοιχα ήταν 18 στην ομάδα υψηλής και  $22,5 \pm 14,36$  στην ομάδα μέτριας συχνότητας ( $p= 0,28$ ).

**Πίνακας 16.** Τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T3 κατά την αφύπνιση μεταξύ της ομάδας ελέγχου και όλων των ασθενών που εφαρμόστηκε ο HNME.

	<b>Ασθενείς HNME</b>	<b>Ομάδα ελέγχου</b>	<b>p</b>
<b>MRC</b>	<b><math>56,44 \pm 3,32</math> (N=9)</b>	<b><math>57 \pm 3,57</math> (N=4)</b>	<b>0,46</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός δεξιά</b>	<b><math>20 \pm 10,36</math> (N=5)</b>	<b><math>23 \pm 9,84</math> (N=3)</b>	<b>0,7</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός αριστερά</b>	<b><math>21,60 \pm 12,6</math> (N=5)</b>	<b><math>30,66 \pm 11,37</math> (N=3)</b>	<b>0,34</b>



**Πίνακας 17.** Τιμές των μετρήσεων την χρονική στιγμή T3 κατά την έξοδο από το νοσοκομείο μεταξύ της ομάδας υψηλής και μέτριας συχνότητας ΗΝΜΕ.

	<b>Ασθενείς HF ΗΝΜΕ</b>	<b>Ασθενείς MF ΗΝΜΕ</b>	<b>p</b>
<b>MRC</b>	<b>55,33 ± 3,05 (N=2)</b>	<b>57 ± 3,57 (N=3)</b>	<b>0,46</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός δεξιά</b>	<b>18 (N=1)</b>	<b>20,5 ± 11,9 (N=4)</b>	<b>0,86</b>
<b>Δυναμομέτρηση χειρός αριστερά</b>	<b>18 (N=1)</b>	<b>22,5 ± 14,36 (N=4)</b>	<b>0,28</b>

#### **Αποτελέσματα σύγκρισης μεταξύ στην πορεία του χρόνου όλων των ασθενών**

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της μυϊκής δύναμης όλων των ασθενών μεταξύ των χρονικών στιγμών των μετρήσεων. Μεταξύ της MRC (T1) και MRC (T2) βρέθηκε η MRC (T1)  $48,85 \pm 6$  και  $5004,7 \pm 6,1$  αντίστοιχα με  $p=0,01$ . Μεταξύ της MRC (T2) και MRC (T3) βρέθηκε η MRC (T2)  $54,7 \pm 6,1$  και  $55,8 \pm 3,9$  αντίστοιχα με  $p=0,039$ . Αναφορικά με την σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομετρία χειρός για το δεξί άνω άκρο μεταξύ της HG (T1) και HG (T2) βρέθηκε η HG (T1)  $8,2 \pm 3,4$  και η HG (T2)  $11,5 \pm 5$  με  $p=0,01$ . Για το αριστερό άνω άκρο αντίστοιχα βρέθηκε η HG (T1)  $8 \pm 4,2$  και η HG (T2)  $12 \pm 4,5$  με  $p=0,22$ . Αναφορικά με την σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομετρία χειρός για το δεξί άνω άκρο μεταξύ της HG (T2) και HG (T3) βρέθηκε η HG (T2)  $11,5 \pm 5$  και η HG (T3)  $20,8 \pm 8,3$  με  $p=0,9$ . Για το

αριστερό άνω άκρο αντίστοιχα βρέθηκε η HG (T2)  $12 \pm 4,5$  και η HG (T3)  $25,3 \pm 10,3$  με  $p=0,007$ .

**Πίνακας 18:** Τιμές των μετρήσεων στην πορεία του χρόνου όλων των ασθενών.

	T1	T2	T3	P
<b>MRC</b>	<b><math>48,85 \pm 6</math></b>	<b><math>54,7 \pm 6,1</math></b>	<b><math>55,8 \pm 3,9</math></b>	<b>0,01 (T1-T2) 0,039 (T2-T3)</b>
<b>Δυναμομετρία χειρός δεξιά</b>	<b><math>8,2 \pm 3,4</math></b>	<b><math>12 \pm 4,5</math></b>	<b><math>20,8 \pm 8,3</math></b>	<b>0,01 (T1-T2) 0,9 (T2-T3)</b>
<b>Δυναμομετρία χειρός αριστερά</b>	<b><math>8 \pm 4,2</math></b>	<b><math>12 \pm 4,3</math></b>	<b><math>25,3 \pm 10,3</math></b>	<b>0,22 (T1-T2) 0,007 (T2-T3)</b>

### Αποτελέσματα σύγκρισης στην πορεία του χρόνου των ασθενών της ομάδας ελέγχου

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της μυϊκής δύναμης ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου μεταξύ των χρονικών στιγμών των μετρήσεων. Μεταξύ της MRC(T1) και MRC (T2) βρέθηκε η MRC (T1)  $47,33 \pm 7,3$  και  $56 \pm 5,2$  αντίστοιχα με  $p=0,01$ . Μεταξύ της MRC (T2) και MRC (T3) βρέθηκε η MRC (T2)  $56 \pm 5,2$  και  $54,3 \pm$

5,1 αντίστοιχα με  $p=0,35$ . Αναφορικά με την σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομετρία χειρός για το δεξί άνω άκρο μεταξύ της HG (T1) και HG (T2) βρέθηκε η HG (T1)  $6,5 \pm 2,1$  και η HG (T2)  $8,5 \pm 0,7$  με  $p=0,01$ . Για το αριστερό άνω άκρο αντίστοιχα βρέθηκε η HG (T1)  $5,5 \pm 2,1$  και η HG (T2)  $9 \pm 2,8$  με  $p=0,01$ . Αναφορικά με την σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομετρία χειρός για το δεξί άνω άκρο μεταξύ της HG (T2) και HG (T3) βρέθηκε η HG (T2)  $8,5 \pm 0,7$  και η HG (T3)  $17,5 \pm 3,5$  με  $p=0,01$ . Για το αριστερό άνω άκρο αντίστοιχα βρέθηκε η HG (T2)  $9 \pm 2,8$  και η HG (T3)  $26 \pm 11,3$  με  $p=0,02$ .

**Πίνακας 17:** Τιμές των μετρήσεων στην πορεία του χρόνου των ασθενών της ομάδας ελέγχου.

	T1	T2	T3	P
<b>MRC</b>	<b>47,33 ± 7,3</b>	<b>56 ± 5,2</b>	<b>54,3 ± 5,1</b>	<b>0,01 (T1-T2) 0,35 (T2-T3)</b>
<b>Δυναμομετρία χειρός δεξιά</b>	<b>6,5 ± 2,1</b>	<b>8,5 ± 0,7</b>	<b>17,5 ± 3,5</b>	<b>0,01 (T1-T2) 0,01 (T2-T3)</b>
<b>Δυναμομετρία χειρός αριστερά</b>	<b>5,5 ± 2,1</b>	<b>9 ± 2,8</b>	<b>26 ± 11,3</b>	<b>0,01 (T1-T2) 0,02 (T2-T3)</b>

## Αποτελέσματα σύγκρισης μεταξύ στην πορεία του χρόνου των ασθενών που εφαρμόστηκε ο HNME

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της μυϊκής δύναμης για όλους τους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ο HNME μεταξύ των χρονικών στιγμών των μετρήσεων. Μεταξύ της MRC (T1) και MRC (T2) βρέθηκε η MRC (T1)  $50 \pm 5,7$  και  $55 \pm 7,4$  αντίστοιχα με  $p=0,073$ . Μεταξύ της MRC (T2) και MRC (T3) βρέθηκε η MRC (T2)  $55 \pm 7,4$  και  $56 \pm 5$  αντίστοιχα με  $p= 0,35$ . Αναφορικά με την σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομετρία χειρός για το δεξί άνω άκρο μεταξύ της HG (T1) και HG (T2) βρέθηκε η HG (T1)  $10 \pm 4,2$  και η HG (T2)  $14,5 \pm 6,3$  με  $p= 0,01$ . Για το αριστερό άνω άκρο αντίστοιχα βρέθηκε η HG (T1)  $10,5 \pm 4,9$  και η HG (T2)  $15 \pm 4,2$  με  $p= 0,01$ . Αναφορικά με την σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την δυναμομετρία χειρός για το δεξί άνω άκρο μεταξύ της HG (T2) και HG (T3) βρέθηκε η HG (T2)  $14,5 \pm 6,3$  και η HG (T3)  $22,5 \pm 10$  με  $p= 0,01$ . Για το αριστερό άνω άκρο αντίστοιχα βρέθηκε η HG (T2)  $15 \pm 4,2$  και η HG (T3)  $25 \pm 11,6$  με  $p= 0,02$ .

