



Miikka Niittyvuopio

LL, anesthesiologian ja
tehohoidon erikoislääkäri
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito
miikka.niittyvuopio[a]ppshp.fi

Jaana Pikkupeura

LL, anesthesiologian ja
tehohoidon erikoislääkäri,
tehohoidon lisäkoulutus,
EDIC
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito
jaana.pikkupeura[a]ppshp.fi

Tehohoitopotilaan hoitajakson jälkeiset ongelmat ja elämänlaatu akuutin kriittisen sairauden jälkeen

Tehohoidosta toipuvilla potilailla esiintyy usein laaja-alaisia häiriöitä usealla eri elämän osa-alueella. Kliinistä työtä tekevän lääkärin on hyvä tietää perusteet yleisimmistä tehohoidon jälkeisistä ongelmista ja niiden ehkäisystä.

Modernin tehohoidon tavoitteena on potilaan selviäminen hengissä äkillisestä ja tilapäiseksi oletetusta henkeä uhkaavasta peruselintoiminnon häiriöstä siten, että hoitajakson jälkeinen toimintakyky muistuttaisi mahdollisimman suurelta osin sairastumista edeltävää tilannetta. Viimeisen kahdenkymmenen vuoden aikana tehohoitopotilaan sairaalakuolleisuus on laskenut huomattavasti ja yhä useampi potilas jää henkiin tilanteessa, joka aiemmin johti suurella todennäköisyydellä kuolemaan (1). Lisäksi väestön ikääntyessä ja hoitomuotojen kehittyessä oletettavaa on, että tehohoitoa tarvitsevien potilaiden lukumäärä tulee lisääntymään (2).

Kriittisestä sairaudesta ja tehohoitotaksosta toipuminen ei ole ongelmattonta. Hengissä selvinneet potilaat muodostavat hyvin heterogeenisen joukon. Osalla tehohoitopotilaista äkillinen hengenvaara väistyy nopeasti lyhyen tehohoitotaksan jälkeen ja terveydentila ja toimintakyky palautuvat nopeasti entiselleen (esimerkiksi myrkytyspotilaat). Osalla potilaista sen sijaan toipuminen on hidasta, eivätkä terveydentila ja toimintakyky koskaan saavuta aikaisempaa tasoa (esimerkiksi ARDS- ja sepsispotilaat). Tämänkaltaisen tilanne vastaa kroonista perussairautta, johon liittyy lisääntynyttä sairastavuutta ja kuolleisuutta, ja joka kuormittaa merkittävästi potilasta, omaisia ja terveydenhuolto-organisaatiota vielä pitkään tehohoitotaksan jälkeenkin (3, 4, 5).



Tehohoitojaksosta toipuvalla potilaalla esiintyy usein laaja-alaisia häiriöitä elämän fyysisillä, psyykkisillä, kognitiivisilla ja elämänlaatuun liittyvillä osa-alueilla (6). Kansainvälinen tehohoidon asiantuntijaryhmä (5) suosittelee käyttämään termiä *tehohoidon jälkeinen oireyhtymä* (*post intensive care syndrome; PICS*) kuvaamaan tilannetta, jossa sairaalasta kotiutuneen ja kriittisestä sairaudesta toipumassa olevan potilaan havaitaan kärsivän uudesta tai pahentuneesta häiriöstä jollakin edellä mainituista elämän osa-alueista.

Tehohoidon jälkeiset fyysiset ongelmat
Kriittisen sairauden jälkeiset fyysiset ongelmat voidaan jakaa kahteen pääryhmään: Pelkästään hengityselimistöön rajoittuviin häiriöihin ja muihin fyysisiin ongelmiin.

