# 위험질병 다발신경병증

*대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실*

**이 동 국**

# Critical Illness Polyneuropathy

**Dong Kuck Lee, M.D.**

Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu

***- Abstract -***

The occurrence of muscle weakness in patients with sepsis or multiple organ failure managed in the intensive care unit has been recognized with increasing frequency in the last two decades. The difficulty in examining critically ill patients may explain why this complication has been only recently recognized. This weakness is due to an axonal polyneuropathy which is called critical illness polyneuropathy(CIP). It must be differentiated from myopathy or neuromuscular junction disturbance that can also occur in the intensive care setting. Neither the cause nor the exact mechanism of CIP has been elucidated. Electrophysiological studies demonstrated an acute axonal damage of the peripheral nerves. Before the recognition of CIP, these cases were usually misdiagnosed as Guillain-Barré syndrome. Clinical recovery from the neuropathy is rapid and nearly complete in those patients who survive. Thus, neuropathy acquired during critical illness, although causing a delayed in weaning from ventilatory support and hospital discharge, does not worsen long-term prognosis.

**Key Word :** Critical illness polyneuropathy

## 서 론

현재 전신성 염증성 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)이라고 불리는 패혈성 증후군은 생명이 위독할 정도로 심한 내과적이나 외과적 병으로 치료중인 환자의 20~50%에서 발생한다. 이런 환자의 70% 이상이 위험질병 다발신경병증(critical illness polyneuropathy, CIP)으로 고생하게 된다.[1] 성인에서의 CIP는 1983년 처음 보고된 이후[2-4] 1984년 Bolton 등[5]에 의해 CIP라고 명명된 병으로 이제는 중환자실이나 심한 병을 앓는 환자에서 흔히 볼 수 있게 된 병이다. CIP는 인공호흡기를 떼기가 힘들게하고 다양한 정도의 사지쇠약을 일으키나 만약 환자가 SIRS에서 소생하게 되면 완전한 회복을 보일 수도 있는 병이다. CIP는 축삭성 운동 및 감각 다발신경병증이다.[1] 한편 소아에서 생긴 CIP는 1994년 Sheth 등[6]과 Dimachkie 등[7]에 의해 처음으로 보고되었다.

이 병은 환자가 처한 여러 가지 나쁜 여건으로 인해 진단이 힘든 관계로 과거에는 관심이 적었으나 최근 20여년 사이에는 의학의 발달로 인해 심한 질병을 앓는 환자의 소생과 회복이 늘어나면서 우리의 관심도 더욱 증가하게 되었다.

교신저자 : 이 동 국
대구광역시 남구 대명 4동 3056 - 6
대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
TEL) 053 - 650 - 4267, FAX) 053 - 654 - 9786, e - mail) dklee@cuth.cataegu.ac.kr

## 본 론

### 1. 역사

1983년 Bolton 등[2], Rivner 등[3], 및 Roelofs 등[4]에 의해 처음으로 기술된 이 병은, 호흡마비나 감염같은 심한 전신적인 병이 있다가 호전되면서 호흡근 쇠약이 생기고 인공호흡기를 떼기가 힘들어지며 곧 심한 운동과 감각 다발신경병증이 생기고 뇌척수액은 정상이나 전기생리학적 및 형태학적으로 말초신경에 축삭퇴행을 보이며 점차 자연적인 호전을 보이는 임상적 특징을 가진 환자들을 관찰한 Bolton 등[5]에 의해 1984년에 CIP라고 명명되었다. 이 병이 인식된 후 기계호흡, 비경구적 식사, 혈액 투석 및 심혈관 약물치료 같은 집중치료의학이 더욱 발달하게 되었다. 그 결과 중환자실에서는 사망이 감소되고 다발성 기관 기능부전 증후군(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)을 가진 환자들이 생명을 연장하게 되어 여러 가지 양상의 새로운 병들이 인식되게 되었다. 1991년 Op de Coul 등[8]은 생명이 위험할 정도의 심한 병을 앓는 환자에서는 신경병증과 더불어 근병증도 같이 생기는 경우가 흔한 사실에 착안하여 CIP는 신경병증만 강조한 용어이므로 다발신경근병증(polyneuromyopathy)이 더 정확한 용어라고 하였다. 1993년 Gorson과 Ropper[9]는 급성 호흡마비 후 생기는 운동 축삭병을 호흡마비 신경병증(respiratory failure neuropathy)이라고 하는 것이 생명이 위험한 병을 앓으며 인공호흡중인 환자의 상태를 더 잘 표현해 주는 용어라고 하였다.