**Πίνακας 18:** Τιμές των μετρήσεων στην πορεία του χρόνου των ασθενών που εφαρμόστηκε ο HNME (ομάδες MF, HF).

	T1	T2	T3	P
<b>MRC</b>	<b><math>50 \pm 5,7</math></b>	<b><math>55 \pm 7,4</math></b>	<b><math>56 \pm 5</math></b>	<b>0,073 (T1-T2) 0,035 (T2-T3)</b>
<b>Δυναμομετρία χειρός δεξιά</b>	<b><math>10 \pm 4,2</math></b>	<b><math>14,5 \pm 6,3</math></b>	<b><math>22,5 \pm 10</math></b>	<b>0,01 (T1-T2) 0,01 (T2-T3)</b>
<b>Δυναμομετρία χειρός αριστερά</b>	<b><math>10,5 \pm 4,9</math></b>	<b><math>15 \pm 4,2</math></b>	<b><math>25 \pm 11,6</math></b>	<b>0,01 (T1-T2) 0,02 (T2-T3)</b>

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει την επίδραση της εφαρμογής HNME υψηλής και μέτριας συχνότητας στην μυϊκή δύναμη ασθενών που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ. Η εφαρμογή ενός προγράμματος αποκατάστασης συνδυαστικά με την εφαρμογή HNME στα κάτω άκρα αύξησε στατιστικά σημαντικά την μυϊκή δύναμη στους ασθενείς της ΜΕΘ μεταξύ αφύπνισης και εξόδου από την ΜΕΘ καθώς και μεταξύ εξόδου από την ΜΕΘ και εξόδου από το νοσοκομείο. Αν και φάνηκε τάση οι ασθενείς της ομάδας HF με  $MRC=53 \pm 7,07$  (N=7) να έχουν μεγαλύτερη δύναμη στην έξοδο από την ΜΕΘ (μέτρηση T2) από αυτούς της MF με  $MRC 51,11 \pm 7,6$  (N=9) πιθανά λόγω μικρού δείγματος να μην υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Επιπλέον δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την αύξηση της μυϊκής δύναμης των ασθενών στην ΜΕΘ κατά την αφύπνιση στην ΜΕΘ (μέτρηση T1) και στην έξοδο από το νοσοκομείο (T3) όπως εκτιμήθηκε με την κλίμακα MRC και την δυναμομέτρηση χειρός σε σχέση με την εφαρμογή HNME μέτριας συχνότητας. Σε κάθε περίπτωση η αξιολόγηση μικρού δείγματος ασθενών καθιστά απαραίτητη την περαιτέρω διερεύνηση της σύγκρισης HNME διαφορετικής συχνότητας για την αύξηση της μυϊκής δύναμης στην ΜΕΘ.

Έχει φανεί ότι ο HNME αυξάνει περισσότερο την μυϊκή δύναμη σε σχέση με την συνήθη αντιμετώπιση μόνο [88]. Επιπλέον σε προηγούμενη μελέτη που έγινε σύγκριση HNME υψηλής και μέτριας συχνότητας, φάνηκε ότι η εγκάρσια διάμετρος του ορθού μηριαίου μυ δεν μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς της ΜΕΘ που εφαρμόστηκε HNME υψηλής συχνότητας ενώ αντίθετα στην ομάδα μέτριας συχνότητας η εγκάρσια διάμετρος μειώθηκε στατιστικά σημαντικά [136]. Συγκεκριμένα η εφαρμογή HNME με συχνότητα 75 HZ (N=7) σε σχέση με την εφαρμογή HNME 45 HZ (N=12) έδειξε ότι στατιστικά σημαντικά ( $p=0,04$ ) διατήρησε περισσότερο την μυϊκή μάζα στον ορθό μηριαίο μυ όπου η μείωση ήταν  $3.6 \% \pm$

15.3 % και 7.2 %  $\pm$  7.9 % αντίστοιχα. Η μυϊκή δύναμη σχετίζεται με την μυϊκή μάζα με μια ανάλογη σχέση και έτσι η εφαρμογή ΗΝΜΕ αυξάνει και τις δυο παραμέτρους [97, 137]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ΗΝΜΕ αποτελεί ένα μέσο διατήρησης της μυϊκής μάζας σε ασθενείς της ΜΕΘ [138]. Επιπλέον έχει φανεί ότι ο ΗΝΜΕ αυξάνει τη μυϊκή μάζα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στην άρθρωση του γόνατος [139]. Επίσης έχει φανεί ότι ο ΗΝΜΕ αυξάνει τη μυϊκή δύναμη σε ασθενείς με ΧΚΑ και ΧΑΠ [140-142].

Τα τελευταία χρόνια έχουν εφαρμοστεί και πρωτόκολλα ΗΝΜΕ και σε άλλες κατηγορίες ασθενών όπως ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) με θετική επίδραση. Ο ΗΝΜΕ συνδράμει στη πρόληψη της μυϊκής ατροφίας και στη βελτίωση της μυϊκής δύναμης σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον σε ασθενείς με ΧΚΑ έχει φανεί βελτίωση της ποιότητας ζωής και μείωση της κατάθλιψης. Στις περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με ΧΚΑ έχει βρεθεί αύξηση της απόστασης που μπορούσαν να βαδίσουν οι ασθενείς. Άλλα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΚΑ αφορούσαν αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και αύξηση της δύναμης των κάτω άκρων και της αντοχής των τετρακέφαλων μηριαίων. Σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει φανεί αύξηση της απόστασης της βάρδισης και μειώθηκε το οξειδωτικό στρες των μυών. Επίσης βελτιώθηκε η ικανότητα για άσκηση, η ποιότητα ζωής, η δύναμη των μυών, η πνευμονική λειτουργία και μειώθηκε η γενικευμένη φλεγμονή. Επίσης έχει φανεί μεγαλύτερη αύξηση της δύναμης και μειώθηκαν πιο πολύ οι μέρες για τη μεταφορά από το κρεβάτι στο κάθισμα μέσω ΗΝΜΕ σε σχέση με ενεργητική κινησιοθεραπεία.

Ο ΗΝΜΕ φαίνεται να αποτελεί ένα εναλλακτικό μέσο άσκησης και αποκατάστασης σε ομάδες ασθενών όπως ασθενείς με ΧΚΑ και ΧΑ, όμως για τους ασθενείς με μυϊκή αδυναμία στην ΜΕΘ τις περισσότερες φορές ίσως αποτελεί τον μόνο τρόπο άσκησης. Για αυτή την κατηγορία ασθενών είναι πολύ σημαντικό να βρεθούν οι βέλτιστες παράμετροι εφαρμογής σε σχέση με την επίδραση σε παράγοντες όπως η πρόληψη της μυϊκής ατροφίας, η ταχύτερη απομάκρυνση από τον αναπνευστήρα και το νοσοκομείο αλλά και μακροπρόθεσμα την επανεισαγωγή σε νοσοκομείο, την ποιότητα ζωής και την λειτουργικότητα.