Suoraan hengityselimistöön liittyviä ongelmia on tutkittu eniten ARDS-potilailla, joiden

on todettu kärsivän alentuneesta keuhkojen diffuusiokapasiteetista (DLCO), heikentyneestä uloshengityksen sekuntikapasiteetista (FEV1) ja keuhkokudoksen restriktiosta (alentunut FVC) (7, 8). Alentuneen hengityskapasiteetin ajatellaan johtuvan ensisijaisesti pallealihaksiston heikkoudesta suoran keuhkoparenkyyminvaurion sijaan (9). Spirometria-arvojen normalisoituminen tapahtuu ARDS-potilailla 3–6 kuukauden kuluessa (8), mutta DLCO:n normalisoituminen tapahtuu huomattavasti hitaammin, noin viiden vuoden kuluessa (10). Kuitenkin noin 50%:lla ARDS-selviytyjistä on havaittu poikkeamia vähintään yhdessä keuhkojen toimintakokeessa vielä viiden ja puolen vuoden kuluttua kotiutumisesta (11). Kuitenkaan pitkän aikavälin

Tavoitteena on, että hoitojakson jälkeinen terveydentila muistuttaisi sairastumista edeltävää.

>>



monielinvaurio, korkea ikä, hoitajakson aikainen kortikosteroidien ja lihasrelaksanttien käyttö, pitkittynyt mekaaninen ventilaatio, pitkittynyt immobilisaatio, hoitajaksoa edeltävä aliravitsemus ja hoitajakson aikainen hyperglykemia (6, 15, 16, 17, 18).

ICUAW ilmenee kliinisesti mm. alentuneena rasituksensietona, lihasheikkoutena, polyneuropatiana, painonlaskuna ja ravitsemustasapainon häiriöinä (19). ICUAW:iin liittyy merkittävästi kohonnut, lähes kaksinkertainen (31% vs 17%) yhden vuoden seurantavälin kuolleisuus ei-ICUAW:sta kärsiviin tehohoitopotilaisiin ver-

Rasituksensieto jää usein pysyvästi alentuneeksi.

seurannassa pelkällä keuhkokapasiteetin laskulla ei vaikuta olevan merkitystä potilaan lopulliseen toimintakykyyn (12).

Tehohoitajakson jälkeisiin hengityselimistön ulkopuolisiin ongelmiin sisältyy mm. lihaskistoon ja hermostoon liittyvät komplikaatiot, ongelmat elämän päivittäisissä perustoiminnoissa (*activities of daily living, ADL*), kroonistuneet elintoi-
mintohäiriöt (esim. munuaisten vajaatoiminta), krooninen kipu ja kosmeettiset muutokset. Tässä katsausartikkelissa käsittelemme neuromuskulaarijärjestelmään ja ADL-suoriutumiseen liittyviä ongelmia.

Tehohoitoon liittyvällä lihasheikkoudella (intensive care acquired weakness, ICUAW) tarkoitetaan kriittisen sairausjakson aikana syntyvää yleistä lihasheikkoutta, joka koskettaa sekä tuki- ja liikuntaelimistön että hengityselimistön lihaksia (13). ICUAW on yleisin tehohoidon jälkeistä toipumista häiritsevä ongelma ja tutkimusten mukaan sitä esiintyy noin joka neljännellä yli 5–7 vuorokautta hengityskonehoitoa saaneella tehohoitopotilaalla (13). Jopa 50% potilaista, joilla on sepsis, monielinvaurio tai jotka ovat ajautuneet pitkittyneeseen hengityskonehoitoon, on havaittavissa ICUAW:hen liittyviä elektrofysiologisia ja lihasbiopsiassa havaittavia muutoksia (14). ICUAW:n tärkeimpiin riskitekijöihin kuuluvat vaikea sepsis, ARDS,

rattuna (20). Syyksi on esitetty vaikeamman lähtötilan lisäksi heikentyneestä pallean ja nielun lihaskistosta johtuvia alahengitystieinfektioita ja lihaskadon, raihnauuden ja tasapainovaikeuksien aiheuttamia kaatumistapaturmia (19).

Rasituksensieto jää tehohoitopotilailla usein pysyvästi alentuneeksi. Kanadalaisessa kohorttitutkimuksessa ARDS:stä toipumassa olevilla potilailla todettiin 24% normaaliväestöä heikommat tulokset kuuden minuutin kävelytestissä vielä viisi ja puoli vuotta kotiutumisen jälkeen (12).