### 2. 원인

CIP의 정확한 원인은 아직도 모르나 이 병은 장기간에 걸친 인공환기[8], 췌장염과 주요 췌장수술[10], 인공환기 중 pancuronium bromide의 사용[11], 화상[12,13], 패혈증, 다발 기관부전, gentamycin이나 근이완제의 사용[14], 심한 감염, 성인성 호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome), 영양장애[15], 폐렴, 폐농양, 저알부민혈증과 말초부종[16], 비타민 부족, 면역학적 원인, 허혈, 독소를 생산하는 박테리아, 고오스몰농도(hyperosmolality)나 오스몰농도의 변화, 응고장애[17], 및 외상[18] 등에 연관되어 잘 생긴다.

### 3. 병리

CIP환자의 부검이나 비복신경 생검에서는 운동 및 감각신경섬유소실과 축삭퇴행이 보이며 이런 소견은 원위부에서 저명하게 나타난다. 수초섬유의 소실이 보이기도하나 유의한 분절성 탈수초나 재수초는 나타나지 않는다. 횡격신경(phrenic nerve)과 늑간신경에도 가벼운 축삭퇴행이 보인다. 골격근에서는 탈신경 위축이 보이며 드물게는 괴사도 나타난다. 비복신경생검시 같이 생검한 가자미근(soleus)의 근조직소견은 장기간 누워있음으로 생기는 압박괴사가 잘 동반될 수 있기 때문에 그 결과를 믿기가 힘들다. 한편 장요근(iliopsoas)의 생검에선 신경성 변화와 함께 재생되는 섬유가 같이 보이는 것으로 보아 단상성(monophasic) 충격이 근육에 생긴 것을 알 수 있다. 전자현미경검사에선 신경근접합부에 이상이 보이는데 이 사실은 근이완제에 의한 약리학적 탈신경이 생긴 것을 반영한다고 하겠다.[19-22]

### 4. 발병기전

CIP의 정확한 발병기전은 아직도 모르나 이런 환자의 근위축과 쇠약은 여러 가지 인자들의 작용에 의해 발병할 것으로 생각된다. 일부에서는 혈청 포도당의 증가와 알부민의 감소가 말초신경기능이상과 연관이 있다고 한다. 즉 고혈당증은 당뇨병성 신경병증에서 처럼 신경내막에 저산소증을 일으키고, 저알부민증은 신경내막에 부종을 증가시켜 저산소증을 일으킨다는 것이다. 그외 발병기전에 대한 가설로 영양부족, 자가면역인자, 항생제의 독성 효과, 및 패혈증의 경과중 발생한 독소 등이 있으며[21-23] CIP환자의 혈청에 있는 체액성(humoral) 신경독성인자가 이런 병을 일으키는데 관여한다는 주장도 있다.[24]

한편 여러 기관에 생긴 미세순환(microcirculation)장애 때문에 발병한 패혈증 증후군은 말초신경에도 영향을 끼쳐 에너지를 고갈시켜 원위부에 축삭퇴행이 생기게 한다는 주장도 있다. 즉 미세순환장애 때문에 모세혈관의 투과성이 증가함에 따라 신경근 차단제나 그의 대사산물 같은 독성물질들이 신경내막으로 들어가 신경축삭에 직접적인 손상을 준다는 것이다. 이런 기전은 3가지 형태로 나누어 생각해 볼 수 있다. 즉 패혈증만 의해 다발신경병증이 생긴 경우, 패혈증과 더불어 신경근 차단제에 의해 다발신경병증이 생긴 경우, 및 패혈증과 더불어 신경근 차단제와 피질스테로이드에 의해 다발신경병증이 생긴 경우로 나누어 생각해 볼 수 있다(Fig. 1~3).[25,26]