Από άποψη φυσιολογίας η επίδραση του HNME αφορά κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς. Έχει φανεί ότι η εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθισμού σε υγιή άτομα ενεργοποιεί τον μετωπιαίο φλοιό του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση εκούσιων κινήσεων όπως συμβαίνει και στην εκούσια κίνηση του σώματος και επομένως προκαλούνται νευρομυϊκές προσαρμογές που έχουν αποτέλεσμα την αύξηση της τάσης της μυϊκής σύσπασης άρα και της μυϊκής δύναμης [143-145].

Αναφορικά με την τοπική επίδραση έχει φανεί ότι η εφαρμογή HNME μιας συνεδρίας προκαλεί την κινητοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων καθώς και την βελτίωση της μικροκυκλοφορίας τόσο των σκελετικών μυών στους οποίους εφαρμόζεται ο HNME όσο και μυών μακριά από την περιοχή της εφαρμογής του HNME [84, 104, 146].

Η πεποίθηση υψηλότερης επίδρασης HNME υψηλής συχνότητας στην μυϊκή δύναμη συγκριτικά με HNME μέτριας συχνότητας βασίζεται στην ενεργοποίηση περισσότερων κινητικών μονάδων και στην επίτευξη τετανικής σύσπασης του μυός. Υψηλότερης συχνότητας HNME αναμένεται να προκαλέσει σύσπαση υψηλότερης έντασης σύσπαση λόγω της άθροισης περισσότερων συσπάσεων στην μονάδα του χρόνου εφόσον ασκούνται περισσότερα ερεθίσματα ανά δευτερόλεπτο [147, 148].

Έτσι ο HNME υψηλής συχνότητας δύναται να επιφέρει υψηλότερες προσαρμογές των μυών σε ασθενείς της ΜΕΘ με μυϊκή αδυναμία. Ο κ. Gorgey και η ομάδα του κατέγραψαν την παραγόμενη τάση από την σύσπαση των μυών μέσω εφαρμογής HNME και παρατήρησαν ότι η μείωση της συχνότητας από 100 HZ σε 25 HZ μείωσε την παραγόμενη τάση από 25 +/- 6 σε 17 +/- 4 N/cm<sup>2</sup> (P < 0,05) [129]. Τα οφέλη του HNME μέτριας και υψηλής συχνότητας στην μυϊκή δύναμη και μάζα ασθενών της ΜΕΘ έχουν μελετηθεί [92, 138, 146]. Οι M.Cabric και J.Appell το 1987 [75] πραγματοποίησαν μία μελέτη για να συγκρίνουν την μέγιστη ισομετρική δύναμη των μυών σε 36 υγιείς άντρες τους οποίους χώρισαν σε τρεις ομάδες. Στην μία ομάδα πραγματοποίησαν ένα πρωτόκολλο εφαρμογής Ηλεκτρικού μυϊκού ερεθισμού με συχνότητα 50 HZ. Στην δεύτερη ομάδα η συχνότητα του ηλεκτρικού ερεθισμού ήταν 200 HZ και η τρίτη ομάδα λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου.

Παρατήρησαν ότι μετά από τις 21 μέρες εφαρμογής του ηλεκτρικού ερεθισμού η ομάδα που ακολούθησε το πρωτόκολλο με την υψηλή συχνότητα είχε υψηλότερη δύναμη στην ισομετρική σύσπαση από την ομάδα χαμηλής συχνότητας.

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η μυϊκή δύναμη αυξήθηκε σε όλους τους ασθενείς μεταξύ της εξόδου από την ΜΕΘ και την έξοδο από το νοσοκομείο και φάνηκε τάση για αύξηση της δύναμης μεταξύ της αφύπνισης και της εξόδου από την ΜΕΘ ( $P=0,1$ ). Αντίστοιχα τα σκορ της δυναμομέτρησης χειρός ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μεταξύ της εξόδου από την ΜΕΘ. Φάνηκε τάση για αύξηση της δυναμομετρίας μεταξύ αφύπνισης και εξόδου από την ΜΕΘ. Στην σύγκριση μεταξύ της ομάδας ελέγχου και όλων των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ παρατηρήθηκε ότι στις ομάδες ΗΝΜΕ φάνηκε τάση για αύξηση της μυϊκής δύναμης ενώ όχι στην ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα φάνηκε στις ομάδες ΗΝΜΕ τάση για αύξηση της κλίμακας MRC μεταξύ της εξόδου από την ΜΕΘ και την έξοδο από το νοσοκομείο με σκορ  $55 \pm 7,4$  και  $56 \pm 5$  με  $p= 0,035$ .

Αντίθετα στην ομάδα ελέγχου φάνηκε τάση για μείωση του σκορ της MRC για τις ίδιες χρονικές στιγμές με σκορ  $56 \pm 5,2$  και  $54,3 \pm 5,1$  αντίστοιχα ( $p=0,35$ ). Επίσης στην δυναμομετρία φάνηκε ότι η στατιστικά σημαντική βελτίωση της μυϊκής δύναμης ήταν υψηλότερη σε απόλυτους αριθμούς για τους ασθενείς που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ. Ειδικότερα μεταξύ της εξόδου από την ΜΕΘ και την έξοδο από το νοσοκομείο στους ασθενείς που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ τα σκορ ήταν αντίστοιχα  $19,5 \pm 10,7$  και  $22,5 \pm 5$  ( $P=0,05$ ) για το δεξί άκρο. Αντίστοιχα για το αριστερό άνω άκρο τα σκορ ήταν  $21,5 \pm 12,8$  και  $25 \pm 11$  ( $p=0,07$ ). Για την ομάδα ελέγχου τα σκορ της δυναμομετρίας για τις ίδιες χρονικές στιγμές ήταν  $16,5 \pm 0,7$  και  $17,5 \pm 3,5$  ( $p=0,01$ ) για το δεξί άνω άκρο και  $24 \pm 8,4$  και  $26 \pm 11$  ( $p=0,01$ ) για το αριστερό άνω άκρο. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η εφαρμογή ΗΝΜΕ μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς της ΜΕΘ [88, 138, 146].

Παρόλα αυτά τα ισχυρά κριτήρια της μελέτης αυτής είναι ότι πρόκειται για προοπτική μελέτη. Οι μετρήσεις έγιναν και στα δύο άκρα εναλλάξ, με διάλειμμα μεταξύ τους ενός λεπτού. Οι αξιολογήσεις πραγματοποιούνταν με χρονική απόσταση 24 ώρες μεταξύ τους από δύο ανεξάρτητους ερευνητές, οι οποίοι δεν



γνώριζαν την ομάδα τυχαιοποίησης ή τη βαθμολογία μεταξύ τους. Κάθε αξιολογητής συμπλήρωνε ειδικό έντυπο με την αναλυτική βαθμολογία κάθε μυϊκής ομάδας καθώς και συνολικά. Το πλεονέκτημα του HNME σε σύγκριση με άλλα μέσα για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης είναι ότι ο HNME μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να ασκηθούν συνειδητά.