ADL-mittareilla kartoitetaan yksilön kykyä selviytyä päivittäisistä perustoiminnoista kuten peseytymisestä, pukeutumisesta, wc:ssä käynnistä, liikkumisesta ja virtsan ja ulosteen pidättämisestä. Tehohoitopotilailla on dokumentoitu merkittävää avuntarvetta ADL-toiminnoissa vielä pitkään tehohoitajakson jälkeen. Esimerkiksi pitkittyneeseen mekaaniseen ventilaatioon ajautuneista potilaista 47% oli vuoden seurannan jälkeen kohtalaisesti tai täysin riippuvaisia ulkopuolisesta avusta ADL-toiminnoissa (21). Yli 50-vuotiailla sepsiksestä selviytyneillä potilailla todettiin seurannassa merkittävää vajausta keskimäärin puolelatoista ADL-osa-alueella eli heillä on keskivaikea ADL-toimintakyvyn alenema (22). ARDS-potilaista merkittävää ADL-toimintakyvyn alenemaa esiintyi 40%:lla vielä 12

kuukautta tehohoitojakson jälkeen (23). Kuitenkin 77% ARDS-selviytyjistä palaa työelämään viiden vuoden sisällä sairaalasta kotiutumisesta (12). Huomioitavaa on, että työelämään paluu edellyttää usein kevennettyä työnkuvaa ja työtehtävien uudelleenjärjestelyä.

Tehohoidon jälkeiset kognitiiviset ja psyykkiset ongelmat

Kriittisestä sairaudesta toipuvista potilaista noin 30–80% kärsii eriasteisista kognitiivisten toimintojen häiriöistä (19, 24). Yleisimpiä ongelmia ovat muisti- ja keskittymisvaikeudet ja häiriöt toiminnanohjauksessa (6). Merkittävin toipuminen tapahtuu ensimmäisten vuoden sisällä sairaalasta kotiutumisesta. ARDS-potilailla tehdyssä prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (25) havaittiin, että kolmen kuukauden seurantajakson jälkeen 40%:lla potilaista kognitiivinen suoriutuminen vastasi keskivaikean aivovamman jälkitilaa ja 26%:lla tilanne vastasi lieväasteista dementiaa. Vuoden seurantajakson jälkeen vastaavat luvut olivat 34% ja 24%. Aiemmassa prospektiivisessä tutkimuksessa todettiin ARDS-potilaista 78%:n kärsivän vähintään lievistä kognitiivisista häiriöistä vielä vuoden kuluttua sairaalasta kotiutumisesta (26). Iäkkäillä sepsis-potilailla keskivaikeiden ja vaikeiden kognitiivisten häiriöiden esiintyvyys nelinkertaistui tehohoitojakson jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna ja tilanne säilyi samanlaisena kahdeksan vuoden ajan (22).

Yhtenä merkittävimmistä itsenäisistä riskitekijöistä tehohoitojakson jälkeisille kognitiivisille ongelmille pidetään tehohoitojakson aikaista deliriumia ja sen kestoa päivinä (24, 27). Ei ole olemassa tutkittua tietoa, että aiheuttaako delirium itsessään aivoalueiden tuhoa vai liittyykö delirium itsessään vaikeampaan ja huonoennusteisempaan tautimuotoon (19).

Masennus, ahdistus ja post-traumaattinen stressihäiriö (PTSD) ovat yleisiä ongelmia akuutista kriittisestä sairaudesta toipussa (28, 29, 30). ARDS- ja sokkipotilailla tehdyssä prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kliinisesti merkittävää depressiota esiintyi kolmen kuukauden kohdalla 30%:lla ja vuoden kohdalla 29%:lla potilaista (28). ARDS-potilailla kliinisesti merkittävää ahdistuneisuutta on julkaistu esiintyvän 23–48%:lla vielä 1–2 vuoden kuluttua sairaalasta kotiutumisen jälkeen (29, 30). Samoissa julkaisuissa todettiin 25%:n ARDS-potilaista kärsivän kliinisesti merkittävästä PTSD:stä vielä viisi vuotta sairaalasta kotiutumisen jälkeen.