한편 중환자실에서 장기간 기계환기를 받으면서 전신쇠약을 보이는 환자와 CIP와의 관계는 Fig. 4와 같다.[27]

### 5. 임상양상(Table 1)

CIP는 주로 생명이 위험한 병을 앓는 성인에서 잘 생기나 소아에서도 생길 수 있다.[6,7,22] 이 병의 정확한 발생빈도는 모르나 패혈증이나 다발성 장기부전같은 심한 병을 앓는 환자의 70%에서는 전기생리학적으로 말초

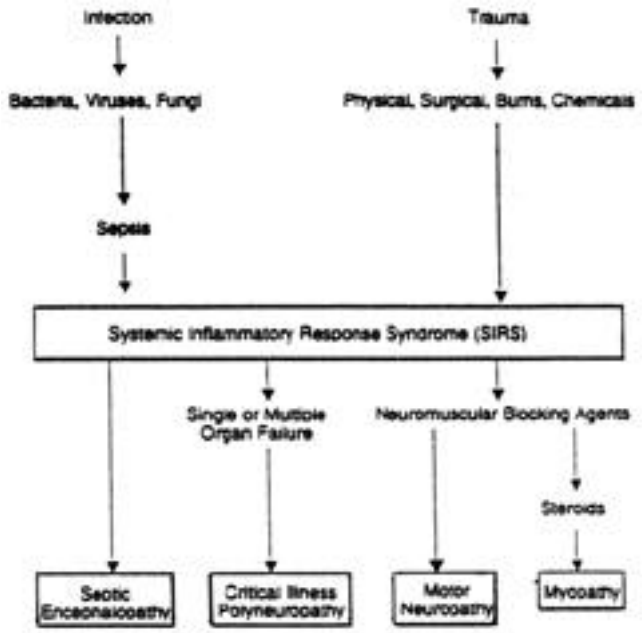


***Figure 1.*** *Various factors associated with the development of the systemic inflammatory response syndrome(SIRS) and its nervous system complications.*[26]

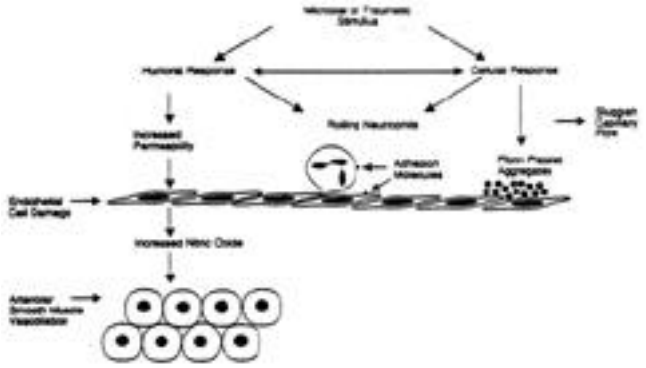

***Figure 2.*** *Theoretical presentation of disturbances in the microcir - culation to various organs, including brain, peripheral nerve, and muscle, in sepsis and the systemic inflammatory response syn - drome. The result is impaired perfusion, due to excessive vasodila - tion through overproduction of nitric oxide and to aggregation of cellular elements through activation of adhesion molecules. Increased capillary permeability causes edema and the potential for entry of toxic substances.*[26]

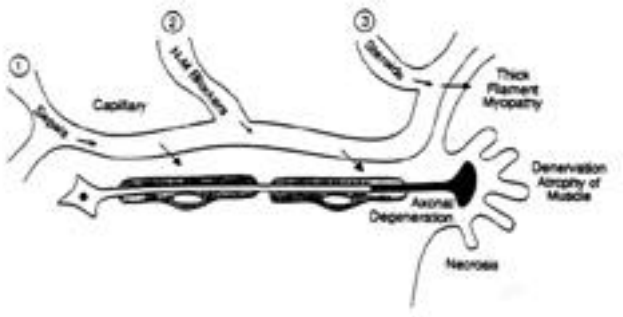


***Figure 3.*** *Theoretical mechanisms of neuromuscular complications of the systemic inflammatory response syndrome(SIRS). 1) Sepsis induces a release of cytokines that cause increased capillary per - meability. This effect, and other microvascular mechanisms, induce a critical illness polyneuropathy, with distal axonal degeneration of nerve and denervation atrophy of muscle. 2) Neuromuscular(N-M) blocking agents in the presence of SIRS traverse the hyperper - meable capillary mem- brane and have a direct toxic effect on nerve, or cause "functional denervation "to increase denervation of muscle. 3) Steroids gain access to muscle by this mechanism, and, in the presence of denervation due to 1 and 2, induce a thick filament myopathy and varying degrees of necrosis. Combination of 1, 2, and 3 may occur in the same patient.*[26]

