

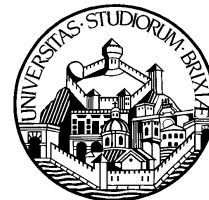


**ASST SPEDALI CIVILI DI
BRESCIA**

Presidio Ospedaliero Spedali Civili
Dipartimento di Anestesia e Rianimazione
Emergenza Urgenza
UO Anestesia e Rianimazione 2
Direttore: Prof. Nicola Latronico

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI BRESCIA**

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Scuola di Specializzazione in Anestesia
Rianimazione e Terapia Intensiva
Master di II Livello in Anestesia, Rianimazione e
Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica
Direttore: Prof. Nicola Latronico



**TERAPIA INTENSIVA APERTA, L'ABCDEF e
L'AMBULATORIO di FOLLOW-UP.**



1. LA RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ IN TERAPIA INTENSIVA E LA DISABILITÀ CRONICA NEI SOPRAVVISSUTI

Il ricovero in terapia intensiva è un evento traumatico, non solo per il paziente ma anche per i cari che assistono il proprio congiunto sia nella fase acuta che dopo la dimissione dal reparto di Terapia Intensiva (TI) e dall'Ospedale. Negli anni la mortalità in TI è diminuita enormemente e la maggior parte dei pazienti ricoverati attualmente riesce a sopravvivere all'evento acuto. Il trend è generalizzato in tutto il mondo occidentale; per esempio negli Stati Uniti la mortalità nel periodo 1988-2012 si è ridotta mediamente del 35% nonostante un aumento dell'età e della gravità dei pazienti ricoverati[1]. Tale riduzione varia molto a seconda della patologia considerata; per esempio la riduzione di mortalità è stata maggiore del 60% per i pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva, convulsioni, dissecazione di aneurisma dell'aorta ed emorragia cerebrale sub-aracnoidea (Figura 1).

La mortalità è diminuita del 51%-59% per 6 diagnosi: infarto miocardico acuto; insufficienza cardiaca cronica, sepsi, sepsi da infezione delle vie urinarie, chirurgia oncologica gastro-intestinale e chirurgia per emorragia intra-cerebrale (Figura 2).

Anche considerando solo alcune patologie di gravità molto elevata come la sindrome da distress respiratorio acuto, l'arresto cardiaco, il trauma cranico con politrauma, la chirurgia per sanguinamento gastro-intestinale e per ostruzione gastro-intestinale, la mortalità si è comunque ridotta del 10%-40% (Figura 3).

Di pari passo con tale trend in diminuzione della mortalità, si è osservato un aumento del numero dei trasferimenti dei pazienti dimessi dalle TI in strutture sanitarie post-acute come le riabilitazioni e una riduzione delle dimissioni dei pazienti a casa (Figura 4).

Ciò indica che i pazienti dimessi dalle TI hanno ancora bisogno di cure per disabilità residue conseguenti sia all'evento primario che li ha condotti in TI (per es. emorragie conseguenti al