## Περιορισμοί

Ένας σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν η δυσκολία που υπάρχει γενικά σε μελέτες σε ασθενείς της ΜΕΘ συναντούν δυσκολίες στην ολοκλήρωση των παρεμβάσεων και των μετρήσεων επειδή οι ασθενείς αυτοί είναι σε σοβαρή κατάσταση και πολλές φορές δεν είναι δυνατό να εφαρμοστεί το πρωτόκολλο αλλά και των αυστηρών κριτηρίων εισαγωγής. Ένας επιπλέον περιορισμός ήταν η απώλεια αρκετών στοιχείων για τεχνικούς λόγους που εμπόδισε την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Το πλήθος των μετρήσεων της κλίμακας μέτρησης της μυϊκής δύναμης MRC για την χρονική στιγμή T1 ήταν 9 (46 απώλειες), για την T2 ήταν 22 (33 απώλειες), για την T3 ήταν 13 (42 απώλειες). Για την δυναμομέτρηση χειρός το πλήθος των μετρήσεων για τις χρονικές στιγμές T1, T2, T3 ήταν αντίστοιχα 7 (48 απώλειες), 19 (36 απώλειες), και 8 (47 απώλειες) για κάθε άνω άκρο. Επιπλέον περιορισμός είναι ότι η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης απαιτεί την πλήρη συνεργασία και διαύγεια του εξεταζομένου, κάτι το οποίο δεν είναι πάντα εφικτό σε ασθενείς της ΜΕΘ. Ακόμη η εφαρμογή του HNME βάσει πρωτοκόλλου πρέπει να εφαρμόζεται στη μέγιστη ανεκτή ένταση, ωστόσο στην παρούσα μελέτη αυτό δεν ήταν εφικτό σε ασθενείς που δεν ήταν αφυπνισμένοι. Ο αριθμός των συνεδριών που πραγματοποιήθηκαν στις ομάδες παρέμβασης ήταν  $10,6 \pm 6$  (μέση τιμή  $\pm$  SD) και το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν 72,71 % το οποίο αν και θεωρείται μέτριο προς υψηλό, αν ήταν υψηλότερο ίσως να βοηθούσε στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Τέλος δεν κατέστη δυνατό να πραγματοποιηθεί και εικονική (placebo) παρέμβαση.

## **Συμπέρασμα-κλινική σημασία**

Η μυϊκή αδυναμία είναι μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς της ΜΕΘ ως αποτέλεσμα της πολυοργανικής ανεπάρκειας, της φαρμακευτικής αγωγής και της γενικότερης κακής κατάστασης του ασθενή. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του ΗΝΜΕ στην αύξηση της μυϊκής δύναμης θα περιορίσει τις αρνητικές συνέπειες σε διάφορα επίπεδα από την παράταση της νοσηλείας και τις επιπλοκές της. Ομοίως, σχετική και ενδιαφέρουσα είναι και η διερεύνηση του συγκεκριμένου προγράμματος ΗΝΜΕ που μπορεί να βελτιστοποιήσει τα οφέλη. Από τη σύγκριση της εφαρμογής δύο πρωτοκόλλων ΗΝΜΕ σε ασθενείς της ΜΕΘ, με ΗΝΜΕ μέτριας και υψηλής συχνότητας, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα που να συνηγορούν υπέρ της χρήσης του ΗΝΜΕ υψηλής συχνότητας για την αύξηση της μυϊκής δύναμης, όπως αυτή αξιολογήθηκε με την MRC και την δυναμομετρία χειρός. Φάνηκε ωστόσο τάση για υψηλότερη αύξηση της δύναμης στους ασθενείς που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες τυφλές με μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων για να τεκμηριωθεί το βέλτιστο πρόγραμμα ΗΝΜΕ για την αύξηση της δύναμης των ασθενών στην ΜΕΘ.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) είναι η μείωση της μυϊκής δύναμης και της μάζας από τις πρώτες μέρες νοσηλείας.

**Σκοπός:** Ο σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση δύο διαφορετικών πρωτοκόλλων ΗΝΜΕ, προς διερεύνηση του βέλτιστου προγράμματος για την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας σε ασθενείς της ΜΕΘ, με την κλίμακα μυϊκής ισχύος MRC και τη δυναμομέτρηση χειρός HGD.

**Μεθοδολογία:** Πεντακόσιοι σαράντα τρεις διαδοχικοί ασθενείς εξήλθαν κατά το διάστημα της μελέτης και 488 από αυτούς εξαιρέθηκαν. Στο σχήμα Χ παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της μελέτης και ο αριθμός των αποκλεισμένων ανά κατηγορία ασθενών. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 55 ασθενείς από τους οποίους οι 14 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, 24 έλαβαν ΗΝΜΕ υψηλής συχνότητας (HF - High Frequency) και 17 έλαβαν ΗΝΜΕ μέτριας συχνότητας (MF - Medium Frequency). Η ενδιάμεση απώλεια στοιχείων μεταξύ των μετρήσεων οφειλόταν είτε στον θάνατο κάποιου ασθενή είτε σε τεχνικούς λόγους.

**Αποτελέσματα:** Στην σύγκριση της μυϊκής δύναμης με την MRC ανάμεσα στην ομάδα υψηλής και στην ομάδα μέτριας συχνότητας φάνηκε τάση οι ασθενείς της ομάδας HF με να έχουν μεγαλύτερη δύναμη στην έξοδο από την ΜΕΘ. Επιπλέον δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά την αφύπνιση (T1) καθώς και την έξοδο από το νοσοκομείο (T3). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους στην δυναμομέτρηση κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ και σε όλες τις χρονικές στιγμές της αξιολόγησης και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Φάνηκε ωστόσο τάση για αύξηση της δύναμης στους ασθενείς που εφαρμόστηκε ο ΗΝΜΕ μεταξύ της εξόδου από την ΜΕΘ και την έξοδο από το νοσοκομείο ενώ στην ομάδα ελέγχου φάνηκε τάση για μείωση της μυϊκής δύναμης για τις ίδιες χρονικές στιγμές.

**Συμπέρασμα:** Ο ΗΝΜΕ αποτελεί ένα ασφαλές και αποτελεσματικό συμπληρωματικό μέσο διατήρησης ή και αύξησης της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα που να συνηγορούν υπέρ της χρήσης του ΗΝΜΕ υψηλής συχνότητας για την αύξηση της μυϊκής δύναμης, όπως αυτή αξιολογήθηκε με την MRC, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με τυφλές μελέτες για τον καθορισμό της επίδρασης ΗΝΜΕ υψηλής συχνότητας σε ασθενείς της ΜΕΘ.

## SUMMARY

A frequent complication in patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) is the decrease in muscle strength and mass from the first days of hospitalization. This study aimed to compare two different NMES protocols, to investigate the optimal parameters for the prevention of muscle atrophy in ICU patients, which were evaluated with the MRC muscle strength scale and the HGD hand dynamometer.

Five hundred and forty-three consecutive patients were discharged during the study period and 488 of them were excluded. A total of 55 patients were randomized of which 14 were randomized to the control group, 24 received high frequency NMES (HF - High Frequency) and 17 received medium frequency NMES (MF - Medium Frequency). Intermittent loss of data between measurements was either due to patient death or technical reasons.

In the comparison of muscle strength with MRC between the high and the moderate frequency group no statistically significant difference was found upon awakening (T1). In the measurements concerning the discharge from the ICU (T2) and the discharge from the hospital (T3) no statistically significant differences were found between the two groups. Although the two groups did not differ from each other in dynamometry at discharge from the ICU and at all time points of the assessment and at discharge from the hospital. However, there was a trend towards an increase in strength in the patients who received NMES between discharge from the ICU and discharge from the hospital, while a trend towards a decrease in muscle strength was seen in the control group for the same time points.

NMES is a safe and effective complementary means of maintaining or increasing muscle strength in patients hospitalized in the ICU. There is no evidence to support the use of high-frequency NMES to increase muscle strength as assessed by the MRC, however further blinded investigation in a larger sample of patients is needed to determine the effect of high-frequency NMES in ICU patients.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stevens RD, M.S., Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness*. Crit Care Med, 2009(2009;37:S299-308).
2. Puthuchery ZA, R.J., McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, *Acute skeletal muscle wasting in critical illness*. JAMA, 2013(310:1591-600).
3. Tortuyaux R, D.J., Jourdain M, *Intensive care unit-acquired weakness: Questions the clinician should ask*. Rev Neurol (Paris), 2022. **Jan-Feb;178(1-2):84-92**.(Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998522.).
4. Yang, T.L., 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. **138, 104–114**
5. Friedrich, O.R., M.B.; Berghe, G.V.D.; Vanhorebeek, I.; Hermans, G.; Rich, M.M.; Larsson, L, *The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically ILL*. Physiol. Rev, 2015. **95, 1025–1109**.
6. De Jonghe B, B.-G.S., Durand MC, Malissin I, Rodrigues P et al, *Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness*. Crit Care Med, 2007. **2007;359:2007-15**.
7. Nanas S, K.K., Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriazi M et al, *Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit*. 2008(118(3):175-81.).
8. David E. Anekwe, S.B., Andre Bussi` ´eres, Jadranka Spahija, *Early Rehabilitation Reduces the Likelihood of Developing Intensive Care Unit-Acquired Weakness: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Physiotherapy, 2019(2020 Jun;107:1-10).
9. Schweickert WD, P.M., 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, 2009(373:1874-82).