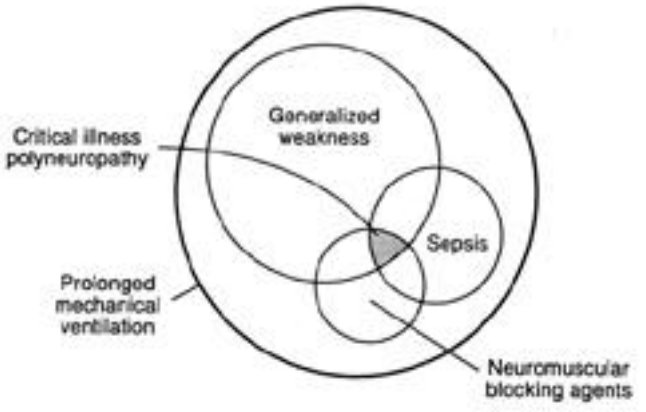


***Figure 4.*** *Diagram showing interrelationship between sepsis and neuromuscular blocking agents in the population of critically ill patients who have generalized weakness and require prolonged mechanical ventilation.*[27]

***Table 1.*** *Clinical features of critical illness polyneuropathy.*[22]

| |
|---|
| Diaphragmatic and intercostal weakness |
| Mild facial weakness |
| Normal ocular signs |
| Symmetric(usually distal) limb weakness |
| Reduced or absent tendon reflexes |
| Variable muscle wasting and fasciculations |
| Normal autonomic function |
| Frequent associated drowsiness |

신경기능 이상을 보이며 30%에서는 신경병증의 임상적 징후를 보인다. 다발신경병증의 빈도는 중환자실에서 보낸 시간에 비례해서 증가하며 특히 4주일 이상 중환자실에서 치료받은 경우에 더욱 증가한다. 대개 기계환기를 중지시키는데 실패한 경우에는 이 병이 있을 것이라고 추측한다. 장기간 호흡기로 숨을 쉬던 환자의 33%에서는 CIP가 생긴다.[21,28] 한편 심한 패혈증을 앓는 경우에서는 5~20%에서 이 병이 생기고 중환자실에서 2주일 이상 치료받은 환자에서는 50%에서 이 병이 생긴다.[16,20,22,29] 심지어는 중환자실에서 임상적 및 전기생리학적으로 전향적(prospective)인 조사를 한 결과 81.8%의 환자들이 CIP의 소견을 보였다.[17] 이와같은 축삭성 다발신경병증은 MODS의 중증도에 비례해서 발생한다고 한다.[30] 중환자실에서 치료받은 기간과 CIP의 발병빈도와 중증도는 Fig. 5와 같다.

이 병에서는 다양한 정도의 사지쇠약과 소모(wasting)가 생기며 쇠약과 소모는 원위에서 더 심하다. 가끔 완전 사지마비를 보이기도 한다. 감각변화는 저명하지 않으며 임상적 자율신경부조증은 나타나지 않는다. 그러나 이상감각, 전격통(lancinating pain), 및 원위부에서 통각, 온도각과 진동각의 장애를 보이는 경우도 있다. 대개 뇌신경은 침범되지 않으나 가끔 가벼운 안면쇠약이 나타나기도 한다. 안구징후, 연하, 혀 내밀기, 및 무는(biting) 기능 등은 정상이다. 대부분 반사는 감소되거나 소실되나 25%에선 정상이다.[21,22,31,32]