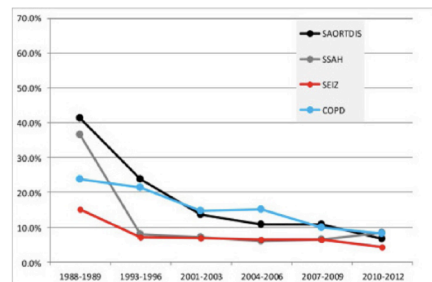


Figura 1. Zimmermann, Crit Care 2013, 17: R81

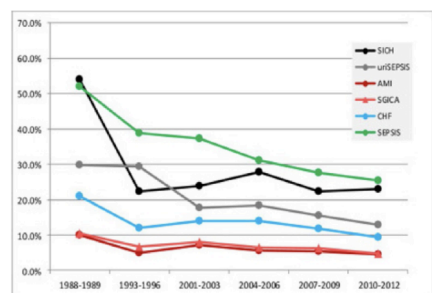


Figura 2. Zimmermann, Crit Care 2013, 17: R81

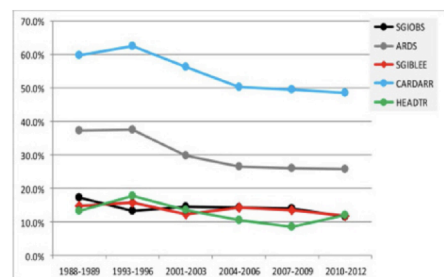


Figura 3. Zimmermann, Crit Care 2013, 17: R81

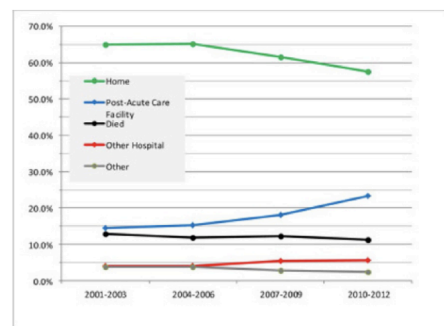


Figura 3. Zimmermann, Crit Care 2013, 17: R81

trauma) che a complicanze della **malattia critica** verificatesi durante il ricovero. La malattia critica può essere vista come una sindrome iper-infiammatoria il cui fine è consentire la sopravvivenza nella fase acuta; per esempio, i pazienti in condizioni critiche ricoverati in TI perdono massa muscolare anche se sono nutriti artificialmente in modo adeguato[2]. Ciò succede perché i muscoli sono il maggior deposito di proteine del corpo, che vengono “smontate” e dirottate al fegato per essere trasformate in altre proteine che si ritiene siano più importanti di quelle muscolari in quel particolare frangente della vita. Responsabile di ciò sono complesse modificazioni ormonali e citochiniche che non possono e non devono essere modificate. In qualche modo c'è un prezzo da pagare per avere chances maggiori di sopravvivere. Tale prezzo comporta non solo la perdita di muscoli, ma anche il rischio di complicanze a livello del sistema nervoso sia centrale (cervello, midollo spinale) che periferico (nervi periferici motori e sensitivi) e di altri organi quali i reni, i polmoni, la coagulazione del sangue ed il fegato. Per esempio, pazienti ricoverati in TI per una polmonite possono sviluppare insufficienza renale acuta tanto grave da rendere necessaria la dialisi; è evidente che tale complicazione della malattia critica può a sua volta comportare conseguenze, inclusa la morte del paziente o la perdita definitiva della funzione renale che renderà la dialisi necessaria a vita.

Il sistema nervoso è un organo estremamente vulnerabile all'iper-infiammazione protratta e può esserne danneggiato, cosicché anche i pazienti ricoverati in TI per cause non neurologiche (per es. polmonite, pancreatite o sepsi addominale) possono sviluppare complicanze neurologiche.

Una delle sindromi neurologiche *centrali* più frequenti è chiamata **delirium**, una condizione in cui i pazienti fluttuano tra uno stato di apparente normalità ad uno in cui appaiono come agitati o invece immobili, assenti, incapaci di mantenere la propria attenzione in modo costante e addirittura di comprendere cose anche molto semplici[3, 4].

Una delle sindromi neurologiche *periferiche* più frequenti è la neuropatia e miopatia acuta della condizione critica, definita nella letteratura di lingua inglese come critical illness polyneuropathy [CIP] e critical illness myopathy [CIM]); CIP e la CIM si sommano all'iper-infiammazione nel causare perdita di massa muscolare e debolezza muscolare[2]; un ultimo elemento, non meno importante, è la ridotta mobilità conseguente al dolore, all'uso di sedativi o ad altre limitazioni imposte dalla condizione acuta (per es. cateteri vascolari per la dialisi, fratture, apparecchi gessati). Il deficit di forza grave è descritto come debolezza muscolare acquisita in TI o, nella letteratura di lingua inglese, come intensive care unit [ICU]-acquired weakness (**ICUAW**) e può essere grave al

punto da causare paralisi degli arti e incapacità a respirare senza l'aiuto di un ventilatore artificiale[5]. I pazienti che sviluppano ICUAW nella fase acuta hanno un rischio elevato rispetto alla popolazione normale di riferimento di deficit di forza persistente con ridotta autonomia funzionale, debolezza grave e aumento della mortalità nei mesi e negli anni successivi al ricovero[6]. Del pari, i pazienti che sviluppano delirium nella fase acuta hanno un rischio più elevato rispetto alla popolazione normale di sviluppare deficit cognitivi (Figura 5). Una ricerca statunitense ha dimostrato un'associazione lineare tra la durata del delirium in fase acuta ed il rischio di disturbi cognitivi (memoria, attenzione, funzioni esecutive) ad 1 anno dalla dimissione dalla TI paragonabili a quelli di un trauma cranico moderato o di un Alzheimer di grado lieve[7]. *È evidente quindi come la prevenzione o la riduzione di complicanze della fase acuta come ICUAW e delirium sia importante non solo per la fase acuta ma anche e soprattutto per la fase cronica.*