10. Maryam Balke 1 2 , M.T., Hendrik Schäfer 2 3 , Pantea Pape 1 , Frank C Mooren 2 3 , Boris Schmitz 2 3, *Therapeutic Potential of Electromyostimulation (EMS) in Critically Ill Patients-A Systematic Review*. *Front Physiol*, 2022(2022 May 9;13:865437).
11. Murphy GS, S.J., Marymont JH, Greenberg SB, Avram and V.J. MJ, *Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit*. *Anesth Analg*, 2008(107:130–7).
12. Alfillé PH, M.C., Chamberlin NL, Eikermann M., *Control of perioperative muscle strength during ambulatory surgery*. *Curr Opin Anaesthesiol.*, 2009(Dec;22(6):730-7.).
13. Dong Z, L.Y., Gai Y, Meng P, Lin H, Zhao Y, Xing J., *Early rehabilitation relieves diaphragm dysfunction induced by prolonged mechanical ventilation: a randomised control study*. *BMC Pulm Med.*, 2021(2021 Mar 29;21(1):106.).
14. Da Costa ML, Q.M., Brindley NM, Burke PE, Grace PA, Bouchier-Hayes D., *Normal inspiratory muscle strength is restored more rapidly after laparoscopic cholecystectomy*. *Ann R Coll Surg Engl.*, 1995. **1995 Jul;77(4):252-5.**
15. Alnahdi AH, Z.J., Snyder-Mackler L, *Hip abductor strength reliability and association with physical function after unilateral total knee arthroplasty: a cross-sectional study*. *Phys Ther.*, 2014(2014 Aug;94(8):1154-62.).
16. Alnahdi AH, Z.J., Snyder-Mackler L., *Hip abductor strength reliability and association with physical function after unilateral total knee arthroplasty: a cross-sectional study*. *Phys Ther.*, 2014(Aug;94(8):1154-62.).
17. Acquired weakness, h.s., and mortality in critically ill patients., *The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis*. *Nurs Crit Care.*, 2020(2020 Nov;25(6):360-367).
18. Connolly BA, J.G., Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, Polkey MI, Moxham J, Hart N, *Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study*. *Crit Care.*, 2013(2013 Oct 10;17(5):R229).

19. De Jonghe B, S.T., Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, Outin H, Bastuji-Garin S, *Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study.* JAMA, 2002(2002 Dec 11;288(22):2859-67).
20. Chlan LL, T.M., Guttormson J, Savik K, *Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation.* Am J Crit Care, 2015(24:e91–98).
21. Wolfe KS, P.B., MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM, Hall JB, Kress JP, *Impact of vasoactive medications on ICU-acquired weakness in mechanically ventilated patients.* . Chest, 2018(154:781–787).
22. Yang T, L.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(138:104–114).
23. Latronico N, B.C., *Critical illness polyneuropathy and myopathy 20 years later. No man’s land? No, it is our land! !* Intensive Care Med, 2016(42:1790–1793).
24. Fan E, C.F., Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, Hopkins RO, Hough CL, Kress JP, Latronico N, Moss M, Needham DM, Rich MM, Stevens RD, Wilson KC, Winkelman C, Zochodne DW, Ali NA; ATS, *An ofcial American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults.* American Thoracic Society, 2014(190:1437–46).
25. Yang T, L.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(138:104–114).
26. De Jonghe B, S.T., Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, Outin H, Bastuji-Garin S, *Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study.* JAMA, 2002(288:2859–2867).
27. Goossens C, M.M., Derde S, Vander Perre S, Dufour T, Thiessen SE, Güiza F, Janssens T, Hermans G, Vanhorebeek I, De Bock K, Van den Berghe G, Langouche L, *Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-*



- induced muscle wasting and weakness. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017(Epub 2016 Jul 20).
28. Hermans G, C.M., Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S, Meersseman P, Derese I, Mesotten D, Wouters PJ, Van Cromphaut S, Debaveye Y, Gosselink R, Gunst J, Wilmer A, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, *Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial*. *Lancet Respir Med.*, 2013( 1: 621–629).
  29. Goossens C, M.M., Derde S, Vander Perre S, Dufour T, Thiessen SE, Güiza F, Janssens T, Hermans G, Vanhorebeek I, De Bock K, Van den Berghe G, Langouche L. , *Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. Cachexia Sarcopenia Muscle.*, 2017(2017 Feb;8(1):89-101.).
  30. Garnacho-Montero J, M.-O.J., García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, Garnacho-Montero MC, Moyano-Del-Estad MR., *Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients*. *Intensive Care Med.*, 2001.
  31. Wolfe KS, P.B., MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM, Hall JB, Kress JP., *Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients*. *Chest*, 2018(2018 Oct;154(4):781-787).
  32. Jatin G. Burniston PhD, N.C.P., William A. Clark PhD, Lip-Bun Tan DPhil, David F. Goldspink DSc, *Dose-dependent apoptotic and necrotic myocyte death induced by the  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist, clenbuterol*. *MUSCLE AND NERVE*, 2005. **32**(6).
  33. Jatin G. Burniston, Y.N., William A. Clark, John Colyer, Lip-Bun Tan, and David F. Goldspink, *Myotoxic effects of clenbuterol in the rat heart and soleus muscle*. *JOURNAL OF APLIED PHYSIOLOGY*, 2002. **J Appl Physiol**93(12).
  34. Yang T, L.Z., Jiang L, Xi X., *Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care*, 2018(2018 Aug 3;22(1):187).

35. Rochweg B, O.S., Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G., *Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med.
36. Hermans G, W.A., Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F, Van den Berghe G, *Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit*. Am J Respir Crit Care Med, 2007(2007 Mar 1;175(5):480-9).
37. deBacker J, H.N., Fan E., *Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient*. Chest, 2017(Mar;151(3):697-706).
38. Bourenne J, H.S., Roch A, Gainnier M, Papazian L, Forel JM, *Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome*. 2017 Jul;5(14):291, 2017.
39. de Backer J, H.N., Fan E, *Neuromuscular blockade in the 21st century management of the critically ill patient*. 2017(Mar;151(3):697-706.).
40. Papazian L, F.J., Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A, *Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2010(2010 Sep 16;363(12):1107-16).
41. Moss M, H.D., Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC, *Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 2019(2019 May 23;380(21):1997-2008).
42. Wieske L, v.H.R., Witteveen E, Verhamme C, Schultz MJ, van Schaik IN, Horn J., *Is gentamicin affecting the neuromuscular system of critically ill patients?* . Intensive Care Med., 2015(2015 Apr;41(4):727-8.).
43. J, F., *Complications of Sedation in Critical Illness: An Update*. Crit Care Nurs Clin North Am., 2016(2016 Jun;28(2):227-39).