## 6. 검사소견

뇌척수액은 정상이나 단백이 약간 증가하기도 한다. 이 소견은 길랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome, GBS)과의 감별에 중요하다. 전기생리학적 검사상 복합운동활동전위와 감각신경활동전위의 감소를 보이는 원위 축삭성 신경병증의 소견을 보인다. 전도속도와 원위잠복기는 정상이거나 약간 증가한다(Fig. 6). 그러나 전도차단(conduction block)이나 일시 분산(temporal dispersion)은 나타나지 않는다. 가끔 횡격신경전도가 양쪽에서 나타나지 않기도 한다. 근전도검사상 섬유연축(fibrillation)과 양성 예파가 주로 원위근에서 저명하게 나타난다. 운동단위는 작고 다상성(polyphasic)이며 수의적 노력을 할 때 동원(recruitment)이 감소된다. 신경근전달검사는 정상이다. 이와 같은 전기생리학 검사로서 중증 근무력증이나 약물에 의한 신경근 차단 같은 병을 감별할 수 있다.[21,22] 한편 단섬유(single- fiber)근전도검사에선 jitter가 증가되는 것으로 보아 CIP는 운동축삭말단에 병변을 가진 축삭성 신경병증인 것을 알 수 있다.[33]

## 7. 진단

앞서 언급한 임상적, 전기생리학적 및 병리학적 소견

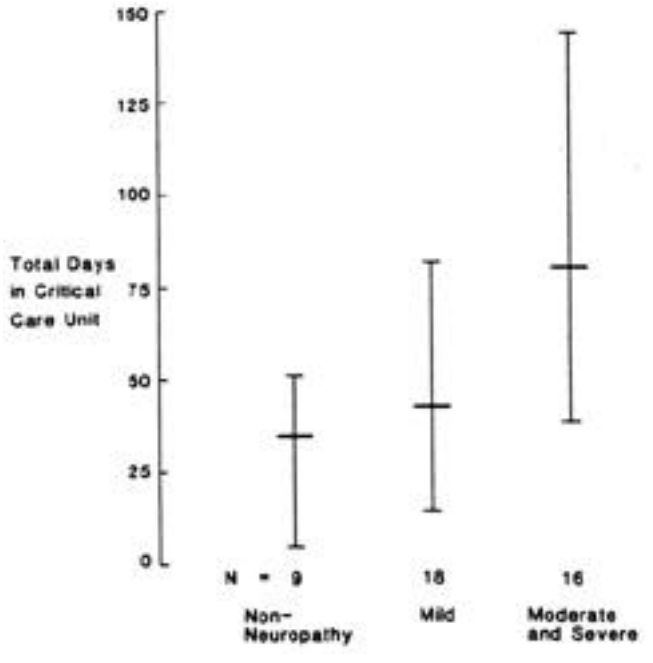


***Figure 5.*** *Incidence, severity, and relation of neuropathy to time spent in the critical care unit for 43 patients who had sepsis and multiple organ failure, studied prospectively between 1983 and 1985. Mild, moderate, and severe refer to the neuropathy. The range of time spent in the critical care unit is shown by the bars.*[25]

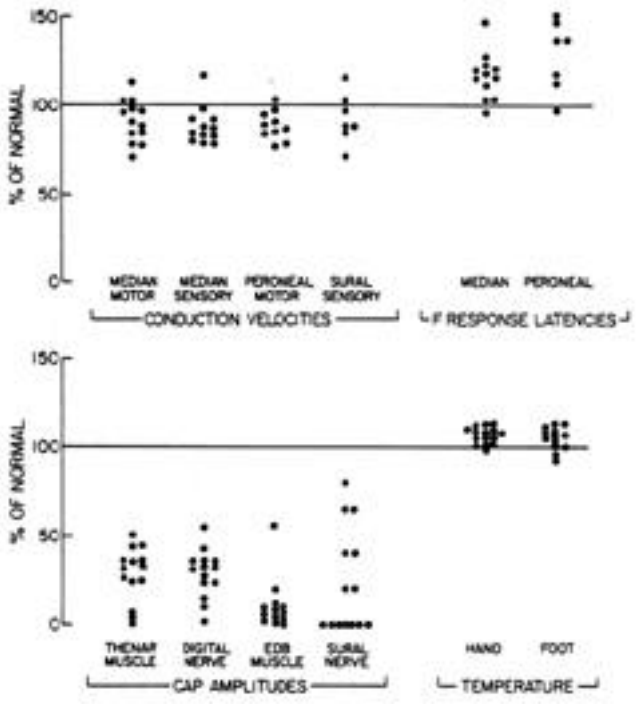


***Figure 6.*** *Pattern of nerve conduction abnormalities in 14 patients who had critical illness polyneuropathy, studied between 1977 and 1981. All patients had evidence of denervation of muscle on needle EMG studies. Note the elevated distal skin temperature, consistent with sepsis. CAP, compound action potential.*[25]