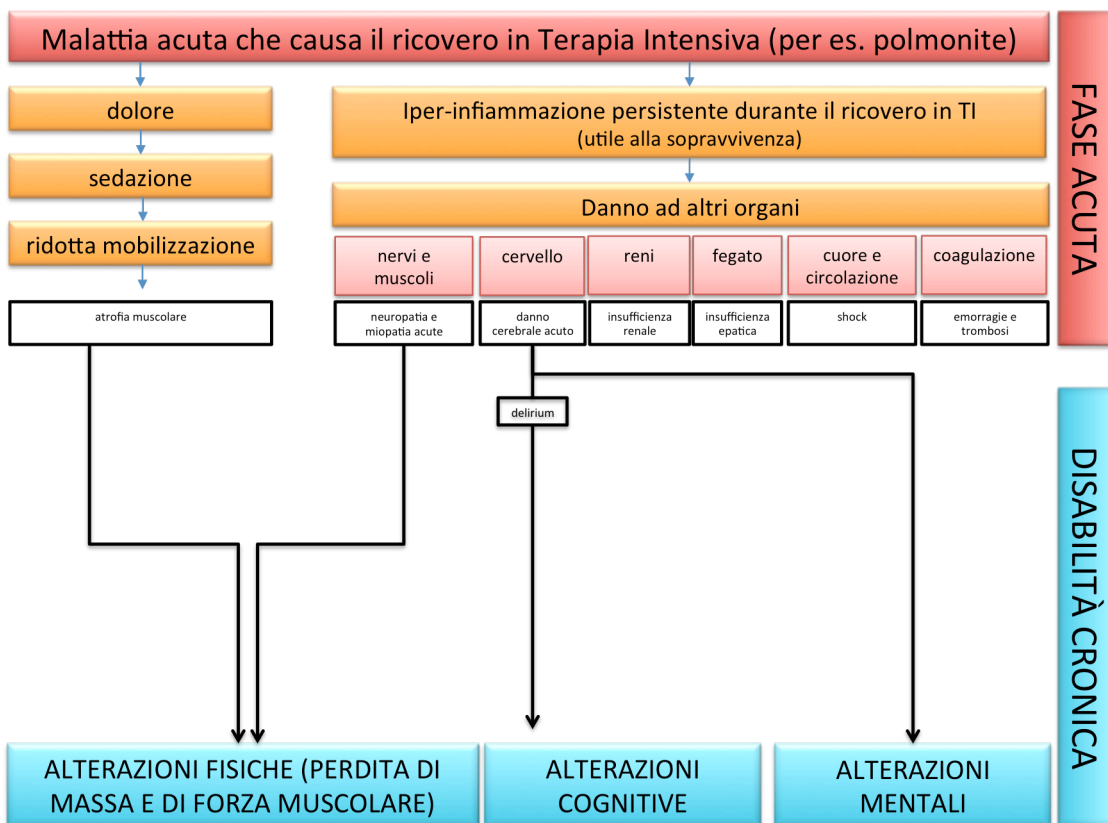


Figura 5.

2. LA NASCITA DELLA MEDICINA POST-TERAPIA INTENSIVA

Il prof. Richard Griffiths, professore merito di Terapia Intensiva dell'Università di Liverpool, ha scritto: “*We work in an area of medicine where survival is a battle determined by tissue resilience, frailty and the ability to recover, but this comes at a price. As our focus has moved beyond the immediate, we have learned about the ‘legacy of critical care’ and how having a critical illness impacts life after ICU through its consequential effects on physical and psychological function and the social landscape*” (Noi lavoriamo in un’area della medicina in cui la sopravvivenza è una battaglia determinata dalla resilienza dei tessuti, dalla fragilità e dalla capacità di recuperare, ma tutto ciò ha un prezzo. Ora che la nostra attenzione si è spostata al di là dell’immediato, abbiamo imparato che c’è “un’eredità della terapia intensiva” e che l’aver sofferto di una malattia critica ha un impatto sulla vita dopo la terapia intensiva attraverso le sue complicanze fisiche e psicologiche e l’impatto sulla vita sociale”)[8].

Oggi le complicanze croniche della malattia critica sono definite nella **Sindrome Post-Terapia Intensiva** (Figura 6), caratterizzata da disturbi fisici, cognitivi e mentali che persistono a lungo o anche indefinitamente dopo la fase acuta nei pazienti che sopravvivono[9].

Tali disturbi, spesso gravi ed invalidanti, riguardano non solo i malati, ma spesso anche i loro famigliari (Figura 6).

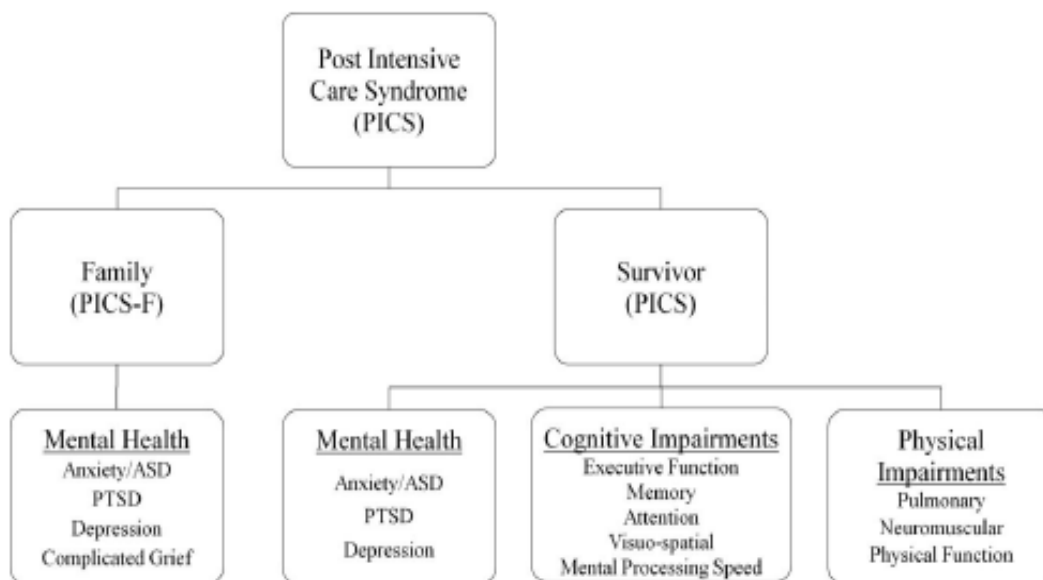


Figura 6. Needham, Crit Care Med 2012;40:502-9

Una recente ricerca canadese ha dimostrato come oltre il 40% dei **famigliari di pazienti sopravvissuti alla TI** soffra di depressione grave e di altri disturbi psichiatrici ancora ad 1 anno di distanza dal ricovero[10]. L'impatto sociale è devastante se si considera che in molte famiglie l'autonomia economica viene persa: i pazienti non riescono a riprendere il proprio lavoro a causa della disabilità persistente e i famigliari perché sono costretti a dedicarsi alla loro cura. Una ricerca inglese ha dimostrato come il numero medio di ore necessarie per seguire tali pazienti a casa sia di oltre 50 a settimana, un impegno incompatibile con qualsiasi altra attività lavorativa[11].