44. Parry SM, P.Z., *The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment*. . Extrem Physiol Med, 2015(2015 Oct 9;4:16.).
45. Latronico N, B.C., *Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis*. Lancet Neurol 2011(10:931–941).
46. Latronico N, F.O., *Electrophysiological investigations of peripheral nerves and muscles: a method for looking at cell dysfunction in the critically ill patients*. Crit Care Med, 2019(23:33).
47. Puthuchery ZA, R.J., McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, Velloso C, Seymour J, Agle CC, Selby A, Limb M, Edwards LM, Smith K, Rowleron A, Rennie MJ, Moxham J, Harridge SD, Hart N, Montgomery HE., *Acute skeletal muscle wasting in critical illness*. JAMA, 2014(2014 Feb 12;311(6):625).
48. Derde S, H.G., Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, Bruyninckx F, D’Hoore A, Larsson L, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, *Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients*. Crit Care Med, 2012( 40(1):p 79-89, January 2012).
49. O Friedrich 1 , M.B.R., G Van den Berghe 1 , I Vanhorebeek 1 , G Hermans 1 , M M Rich 1 , L Larsson 1, *The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill* Physiol Rev, 2015(2015 Jul;95(3):1025-109).
50. Ilse Vanhorebeek 1 , J.G., Sarah Derde, Inge Derese, Magaly Boussemaere, Fabian Güiza, Wim Martinet, Jean-Pierre Timmermans, André D'Hoore, Pieter J Wouters, Greet Van den Berghe, *Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients*. J Clin Endocrinol Metab., 2011(2011 Apr;96(4):E633-45.).
51. Ilse Vanhorebeek1 , N.L., 3 and Greet Van den Berghe1\*, *ICU-acquired weakness*. Intensive Care Med, 2020(2020 Apr;46(4):637-653).
52. Vanpee G, H.G., Segers J, Gosselink R., *Assessment of limb muscle strength in critically ill patients: a systematic review*. Crit Care Med, 2014(2014 Mar;42(3):701-11).

53. Hermans G, C.B., Vanhullebusch T, Segers J, Vanpee G, Robbeets C, Casaer MP, Wouters P, Gosselink R, Van Den Berghe G, *Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit*. Muscle Nerve. **10.1002/mus.22219**(2012 Jan;45(1):18-25).
54. Denehy L, d.M.N., Skinner EH, Edbrooke L, Haines K, Warrillow S, Berney S, A *physical function test for use in the intensive care unit: validity, responsiveness, and predictive utility of the physical function ICU test (scored)*. Phys Ther. 2012, (Dec;93(12):1636-45).
55. Huang M, C.K., Zanni JM, Parry SM, Neto SG, Neto JA, da Silva VZ, Kho ME, Needham DM, *Functional Status Score for the ICU: An International Clinimetric Analysis of Validity, Responsiveness, and Minimal Important Difference*. Crit Care Med, (Dec;44(12):e1155-e1164).
56. Parry SM, G.C., Berney S, Jones J, Beach L, El-Ansary D, Koopman R, Denehy L, *Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties*. Intensive Care Med, (2015 May;41(5):744-62).
57. Stevens RD, M.S., Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, Ali NA, Sharshar T, *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness*. Crit Care Med, 2009(2009 Oct;37(10 Suppl):S299-308).
58. Latronico N, H.M., Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, Iwashyna T, Arabi Y, Citerio G, Ely EW, Hall J, Mehta S, Puntillo K, Van den Hoeven J, Wunsch H, Cook D, Dos Santos C, Rubenfeld G, Vincent JL, Van den Berghe G, Azoulay E, Needham DM, *The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness*. Intensive Care Med, 2017(Epub 2017 Mar 13).
59. Kelmenson DA, Q.D., Moss M, *What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study*. Crit Care, (2018 Dec 17;22(1):342).
60. Parry SM, B.S., Granger CL, Dunlop DL, Murphy L, El-Ansary D, Koopman R, Denehy L. A, *A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of*

- weakness in intensive care: an observational study.* Crit Care, 2015(2015 Feb 26;19(1):52).
61. Roberson AR, S.A., Grossman C, Acevedo E, Salyer J, *Influence of muscle strength on early mobility in critically ill adult patients: Systematic literature review.* Heart Lung, (2018 Jan-Feb;47(1):1-9).
  62. Langhans C, W.-C.S., Schmidt F, Hamati J, Kny M, Zhu X, Wollersheim T, Koch S, Krebs M, Schulz H, Lodka D, Saar K, Labeit S, Spies C, Hubner N, Spranger J, Spuler S, Boschmann M, Dittmar G, Butler-Browne G, Mouly V, Fielitz J., *Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy.* PLoS One., (2014 Mar 20;9(3):e92048).
  63. Rabiee A, N.S., Hashem MD, Huang M, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al., *Depressive symptoms after critical illness: a systematic review and metaanalysis.* Crit Care Med. , 2016(2016 Sep;44(9):1744-53.).
  64. Nikayin S, R.A., Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, Needham DM. , *Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis.* Gen Hosp Psychiatry, 2016(2016 Nov-Dec;43:23-29.).
  65. Parker AM, S.T., Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM., *Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis.* Crit Care Med., 2015(2015 May;43(5):1121-9.).
  66. Jackson JC, H.R., Gordon SM, Hopkins RO, Girard TD, Ely EW., *Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem.* Crit Care, (2007;11(1):R27).
  67. Honarmand K, L.R., Priestap F, Chen JL, McIntyre CW, Owen AM, Slessarev M., *Natural History of Cognitive Impairment in Critical Illness Survivors. A Systematic Review.* Am J Respir Crit Care Med., 2020.
  68. De Bels D, H.P., Redant S., *Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients.* N Engl J Med. 2011, (2020 Jun 25;382(26):e107.).

69. Kress JP, G.B., Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB, *The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med., (2003 Dec 15;168(12):1457-61.).
70. McPeake JM, H.P., Darroch G, Iwashyna TJ, MacTavish P, Robinson C, Quasim T., *Social and economic problems of ICU survivors identified by a structured social welfare consultation*. Crit Care, 2019(2019 May 2;23(1):153.).
71. Denny-Brown, D., *"On the Nature of Postural Reflexes"*. JSTOR, 1929.
72. Ranvier, L.-A., *De quelques faits relatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés*. Archives de Physiologie Normale et Pathologique, 1874.
73. Alex R Ward, N.S., *Russian Electrical Stimulation: The Early Experiments*. Physical Therapy, 2002. **Volume 82**(Issue 10).
74. S. Salmons, G.V., *The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles*. J Physiol, 1969. **201(3): 535–549**.
75. M Cabric 1, H.J.A., *Effect of electrical stimulation of high and low frequency on maximum isometric force and some morphological characteristics in men*. Int J Sports Med, 1987. **Aug;8(4):256-60**.
76. Maffiuletti, N.A., *Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation*. Eur J Appl Physiol, 2010. **110(2): p. 223-34**.
77. Vanderthommen, M., et al., *A comparison of voluntary and electrically induced contractions by interleaved 1H- and 31P-NMRS in humans*. J Appl Physiol (1985), 2003. **94(3): p. 1012-24**.
78. *Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory* Am J Phys Med Rehabil, 2001. **80:206–214**
79. Gorgey A, M.E., Kendall G, Dudley G, *Effects of neuromuscular electrical stimulation parameters on specific tension*. Eur J Appl Physiol, 2006. **97:737–744**