을 종합하면 다발성 기관기능부전을 동반한 전신적인 염증반응이 있는 상태에서 호흡부전후 급성으로 생긴 원인불명의 운동축삭기능장애를 CIP라고 진단할 수 있다.[34]

## 8. 감별진단

임상적 증상만으로는 CIP와 GBS를 감별하기가 힘들다. 왜냐하면 두가지 병 모두 다발신경병증이 단상성 경과를 보이고, 비교적 급성으로 시작하며, 대부분의 경우에 호전되는 경과를 보이기 때문이다. 또한 두가지 병 모두 사지쇠약을 보이며 가끔 안면근을 침범하고 자주 호흡근 마비를 보이며, 심부건반사가 감소되거나 소실되고 원위감각장애를 보이기도 하기 때문이다. 그러나 CIP는 GBS에 비해 대개 더 높은 연령에서 생기며 또한 발병전의 선행 원인도 서로 다르다. CIP는 위험질병과 패혈증이 가장 심한 시기에 발생하나 GBS는 비교적 가벼운 병이나 예방접종후 회복기에 잘 생긴다. 그러므로 예후도 GBS에 비해 CIP가 더 나쁘다. 전기생리검사상 CIP는 흥분파 전도속도는 비교적 유지되나 근육과 감각복합활동전위의 진폭이 감소되고 전도차단은 없으며 근전도검사상 자발활동(spontaneous activity)이 많이 보이는 축삭퇴행소견을 보인다. 그러나 GBS에서는 흥분파 전도가 특히 원위에서 지연되며 복합활동전위의 분산이나 전도차단이 보이고 근육의 자발활동이 훨씬 덜 저명한 탈수초성 다발신경병증 소견을 보인다. 뇌척수액검사상 단백도 GBS에서 더 저명하게 증가한다. 이런 사실을 종합하면 CIP와 GBS를 감별할 수 있으며 일단 위험질병이나 패혈증이 가장 심한 시기에 다양한 정도의 다발신경병증이 생기며 전기생리검사상 운동과 감각신경섬유의 축삭퇴행소견이 보이고 뇌척수액 단백이 정상이라면 CIP라고 생각하면 될 것이다.[31,35]

또한 이 병은 비타민 E 부족, 비특이적인 영양부족, 피리독신 남용, 저인산염혈증, 아미노글리코사이드 독성, 페니실린 독성, 운동신경원질환, 포르피린증, 암성 다발신경병증, 압박성 신경병증, 및 디프테리아 등과도 감별해야 한다.[20]

한편 전신성 염증성 반응 증후군과 연관되어 중환자실에서 볼 수 있는 신경근 질환들의 종류와 감별진단은 Table 2와 같다.

## 9. 치료

비록 이 병에 대한 특별한 치료법은 없지만 욕창과 압박성 마비를 방지하려는 적극적인 지지요법이 무엇보다도 중요하다.[21] 그리고 면역글로불린을 고용량으로 정맥주사하였으나 효과가 없었다.[36]

## 10. 예후

패혈증과 다발성 장기부전이 있는 환자는 말초신경의 상태와는 무관하게 거의 60%에서 사망한다. 그러나 만약 이런 심한 병에서 살아남으면 CIP가 상당히 호전된다. 이 병의 호전은 상동적인(sterotypical) 양상을 보인다. 호전은 상지와 하지의 근위부에서 시작되고 그후