3. IL BUNDLE ABCDEF

È possibile prevenire o ridurre la perdita di massa e forza muscolare che condiziona il poter camminare, respirare e compiere i semplici ma essenziali atti della vita quotidiana? È possibile prevenire o ridurre l'insorgenza di delirium? È possibile prevenire o ridurre la perdita di memoria e le altre disabilità cognitive? È possibile prevenire o ridurre il senso di stanchezza profonda che non abbandona mai i sopravvissuti della Terapia Intensiva?

Nel 2000 viene pubblicato il primo studio di alta qualità metodologica, un trial clinico randomizzato, che dimostra come l'interruzione giornaliera della sedazione nei pazienti ventilati artificialmente sia non solo possibile, ma associata ad un outcome più favorevole rispetto alla sedazione mantenuta in continuo; si riducono infatti sia la durata della ventilazione artificiale che del ricovero in TI. Nel 2008 un altro importante studio dimostra come l'associazione della sospensione giornaliera dei sedativi con la sospensione temporanea della ventilazione artificiale (permettendo ai pazienti di respirare spontaneamente anche per brevi periodi di tempo) consenta outcome migliori che non la sola sospensione dei sedativi[12].

Nasce così l'idea che una **serie coordinata d'interventi non farmacologici**, *bundle* in inglese (Figura 7), potesse rappresentare una strategia terapeutica più efficace di ciascun intervento preso singolarmente. Nel 2009 viene pubblicato il primo studio di alta qualità metodologica che dimostra come l'interruzione giornaliera della



Figura 7. I 10 centesimi statunitensi con il fascio (bundle) e la scritta "E PLURIBUS UNUM".

sedazione associata non solo alla respirazione spontanea, ma anche alla riabilitazione fisica ed occupazionale iniziate fin dai primissimi giorni del ricovero in TI sia in grado di migliorare

l'autonomia funzionale dei pazienti alla dimissione dall'ospedale, oltre che ridurre la durata della ventilazione artificiale e del delirium[13]. In sostanza, se i sedativi vengono sospesi almeno una volta al giorno e i pazienti sono svegli e provano a respirare da soli, perché non mobilitarli, far fare loro esercizi fisici a letto o in poltrona e stimolarli anche mentalmente? *Nel 2010* un trial nord-europeo dimostra come molti pazienti di TI si possano curare efficacemente e in sicurezza senza alcuna sedazione purchè il dolore sia trattato in modo tempestivo ed efficace[14].

Nello stesso 2010 un gruppo di clinici dell'Università Vanderbilt negli Stati Uniti propone il bundle ABCDE, una serie coordinata di azioni da mettere in atto precocemente nei pazienti ricoverati in TI con l'intento di ridurre l'incidenza della debolezza muscolare e del delirium: fai svegliare il paziente (**A**lert), fallo respirare spontaneamente (**B**reathing), fai queste due cose insieme (**C**oordination), valuta il **D**elirium e fai fare **E**sercizi fisici al paziente (Figura 8)[15, 16].