80. Herzig, D., N.A. Maffioletti, and P. Eser, *The Application of Neuromuscular Electrical Stimulation Training in Various Non-neurologic Patient Populations: A Narrative Review*. PM R, 2015.
81. Gerovasili, V., *Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study*. a randomized study. Crit Care. 2009, 2009(2009 Oct 8. PMID: 19814793;).
82. Eleftherios Karatzanos, V.G., Dimitrios Zervakis, Elli-Sophia Tripodaki, Kleovoulos Apostolou, Ioannis Vasileiadis, Emmanouil Papadopoulos, Georgios Mitsiou, Dimitra Tsimpouki, Christina Routsis, and Serafim Nanas, *Electrical Muscle Stimulation: An Effective Form of Exercise and Early Mobilization to Preserve Muscle Strength in Critically Ill Patients*. Crit Care Res Pract. 2012, 2012(Apr 1. PMID: 22545212).
83. Agapitou, V., et al., *Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure*. . J Heart Lung Transplant. 2013, 2013(Apr;32(4):431-6).
84. Angelopoulos, E., *Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study* Ann Intensive Care. 2013, 2013( Dec 19;3(1):39).
85. Roig M, R.W., *Electrical stimulation and peripheral muscle function in COPD: a systematic review*. . Respir Med. 2009, 2009(Apr;103(4):485-95).
86. Herridge MS, T.C., Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, et al, *Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med. 2011, 2011( Apr 7;364(14):1293-304. ).
87. Roig M, S.B., Reid WD, *Eccentric exercise in patients with chronic health conditions: a systematic review*. . Physiother Can. 2008, 2008(Spring;60(2):146-60).
88. Irini Patsaki, M.a., Vasiliki Gerovasili, MD b,\* , Georgios Sidiras, PhD a, Eleftherios Karatzanos, PhD b, M.a. Georgios Mitsiou, Emmanuel Papadopoulos, PhD a, Anna Christakou, PhD a, Christina Routsis, MD a, and A.K. , MD a, Serafim Nanas, MD a, *Effect of neuromuscular stimulation and*

- individualized rehabilitation on muscle strength in Intensive Care Unit survivors: A randomized trial.* J Crit Care. 2017, 2017(Aug;40:76-82.).
89. Guillaume Fossat, P.F.B., PT; Léa Courtes, PT; Sabine Bobet, PT; Arnaud Dupont, PT; Anne Bretagnol, MD; Dalila Benzekri-Lefèvre, MD; Toufik Kamel, MD; Grégoire Muller, MD; Nicolas Bercault, MD; François Barbier, MD, PhD; Isabelle Runge, MD; Mai-Anh Nay, MD; Marie Skarzynski, MD; Armelle Mathonnet, MD; Thierry Boulain, MD, *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. 2018, 2018(Jul 24;320(4):368-378. ).
90. Johan Segers, P., PhD a,b, Ilse Vanhorebeek, MEng, PhD c, Daniel Langer, PT, PhD a, Noppawan Charususin, PT, PhD a,d, Weili Wei, MD, PhD a,e, Bregje Frickx, PT, MSc f, Inge Demeyere, PT, MSc b,, P. Beatrix Clerckx, MSc a,b, Michael Casaer, MD, PhD b,c, Inge Derese, BSc c, Sarah Derde, BSc, PhD c,, and B.c. Lies Pauwels, Greet Van den Berghe, MD, PhD b,c, Greet Hermans, MD, PhD c,f, Rik Gosselink, PT, PhD, *Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients – A within subject randomized controlled trial.* J Crit Care. 2021, 2020(Apr;62:65-71).
91. Michelle E. Kho, P., PhD<sup>1,2</sup>, Alexander D. Truong, MD, MPH<sup>3</sup>, Jennifer M. Zanni, PT, DScPT<sup>1,4,6</sup>, Nancy D. Ciesla, DPT, MS<sup>5,6</sup>, Roy G. Brower, MD<sup>5</sup>, Jeffrey B. Palmer, MD<sup>1</sup>, and and F. Dale M. Needham, MD, PhD, *Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: A randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment.* J Crit Care. 2015, 2015(Feb;30(1):32-9. doi).
92. Pablo O. Rodriguez MDa, b., c,\*, Mariano Setten PT a,d, Luis P. Maskin MDa, Ignacio Bonelli MDa,b, Silvana Romero Vidomlansky MDe, Shiry Attie MDa, and S.K.M. Silvana L. Frosiani PT d, Ricardo Valentini MDa,b, *Muscle weakness in septic patients requiring mechanical ventilation: Protective effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation.* J Crit Care. 2012, 2012(Jun;27(3):319.e1-8).



93. Petr Waldauf, N.H., 2 Barbora Blahutova ,1 Jan Gojda,3 Tomáš Urban,1 Adéla Krajčová,1 and K.J. Michal Fric, 1 Kamila Řasová,2 František Duška 1, *Functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry-based progressive mobility programme for mechanically ventilated patients: randomised controlled trial with 6 months follow-up*. Thorax. 2021, 2020(Jul;76(7):664-671).
94. Paulo Eugênio Silva<sup>1</sup>, Rita de Cássia Marqueti<sup>3</sup>, Karina Livino-de-Carvalho<sup>4</sup>, Amaro Eduardo Tavares de Araujo<sup>2</sup>, V.M.d.S. Joana Castro<sup>2</sup>, Luciana Vieira<sup>6</sup>, Vinicius Carolino Souza<sup>7</sup>, Lucas Ogura Dantas<sup>8</sup>, and O.T.N. Gerson Cipriano Jr<sup>3, 7,9</sup>, Nicolas Babault<sup>10</sup> and Joao Luiz Quagliotti Durigan<sup>3</sup>, *Neuromuscular electrical stimulation in critically ill traumatic brain injury patients attenuates muscle atrophy, neurophysiological disorders, and weakness: a randomized controlled trial*. J Intensive Care. 2019 2019(Dec 12;7:59).
95. Hassan Abdelaziz Abu-Khaber, A.M.Z.A., 1,2, Esslam Mohammed Abdelkarim, *Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation*. 2013.
96. Johan Segers, P., PhD a,b, Ilse Vanhorebeek, MEng, PhD c, Daniel Langer, PT, PhD a, Noppawan Charususin, PT, PhD a,d, Weili Wei, MD, PhD a,e, Bregje Frickx, PT, MSc f, Inge Demeyere, PT, MSc b, *Early neuromuscular electrical stimulation reduces the loss of muscle mass in critically ill patients – A within subject randomized controlled trial*. J Crit Care. 2021, 2021(Apr;62:65-71).
97. Letícia Ferreira Falavigna, P., Michele Goncalves Silva, PT<sup>1</sup>, Amanda Lopes de Almeida Freitas, PT<sup>1</sup>, Priscila Figueiredo dos Santos Silva,, *Effects of electrical muscle stimulation early in the quadriceps and tibialis anterior muscle of critically ill patients*. Physiother Theory Pract. 2014 2014(May;30(4):223-8).
98. Christina Routsis, V.G., Ioannis Vasileiadis, Eleftherios Karatzanos, Theodore Pitsolis, Elli Tripodaki, and D.Z.a.S.N. Vasiliki Markaki, *Research Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial*. Epub 2010, 2010(Apr 28. PMID: 20426834).

99. Evangelia Koutsoumpa, P., Demosthenes Makris, MD, PhD, Athina Theochari, MSc, Dimitra Bagka, MSc, Stathis Stathakis, MD, PhD, Efstratios Manoulakas, MD, PhD, Markos Sgantzios, MD, PhD, and Epaminondas Zakynthinos, MD, PhD, *EFFECT OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NEUROMUSCULAR STIMULATION ON MYOPATHY IN INTENSIVE CARE PATIENTS*. Am J Crit Care. 2018 2018(Nov;27(6):495-503).
100. Leite MA, O.E., Albert J, Costa CRLM, Garcia AM, Czapiessvski FDN, Ogasawara SM, Bertolini GRF, Jorge AC, Duarte PAD., *Neuromuscular Electrical Stimulation of the Quadriceps and Diaphragm in Critically Ill Patients: A Pilot Study*. Crit Care Res Pract. 2018 2018(Jul 8;2018:4298583).
101. Rodrigo Cerqueira Borges , F.G.S., *Association Between Muscle Wasting and Muscle Strength in Patients Who Developed Severe Sepsis And Septic Shock*. Shock. 2019, 2019(Mar;51(3):312-320).
102. Petersen AM, P.B., *The anti-inflammatory effect of exercise*. . J Appl Physiol (1985), 2005(2005 Apr;98(4):1154-62).
103. Débora da Luz Scheffer 1 , A.L., *Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020 2020(Oct 1;1866(10):165823.).
104. Christos Stefanou 1 , E.K., Georgios Mitsiou 1 , Katerina Psarra 2 , Epameinondas Angelopoulos 1 , Stavros Dimopoulos 1 3 , Vasiliki Gerovasili 1 , Efstathios Boviatsis 4 , Christina Routsis 1 , Serafeim Nanas 5, *Neuromuscular electrical stimulation acutely mobilizes endothelial progenitor cells in critically ill patients with sepsis* Ann Intensive Care. 2016, 2016(Dec;6(1):21. ).
105. Segers J, H.G., Bruyninckx F, Meyfroidt G, Langer D, Gosselink R, *Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients*. J Crit Care. 2014, 2014(Dec;29(6):1082-8).
106. Sillen, M.J., et al., *Metabolic load during strength training or NMES in individuals with COPD: results from the DICES trial*. BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 146.