***Table 2.*** *Neuromuscular conditions in the critical care unit associated with the systemic inflammatory response syndrome.*[26]

| Condition | Incidence | Clinical Feature | Electromyography | Creatine | Muscle Biopsy Phosphokinase |
|---|---|---|---|---|---|
| Polyneuropathy | | | | | |
| Critical illness polyneuropathy | Common | Flaccid limbs and respiratory weakness | Axonal degeneration of motor and sensory fibers | Near normal | Denervation atrophy |
| Motor neuropathy | Common with neuromuscular blocking agents | Flaccid limbs and respiratory weakness | Axonal degeneration of motor fibers | Near normal | Denervation atrophy |
| Neuromuscular Transmission Defect | | | | | |
| Transient neuro-muscular blockade | Common with neuromuscular blocking agents | Flaccid limbs and respiratory weakness studies | Abnormal repetitive nerve stimulation | Normal | Normal |
| Myopathy | | | | | |
| Thick filament myopathy | Common with steroids, neuro-muscular blocking agents, and asthma | Flaccid limbs and respiratory weakness | Abnormal spontaneous activity | Elevated | Central loss of thick filaments |
| Disuse(cachectic myopathy) | Common(?) | Muscle wasting | Normal | Normal | Normal or type 2 fiber atrophy |
| Necrotizing myopathy of intensive care | Rare | Flaccid weakness, myoglobinuria | Abnormal spontaneous activity in muscle | Markedly elevated | Panfascicular muscle fiber necrosis |

호흡근이 호전되며 그 다음에 하지의 원위부가 호전된다. 건반사는 대개 근력이 호전된 후 나타난다. 그리고 임상적 호전과 더불어 전기생리학적으로도 호전된다.[21,22,31] CIP에서 임상적 및 전기생리학적 회복은 상당히 빠르다. 이런 사실은 축삭퇴행과 재생이 원위부에 생긴 것을 시사한다고 하겠다. 그러나 6개월~수년 이상 지나서도 임상적 및 전기생리학적 이상이 남아있는 것으로 보아 완전한 회복은 되지않는다고 하겠다.[35,37] 말초신경병변 후유증은 비골신경에서 가장 흔히 남는다32. 만약 패혈증과 위험질환을 적극적으로 치료하면 살아남은 환자의 40%에서 완전한 회복이 일어난다.[20] 위험한 병을 가진 환자에서 생기는 다발신경병증은 장기간의 재활치료를 필요로 하며 또한 사망률을 높일 수도 있으므로 의심이 되는 환자는 근전도검사로서 조기에 진단하여 관리하는 것이 중요하다.[38]

## 결 론

CIP를 인식하는 것은 임상적으로 중요한 일이다. 이 병은 이화성(catabolic) 근병증과 더불어 패혈증과 다발성 기관부전이 있는 환자에서 원인모르게 인공호흡기를 떼기가 힘들게 하는 주요 원인이다. 환자가 처한 여러 가지 나쁜 환경 때문에 다발신경병증의 증상과 징후가 충분히 표현되지 못하기도하나 근전도나 신경전도검사같은 전기생리검사로서 조기에 진단할 수 있다. 다발신경병증은 빠른 회복을 보이나 압박 욕창과 구축(contracture)을 막기위한 적극적인 물리요법과 재활치료가 중요하다. 현재로선 항생제나 비경구적 영양공급이 이 병을 일으키지는 않는 것으로 생각된다. 실제적으로 패혈증과 다발성 기관부전을 호전시키기위한 모든 내과적 및 외과적인 방법을 쓰는 것이 이런 합병증의 빈도와 중증도를 줄이는데 가장 중요할 것이다. 그러므로 침습적인 시술시 무균적인 방법을 써서 패혈증을 예방하는 것이 이런 병을 막는데 가장 중요하다.[39,40]