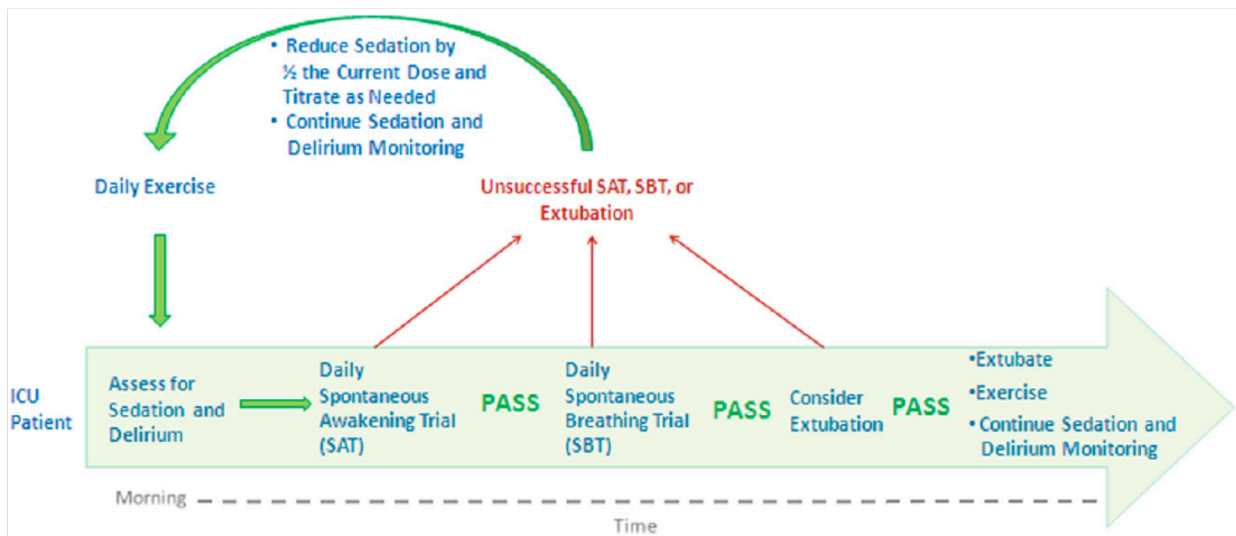


Figura 8. Vasilevskis EE, et al. *Chest* 2010; 38(5):1224-1233

4. LA RIANIMAZIONE SI APRE, LE FAMIGLIE ENTRANO

Intanto nel 2007 si definiscono le raccomandazioni per aiutare le **famiglie** dei pazienti ricoverati in TI grazie ai lavori di una speciale task force della Società Nord-Americana di TI [17]: spiegare in modo comprensibile e condividere le decisioni più importanti riguardanti i trattamenti da intraprendere o sospendere, ricostruire la biografia del paziente e le sue esigenze anche spirituali, aprire le TI e far entrare le famiglie, valutare il ruolo delle famiglie nel processo di cura ed allo stesso tempo prendersene cura per ridurre lo stress fisico e psicologico (Figura 9).

- Decision Making
- Family Coping
- Staff Stress Related to Family Interactions
- Cultural Support of the Family
- Spiritual/Religious Support
- Family Visitation
- Family Environment of Care
- Family Presence on Rounds
- Family Presence at Resuscitation
- Palliative Care

Figura 9. Davidson JE, et al. *Crit Care Med* 2007; 35:605–622

Le terapie intensive si aprono, la famiglia diventa allo stesso tempo strumento per migliorare la cura dei pazienti ed oggetto essa stessa di cura. Sì, perché l'esperienza drammatica della TI è tale anche e soprattutto per le famiglie: l'evento è inatteso, ci si saluta la mattina a colazione e poi il mondo ti crolla addosso. Sì, perché a curarti trovi un'équipe di medici e infermieri che il malato e la famiglia non conoscono e non hanno scelto. Sì, perché per giorni e giorni la sorte della persona che ami è in bilico tra vita e morte e vorresti restarle vicino il più possibile, ma devi lavorare, ci sono i figli o gli altri figli o la madre anziana e la vita che continua a scorrere. Nella già citata ricerca canadese sui **famigliari di pazienti sopravvissuti alla TI** [10], a soffrire di più sono le famiglie giovani, perché il ricovero in TI rimette sul tavolo non solo la vita di un giovane, ma il lavoro, il futuro, i sogni ancora da realizzarsi: “*Caregivers had better health outcomes when they were older, were caring for a spouse, had higher income, and had better social support and sense of control and when caregiving had less of a negative effect on their everyday lives*” (I curanti [ndr: le famiglie che si facevano carico dei familiari dopo la dimissione dall'ospedale] avevano esiti migliori quando erano anziani, si prendevano cura della moglie, avevano un alto reddito e avevano un miglior supporto sociale e senso del controllo e quando il prendersi cura aveva un minor effetto negativo sulle attività quotidiane)”).

Nel 2014 si aggiunge al bundle ABCDE la lettera **F, family**, e si aggiorna il significato delle singole lettere (<http://www.icudelirium.org/>):

- Assess for and manage pain: valuta e tratta il dolore.
- Both Spontaneous Awakening Trials (SAT) & Spontaneous Breathing Trials (SBT): combina insieme la sospensione dei sedativi (se in corso) e la respirazione spontanea.
- attention to the Choice of sedation and analgesia: scegli analgesi e sedativi (se necessari).
- Delirium monitoring and management: valuta e tratta il delirium
- Early mobility: mobilizza precocemente il paziente.
- Family engagement: coinvolgi la famiglia.

Di recente le raccomandazioni per aiutare le famiglie dei pazienti ricoverati in TI sono state aggiornate[18].

5. L'ESPERIENZA DI BRESCIA

L'U.O. Anestesia e Rianimazione 2 degli Spedali Civili di Brescia è un reparto a direzione universitaria, da sempre dedicato alla ricerca oltre che all'attività clinica. È sede della Scuola di Specializzazione di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore con oltre 50 medici in formazione post-laurea che svolgono la propria attività nelle sale operatorie, reparti di terapia intensiva e del dolore e nei pronto soccorso delle ASST Spedali Civili di Brescia, Papa Giovanni XXIII di Bergamo, del Garda, della Franciacorta, della Valcamonica, Bergamo Est Seriate, di Crema e dell'Istituto Clinico S. Anna del Gruppo Ospedaliero San Donato.

Nel 1996 il gruppo di ricerca pubblica la scoperta della critical illness myopathy[19] e negli anni successivi diventa centro di riferimento mondiale per la debolezza muscolare acquisita in Terapia Intensiva[2, 20-47]. Negli anni recenti introduce la valutazione del delirium in TI[48-50] ed inizia la collaborazione con il Prof. Eikermann della Harvard Medical School sulla mobilizzazione precoce in TI con l'uso del SOMS (Surgical Optimal Mobilization Score) inizialmente sviluppato per pazienti sottoposti ad interventi chirurgici maggiori e pazienti politraumatizzati. La collaborazione si estende poi alle Università di Monaco, Erding e Duisburg-Essen in Germania e Salisburgo in Austria con le quali saranno pubblicati i primi studi clinici sul SOMS[51-53] e poi il trial clinico randomizzato pubblicato di recente su Lancet[54].