107. Sillen, M.J., et al., *Oxygen uptake, ventilation, and symptoms during low-frequency versus high-frequency NMES in COPD: a pilot study*. Lung, 2011. **189**(1): p. 21-6.
108. Agapitou, V., et al., *Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(4): p. 431-6.
109. Maffiuletti, N.A., et al., *Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review*. BMC Med, 2013. **11**: p. 137.
110. Parry, S.M., et al., *Electrical muscle stimulation in the intensive care setting: a systematic review*. Crit Care Med, 2013. **41**(10): p. 2406-18.
111. Williams, N. and M. Flynn, *A review of the efficacy of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients*. Physiother Theory Pract, 2014. **30**(1): p. 6-11.
112. Routsis, C., et al., *Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R74.
113. Karatzanos, E., et al., *Electrical muscle stimulation: an effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients*. Crit Care Res Pract, 2012. **2012**: p. 432752.
114. Angelopoulos, E., et al., *Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study*. Ann Intensive Care, 2013. **3**(1): p. 39.
115. Nuhr, M.J., et al., *Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure*. Eur Heart J, 2004. **25**(2): p. 136-43.
116. van Buuren, F., et al., *Electrical myostimulation improves left ventricular function and peak oxygen consumption in patients with chronic heart failure: results from the exEMS study comparing different stimulation strategies*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(7): p. 523-34.

117. Dobsak, P., et al., *Electrical stimulation of skeletal muscles. An alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure?* Int Heart J, 2006. **47**(3): p. 441-53.
118. Deley, G., et al., *Do low-frequency electrical myostimulation and aerobic training similarly improve performance in chronic heart failure patients with different exercise capacities?* J Rehabil Med, 2008. **40**(3): p. 219-24.
119. Harris, S., et al., *A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure.* Eur Heart J, 2003. **24**(9): p. 871-8.
120. Karavidas, A., et al., *Effects of functional electrical stimulation on quality of life and emotional stress in patients with chronic heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy: a randomised, placebo-controlled trial.* Eur J Heart Fail, 2008. **10**(7): p. 709-13.
121. Quittan, M., et al., *Strength improvement of knee extensor muscles in patients with chronic heart failure by neuromuscular electrical stimulation.* Artif Organs, 1999. **23**(5): p. 432-5.
122. Zanotti, E., et al., *Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation.* Chest, 2003. **124**(1): p. 292-6.
123. Vivodtzev, I., et al., *Tolerance and physiological correlates of neuromuscular electrical stimulation in COPD: a pilot study.* PLoS One, 2014. **9**(5): p. e94850.
124. Sillen, M.J., et al., *The metabolic response during resistance training and neuromuscular electrical stimulation (NMES) in patients with COPD, a pilot study.* Respir Med, 2008. **102**(5): p. 786-9.
125. Vieira, P.J., et al., *Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients.* Respir Med, 2014. **108**(4): p. 609-20.
126. Abdellaoui, A., et al., *Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study.* Eur Respir J, 2011. **38**(4): p. 781-8.
127. Chaplin, E.J., et al., *Neuromuscular stimulation of quadriceps in patients hospitalised during an exacerbation of COPD: a comparison of low (35 Hz) and high (50 Hz) frequencies.* Physiother Res Int, 2013. **18**(3): p. 148-56.

128. Duchateau, J. and K. Hainaut, *Training effects of sub-maximal electrostimulation in a human muscle*. Med Sci Sports Exerc, 1988. **20**(1): p. 99-104.
129. Gorgey AS, M.E., Kendall T, Dudley GA., *Effects of neuromuscular electrical stimulation parameters on specific tension*. 2006.
130. LeGall JR, L.P., Alpérovitch A. *APACHE II, a severity of disease classification system*. Crit Care Med. 1985, 1986(Oct;13(10):818-29).
131. López-Calder C, G.-D.M., Carpio-Sanz J, Alvarez-Rodríguez J, Aguilar-Alonso E, Castillo-Lorente E, Barrueco-Francioni JE, Rivera-Fernández R. , *External validation of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 in Spain*. 2014.
132. Rahul Kashyap<sup>1</sup> , K.M.S., *Current Utility of Sequential Organ Failure Assessment Score: A Literature Review and Future Directions* Open Respir Med J. 2021, 2021(Apr 13;15:1-6).
133. Hermans, *Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit*. 2019.
134. 1, R.D.B., *Use of handgrip dynamometry for diagnosis and prognosis assessment of intensive care unit acquired weakness: A prospective study* 2019.
135. Vanpee G, S.J., Van Mechelen H, *The interobserver agreement of handheld dynamometry for muscle strength assessment in critically ill patients*. 2011.
136. Georgopoulos C1\*, K.A., Patsaki E1,2, Sidiras G1,Vasileiadis I1, Magira E1, Nanas S1, Karatzanos E1, *High- vs medium-frequency neuromuscular electrical stimulation protocols on muscle mass in Intensive Care Unit patients, a pilot study*. Health and research journal, 2023.
137. Dirks ML, H.D., Van Assche A, Dendale P, Van Loon LJ, *Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle wasting in critically ill comatose patients*. Clin Sci (Lond) 2015(128(6):357-65).
138. Gerovasili V, S.K., Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, Chatzimichail A, Routsis C, Roussos C, Nanas S., *Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study*. Crit Care, 2009(2009;13(5):R161.).

139. Michael J. Beynon, P., *Utility of Neuromuscular Electrical Stimulation to Preserve Quadriceps Muscle Fiber Size and Contractility Following Anterior Cruciate Ligament Injury and Reconstruction: A Randomized, Sham-Controlled, Blinded Trial*. Am J Sports Med, 2019. **Aug;48(10):2429-2437**. (Epub 2020 Jul 6).
140. Vivodtzev, I., *Tolerance and physiological correlates of neuromuscular electrical stimulation in COPD: a pilot study*. 2014.
141. Harris, S., *A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure*. 2003.
142. Kondo T, Y.S., *Neuromuscular electrical stimulation is feasible in patients with acute heart failure*. . 2021.
143. Gordin J, G.M., Ballay Y, Martin A., *Electrostimulation training effects on neural drive and muscle architecture*. Med Sci Sports Exerc, 2005(2005;37:1291-1299).
144. Smith GV, A.G., Roys SR, Gullapalli RP, *Functional MRI determination of a dose-response relationship to lower extremity neuromuscular electrical stimulation in healthy subjects*. Exp Brain Res, 2003(2003;150: 33-39).
145. Hortobagyi T, M.A., *Neural adaptations to electrical stimulation strength training*. Eur J Appl Physiol, 2011( 2011;111:2439-2449).
146. Gerovasili V, T.E., Karatzanos E, Pitsolis T, Nanas S, *Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients*. Chest 2009(136:1249-1256).
147. Sbruzzi G, S.B., Pimentel GL, Signori LU, Da Silva AN, Oshiro MS, *Effects of low frequency functional electrical stimulation with 15 and 50 Hz on muscle strength in heart failure patients*. Disabil Rehabil, 2011(2011;33(6):486-93).
148. Gorgey AS, M.E., Kendall T, Dudley GA., *Effects of neuromuscular electrical stimulation parameters on specific tension*. Eur J Appl Physiol, 2006(2006;97(6):737-44. ).