## 참고문헌


1. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998;159:186-193.
2. Bolton CF, Brown JD, Sibbald WJ. The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology* 1983;33(Suppl 2):186.
3. Rivner MH, Kim S, Greenberg M, Swift TR, Gordon F. Reversible generalized paresis following hypotension: a new neurological entity. *Neurology* 1983;33(Suppl 2):164.
4. Roelofs RI, Cerra F, Bielka N, Rosenberg N, Canton OH, Delaney J. Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: a new syndrome? *Neurology* 1983;33(Suppl 2):240.
5. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychitry* 1984;47: 1223-1231.
6. Sheth RD, William EM. Post-ventilatory quadriplegia: critical illness polyneuropathy in childhood. *Neurology* 1994;44(Suppl 2):A169.
7. Dimachkie M, Austin SG, Slopis JM, Vriesendorp FJ. Critical illness polyneuropathy in childhood. *J Child Neurol* 1994;9:207.
8. Op de Coul AAW, Verheul GAM, Leyten ACM, Schellens RLLA, Teepen JLJM. Critical illness polyneuropathy after respiration. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;93-1:27-33.
9. Gorson KC, Ropper AH. Acute respiratory failure neuropathy: a variant of critical illness neuropathy. *Crit Care Med* 1993;21:267-271.
10. Gross MLP, Flower CJ, Ho R, Russell RCG, Harrison MJG. Peripheral neuropathy complicating pancreatitis and major pancreatic surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1341-1344.
11. Op de Coul AAW, Lambregts PCLA, Koeman J, van Puyenbroek MJE, Ter Laak HJ, Gabreëls-Festen AAWM. Neuromuscular complications in patients given Pavulon(pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87-1:17-22.
12. Anastakis DJ, Peters WJ, Lee KC. Severe peripheral burn polyneuropathy: a case report. *Burns* 1987;13:232-235.
13. Carver N, Logan A. Critically ill polyneuropathy associated with burns: a case report. *Burns* 1989;15:179-180.
14. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-184.
15. Lopez Messa JB, Garcia A. Acute polyneuropathy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1990;16:159-162.
16. Asbury AK. Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory insufficiency, and critical illness. In : Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1993;1261, 1317.
17. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, Mutz NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996;22:849-855.
18. Peter Bosch E, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. In : Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. 3rd ed. Vol. 2. Boston: Butterworth Heinemann. 2000;2115-2116.
19. Zochodne DW, Bolton CF, Gilbert JJ. Polyneuropathy in critical illness: pathological features. *Ann Neurol* 1985;18:160-161.
20. Bolton CF. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987;10:129-135.
21. Mendell JR, Barohn RJ, Peter Bosch E, Kissel JT. Controversial neuropathies. *Continuum* 1994;1:75-77.
22. Wijdicks EFM. *Neurology of critical illness*. 1st ed.

Philadelphia: F. A. Davis Company, 1995;74-79.
23. Wokke HJH, Jennekens FG, van den Oord CJM, Veldman H, van Gijin J. Histological investigations of muscle atrophy and end plates in two critically ill patients with generalized weakness. *J Neurol Sci* 1988;88:95-106.
24. Hund E, Herbert M, Becker CM, Hacke W. A humoral neurotoxic factor in sera of patients with critical illness polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996;40:539.
25. Bolton CF, Young GB. Neurological complications in critically ill patients. In: Aminoff MJ. Neurology and general medicine. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone.1995;868-875.
26. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24:1408-1416.
27. Wijdicks EFM, Litchy WJ, Harrison BA, Gracey RG. The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1994;69:955-959.
28. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992;15:682-686.
29. Witt NJ, Bolton CF, Sibbald WJ. The incidence and early features of the polyneuropathy of critical illness. *Neurology* 1985;35(Supp 1):74.
30. Leijten FSS, De Weerd AW, Poortvliet DCJ, De Ridder VA, Ulrich C, Harinck-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996;22:856-861.
31. Lycklama A Nijeholt J, Troost J. Critical illness polyneuropathy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Matthews WB. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 51. New York: Elsevier Science Publishing Co., INC. 1987;575-585.
32. Hund EF, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996;24:1328-1333.
33. Schwarz J, Planck J, Briegel J, Straube A. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve* 1997;20:696-701.
34. Leijten FSS, de Weerd AW. Critical illness polyneuropathy: a review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:1-9.
35. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sillald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:563-573.
36. Wijdicks EFM, Fulgham JR. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to after the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994;17:1495.
37. Coronel B, Mercatello A, Couturier J, et al. Polyneuropathy: potential cause of difficult weaning. *Crit Care Med* 1990;18: 486-489.
38. Leijten FSS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DCJ, de Weerd AW. The role of polyneuropathy on motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995;274:1221-1225.
39. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987;110:819-842.
40. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-1582.