L'applicazione di SOMS e la mobilizzazione precoce in TI insieme con gli altri aspetti del bundle ABCDEF sono oggi parte integrante della routine clinica, tanto che il reparto è stato di recente definito come **Centro di Eccellenza** dalla Società Europea di Terapia Intensiva ESICM insieme con l'Università Cattolica di Roma, UMC Utrecht, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona,

Hospital U Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Charité Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Düsseldorf e Manchester Royal Infirmary.

6. OUTREACH: LA TERAPIA INTENSIVA FUORI DALLE MURA DELLA TERAPIA INTENSIVA

Il paziente dimesso dalla TI viene inserito in un data-base dedicato e seguito per tutto il percorso ospedaliero fino alla sua dimissione. Il team OUTREACH, responsabile della valutazione dei pazienti gravi ricoverati fuori dalla TI, consulta il database, contatta il reparto di trasferimento del paziente ed annota la data presumibile di dimissione ospedaliera. Una volta definita dal reparto la data di dimissione ospedaliera, il team organizza la visita pre-dimissione che comprende la valutazione del delirium con la scala CAM-ICU, della forza muscolare mediante la dinamometria e la scala MRC, della sarcopenia mediante bioimpedenziometria, della neuropatia/miopia mediante l'esame elettro-fisiologico e delle performance fisiche con il test della velocità del cammino e la scala PFIT.

7. IL FOLLOW UP AMBULATORIALE DEL PAZIENTE DIMESSO DALLA TERAPIA INTENSIVA

L'ambulatorio di follow-up dell'UO Anestesia e Rianimazione 2 nasce il 1° Luglio 2014 per accogliere il bisogno di cura dei pazienti sopravvissuti alla Terapia Intensiva e per svolgere attività di ricerca clinica. L'obiettivo è infatti sia quello clinico di fornire al paziente e ai famigliari un servizio utile alla diagnosi e trattamento dei problemi clinici attuali che quello di ricerca necessario per comprendere le cause e i meccanismi della disabilità e la loro potenziale prevenzione durante la fase acuta. Il progetto di ricerca mira ad analizzare il rapporto tra gli esiti a distanza e gli eventi della fase acuta, costituendo perciò un unicum di valutazione. A titolo di esempio, i pazienti vengono valutati giornalmente e spesso più volte al giorno durante il ricovero in TI per la presenza e la durata del delirium; tale informazione viene resa disponibile alla visita di follow-up in cui si valuta lo stato cognitivo e la presenza di disturbi della sfera mentale (per es. depressione), ciò al fine di stabilire un'associazione tra delirium e deficit cognitivi e mentali persistenti. Allo stesso modo, nella fase acuta si monitorizza la forza muscolare e si valuta la presenza di debolezza muscolare grave; tale informazione viene poi valutata in relazione alla presenza di deficit funzionali al follow-up (per es. difficoltà a camminare, ad alzarsi dalla sedia velocemente o ad eseguire altre attività della vita quotidiana).

I pazienti dimessi dall'ospedale vengono rivisti nell'ambulatorio di follow-up a 6 e 12 mesi con una serie di test atti a valutarne la funzione fisica, cognitiva e mentale (psichica). A partire dal 1° Gennaio 2016 inoltre i test valutativi sono stati ampliati basandosi sull'analisi dei dati dei primi 18 mesi di attività. I test sono sia valutazioni oggettive delle condizioni del paziente attraverso l'esame clinico e strumenti dedicati, che test di valutazione soggettiva in cui è il paziente ad esprimere il proprio livello di disagio e difficoltà nei domini valutati. La fase di trattamento è differenziata a seconda delle specifiche problematiche del paziente e spesso richiede l'integrazione con altri specialisti. Il progetto clinico intende in futuro sviluppare modalità di training per il ricondizionamento cardiaco, respiratorio e muscolare.

L'attività permette di valutare circa 150 pazienti all'anno, viene svolta due mattine a settimana e la visita dura circa 2 ore. Comprende anche la formazione di medici della Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore che collaborano attivamente all'attività ambulatoriale.

8. STIMA DELLE RISORSE NECESSARIE ALLA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO

Per quanto concerne l'implementazione delle attività cliniche e di ricerca presso l'ambulatorio di follow up è necessario (Tabella 1):

- 1) individuare una struttura idonea per ottimizzare la valutazione dei pazienti, conservare le cartelle, mantenere la strumentazione ed eseguire cicli di ricondizionamento cardiaco, respiratorio e muscolare;
- 2) avere a disposizione un'infermiere o altra figura professionale con preparazione all'attività di ricerca;
- 3) implementare la strumentazione attualmente disponibile per poter eseguire i test metabolici e per il ricondizionamento.

OBIETTIVI	MODALITÀ DI ATTUAZIONE	STIMA DEI COSTI
Struttura idonea	Interazione con la direzione ospedaliera	Non previsti
Infermiere o altro personale part-time con preparazione alla ricerca	Bando universitario per infermieri neolaureati oppure figure professionali con competenze idonee (ad esempio Laurea Specialistica in Health and Wealth)	Borsa di studio / Assegno di ricerca tramite Università, anche con finanziamento privato, 15.000 €/anno
Rieducatore funzionale part-time	Bando universitario per scienziati motori o fisioterapisti	Borsa di studio / Assegno di ricerca tramite Università, anche con finanziamento privato, 15.000 €/anno; in alternativa: utilizzo di studenti per la realizzazione di tesi dell'Università degli studi di Brescia
Personale esperto in questionari di valutazione dello stato sociale, fisico, cognitivo e mentale del paziente	Applicazione tramite personale esperto, infermiere, medico o altro personale idoneo	Già previsti in altre voci, utilizzo delle risorse in parte già presenti e che stanno svolgendo questa attività (medico strutturato e specializzandi universitari)
Valutazione neurofisiologica dei nervi periferici e dei muscoli	Elettromiografo	Già in carico all'UO Anestesia e Rianimazione 2
Dinamometria	Dinamometro	Un modello già utilizzato presso l'attuale ambulatorio; utile l'acquisto di un secondo modello che integri le informazioni che già fornisce quello posseduto. Prezzo stimato 1.000 €
Studio del consumo massimo di ossigeno	Metabolimetro, elettrocardiografo, cicloergometro per test da sforzo cardio-polmonare	25.000 €
Ricondizionamento cardio-respiratorio	Ciclogometro eccentrico da realizzare in collaborazione con la facoltà di Ingegneria	Progetto già finanziato
Esecuzione di test e ricondizionamento	Materiale di consumo vario	Costi di gestione della strumentazione 2.500 €/anno
Informatizzazione dell'archivio per un'analisi rapida dei dati; creazione di una rete sicura condivisa con i reparti di riabilitazione	Interazione con software house	10.000€
1) Stima totale dei costi (2 anni)		1) 106.000€
2) Se si esclude la borsa di studio prevista per il rieducatore		2) 76.000€

9. BIBLIOGRAFIA

1. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA, (2013) Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 17: R81
2. Latronico N, Bolton CF, (2011) Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 10: 931-941
3. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS, (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 291: 1753-1762
4. European Delirium A, American Delirium S, (2014) The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC medicine* 12: 141
5. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, Ali NA, Sharshar T, (2009) A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 37 (Suppl.): 299-308
6. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe G, (2014) Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 190: 410-420
7. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, Investigators B-IS, (2013) Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 369: 1306-1316
8. Stevens R, Hart N, Herridge M (2014) *Textbook of Post-ICU Medicine: The Legacy of Critical Care*. Oxford University Press, Oxford, UK.
9. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA, (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Critical Care Med* 40: 502-509
10. Cameron JI, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, Friedrich JO, Mehta S, Lamontagne F, Lefebvre M, Ferguson ND, Adhikari NK, Rudkowski JC, Meggison H, Skrobik Y, Flannery J, Bayley M, Batt J, dos Santos C, Abbey SE, Tan A, Lo V, Mathur S, Parotto M, Morris D, Flockhart L, Fan E, Lee CM, Wilcox ME, Ayas N, Choong K, Fowler R, Scales DC, Sinuff T, Cuthbertson BH, Rose L, Robles P, Burns S, Cypel M, Singer L, Chaparro C, Chow CW, Keshavjee S, Brochard L, Hebert P, Slutsky AS, Marshall JC, Cook D, Herridge MS, Investigators RP, Canadian Critical Care Trials G, (2016) One-Year Outcomes in Caregivers of Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 374: 1831-1841
11. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, Morgan K, Jenkinson C, Cuthbertson BH, Brett SJ, (2013) An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* 17: R100
12. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371: 126-134
13. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB, (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342: 1471-1477
14. Strom T, Martinussen T, Toft P, (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375: 475-480
15. Pandharipande P, Banerjee A, McGrane S, Ely EW, (2010) Liberation and animation for ventilated ICU patients: the ABCDE bundle for the back-end of critical care. *Crit Care* 14: 157
16. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS, (2010) Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness--crossing the quality chasm. *Chest* 138: 1224-1233

17. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, Tieszen M, Kon AA, Shepard E, Spuhler V, Todres ID, Levy M, Barr J, Ghandi R, Hirsch G, Armstrong D, American College of Critical Care Medicine Task Force SoCCM, (2007) Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 35: 605-622
18. Davidson JE, Aslakson RA, Long AC, Puntillo KA, Kross EK, Hart J, Cox CE, Wunsch H, Wickline MA, Nunnally ME, Netzer G, Kentish-Barnes N, Sprung CL, Hartog CS, Coombs M, Gerritsen RT, Hopkins RO, Franck LS, Skrobik Y, Kon AA, Scruth EA, Harvey MA, Lewis-Newby M, White DB, Swoboda SM, Cooke CR, Levy MM, Azoulay E, Curtis JR, (2017) Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med* 45: 103-128
19. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, De Maria G, Antonini L, Rizzuto N, Candiani A, (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347: 1579-1582
20. Latronico N, (2016) Critical illness polyneuropathy and myopathy 20 years later. No man's land? No, it is our land! *Intensive Care Med* 42: 1790-1793
21. Latronico N, Fagoni N (2016) Neuromuscular disorders and acquired neuromuscular weakness. In: Smith Martin M. CG, Kofke Andrew W (ed) *Oxford Textbook of Neurocritical Care*. Oxford University Press, Oxford, England
22. Farhan H, Moreno-Duarte I, Latronico N, Zafonte R, Eikermann M, (2016) Acquired Muscle Weakness in the Surgical Intensive Care Unit: Nosology, Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. *Anesthesiology* 124: 207-234
23. Rocheteau P, Chatre L, Briand D, Mebarki M, Jouvion G, Bardon J, Crochemore C, Serrani P, Lecci PP, Latil M, Matot B, Carlier PG, Latronico N, Huchet C, Lafoux A, Sharshar T, Ricchetti M, Chretien F, (2015) Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nat Commun* 6: 10145
24. Latronico N, Herridge MS, (2015) Unraveling the myriad contributors to persistent diminished exercise capacity after critical illness. *Intensive Care Med* 41: 1854-1856
25. Latronico N, Gosselink R, (2015) A guided approach to diagnose severe muscle weakness in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 27: 199-201
26. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, Chieragato A, Latronico N, Menon DK, Puybasset L, Sandroni C, Stevens RD, (2014) Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Medicine* 40: 484-495
27. Latronico N, Nattino G, Guarneri B, Fagoni N, Amantini A, Bertolini G, Investigators GS, (2014) Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000Res* 3: 127
28. Latronico N, Smith M, (2014) Introducing simplified electrophysiological test of peripheral nerves and muscles in the ICU: choosing wisely. *Intensive Care Med* 40: 746-748
29. Argov Z, Latronico N, (2014) Neuromuscular complications in intensive care patients. *Handbook of clinical neurology* 121: 1673-1685
30. Fan E, Cheek 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, Adults ATSCoI-aWi, American Thoracic S, (2014) An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 190: 1437-1446
31. Latronico N, Piva S, McCredie V (2013) Long-term complications of ICU-acquired weakness. In: Stevens R, Hart N, Herridge M (eds) *The Legacy of Critical Illness A Textbook of Post-ICU Medicine*. Oxford University Press, Oxford, England
32. Latronico N, Filosto M, Fagoni N, Gheza L, Guarneri B, Todeschini A, Lombardi R, Padovani A, Lauria G, (2013) Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS One* 8: e75696
33. Latronico N, Nisoli E, Eikermann M, (2013) Muscle weakness and nutrition in critical illness: matching nutrient supply and use. *Lancet Respir Med* 1: 589-590
34. Latronico N, Tomelleri G, Filosto M, (2012) Critical illness myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 24: 616-622
35. Latronico N, (2010) Muscle weakness during critical illness. *Eur Crit Care Emerg Med* 2: 61-64

36. Latronico N, Rasulo F, (2010) Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Current Opinion in Critical Care* 16: 123-127
37. Latronico N, Shehu I, Guarneri B, (2009) Use of electrophysiologic testing. *Crit Care Med* 37: S316-320
38. Latronico N, Guarneri B, (2008) Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anestesiol* 74: 319-323
39. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, Bera P, Luciani D, Nardella A, Vittorielli E, Simini B, Candiani A, (2007) Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 11: R11
40. Latronico N, Shehu I, Seghelini E, (2005) Neuromuscular sequelae of critical illness. *Current opinion in critical care* 11: 381-390
41. Latronico N, Peli E, Botteri M, (2005) Critical illness myopathy and neuropathy. *Current opinion in critical care* 11: 126-132
42. Latronico N, (2003) Neuromuscular alterations in the critically ill patient: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both? *Intensive Care Med* 29: 1411-1413
43. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N, (2003) The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 29: 1417-1425
44. Latronico N, Candiani A, (1999) Neuromuscular disorders acquired in the ICU. *Intensive Care Med* 25: 641-642
45. Latronico N, Guarneri B, Alongi S, Bussi G, Candiani A, (1999) Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge - Report of five patients. *Intensive Care Medicine* 25: 1302-1306
46. Latronico N, Candiani A, (1997) Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth* 79: 547-548
47. Latronico N, (1997) Acute myopathy of intensive care. *Ann Neurol* 42: 131-132
48. Piva S, McCreddie VA, Latronico N, (2015) Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 15: 10-18
49. Salluh JI, Latronico N, (2015) Making advances in delirium research: coupling delirium outcomes research and data sharing. *Intensive Care Med* 41: 1327-1329
50. Latronico N, Piva S, Fagoni N, Rasulo FA, (2012) Delirium: Lost in connection. *Critical Care Medicine* 40: 2259-2260
51. Kasotakis G, Schmidt U, Perry D, Grosse-Sundrup M, Benjamin J, Ryan C, Tully S, Hirschberg R, Waak K, Velmahos G, Bittner EA, Zafonte R, Cobb JP, Eikermann M, (2012) The surgical intensive care unit optimal mobility score predicts mortality and length of stay. *Crit Care Med* 40: 1122-1128
52. Piva S, Dora G, Minelli C, Michelini M, Turla F, Mazza S, D'Ottavi P, Moreno-Duarte I, Sottini C, Eikermann M, Latronico N, (2015) The Surgical Optimal Mobility Score predicts mortality and length of stay in an Italian population of medical, surgical, and neurologic intensive care unit patients. *J Crit Care* 30: 1251-1257
53. Schaller SJ, Stauble CG, Suemasa M, Heim M, Duarte IM, Mensch O, Bogdanski R, Lewald H, Eikermann M, Blobner M, (2016) The German Validation Study of the Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobility Score. *J Crit Care* 32: 201-206
54. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, Heim M, Houle T, Kurth T, Latronico N, Lee J, Meyer MJ, Peponis T, Talmor D, Velmahos GC, Waak K, Walz JM, Zafonte R, Eikermann M, International Early S-gMRI, (2016) Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* 388: 1377-1388