Taulukko 1. Tehohoidon jälkeisten ongelmien ehkäisyn pääperiaatteet:

Tehokas kriittisen sairauden ja peruselintoimintojen hoito
Kevyttä sedaatiota suosiva sedaatioprotokolla ja päivittäiset sedaatiotauot
Varhain aloitettu kuntouttava mobilisaatio
Pitkittyneen mekaanisen ventilaation välttäminen
Deliriumin tehokas tunnistaminen ja hoito
Selkeä kommunikaatio potilaan ja omaisten kanssa

Psykiatristen häiriöiden esiintyvyyteen vaikuttavia kriittiseen sairauteen liittyviä riskitekijöitä ovat mm. vaikea sepsis, ARDS, monivammautuminen ja tehohoitojakson aikaiset hypoglykemia-, hypotensio- ja hypoksiajaksot (6). Hoitojaksoon liittyviä riskitekijöitä ovat mm. delirium, hoitojakson aikainen bentsodiatsepiinien käyttö, pitkittynyt sedaatio ja -mekaaninen ventilaatio ja tehohoidon kesto (29). Potilaaseen liittyvistä riskitekijöistä merkittävimpiä ovat hoitojaksoa edeltävät psyykkiset ongelmat, nuori ikä, alhainen koulutustaso ja naissukupuoli (6). Lisäksi erityisesti hoitojakson aikaisten ahdistavien subjektiivisten kokemusten kuten esim. kivun, harhaisten muistikokemusten, hengenahdistuksen, painajaisten ja sedatoivien lääkkeiden on todettu lisäävän erityisesti PTSD:n riskiä (31).

Tehohoidon jälkeisten ongelmien ehkäisy

Tehohoidon jälkeisten fyysisten ongelmien ehkäisyssä (taulukko 1.) huomio tulee kiinnittää kriittisen sairauden mahdollisimman tehokkaan hoitoon, varhaiseen mobilisaatioon, pitkittyneen mekaanisen ventilaatiohoidon ehkäisyyn, normoglykemian säilyttämiseen ja turhan kortikosteroidien annon välttämiseen (32). Varhain aloitetun kuntouttavan mobilisoinnin on todettu edesauttavan toipumista, lisäävän itsenäistä toimintakykyä sairaalasta kotiutuessa, lyhentävän ventilaattorihoidon kestoa, vähentävän deliriumin esiintyvyyttä ja lyhentävän tehohoitojakson kestoa (33). Erilaisilla ravitsemusprotokollilla ei ole osoitettu olevan selkeää näyttöä ICUAW:n ehkäisyssä (34). Tämänhetkinen näyttöön perustuva tieto ei tue parenteraalisen ravitsemuksen aloitusta ensimmäisen tehohoitoviikon aikana (35). Myöskään

Monet kärsivät eriasteisista kognitiivisten toimintojen häiriöistä.

>>

tehohoitojakson alkuvaiheessa aloitetun energia- tai proteiinirikkaan enteraalisen ravitsemuksen ei ole osoitettu vähentävän ICUAW:n esiintyvyyttä varhain aloitettuun restriktiiviseen enteraaliseen ravitsemukseen verrattuna (36, 37).

Vahva näyttö kognitiivisia ja psyykkisiä ongelmia ehkäisevistä toimenpiteistä puuttuu, mutta nykytietämyksen (6, 38) mukaan huomio tulee kiinnittää tehokkaaseen peruselintoimintojen hoitoon, deliriumin hyvään ehkäisyyn ja hoitoon, kevyttä sedaatiota suosivaan sedaatioprotokollaan, päivittäisiin sedaatiotaukoihin, normoglykemian säilyttämiseen ja selkeään kommunikaatioon potilaan ja omaisten kanssa.

Myös potilaan hyvällä informoinnilla ja tehohoitojakson jälkeisillä itsehoito-ohjeilla on osoitettu olevan toipumista edesauttavia vaikutuksia: Jones kollegoineen julkaisi vuonna 2003 126:n tehopotilaan randomoidun seurantatutkimuksen, jossa potilaille järjestettiin yhteensä kolme seurantakäyntiä ja kolme soittokontrollia. Tämän lisäksi interventioyhmälle annettiin henkilökohtainen kuntoutusopas ja potilaan ja omaisten informaatiokirjanen. Tutkimuksen puolen vuoden seuranta-aikana havaittiin interventioyhmän fyysisen toimintakyvyn ja elämänlaadun olevan verrokkiryhmää parempia ja depression esiintyvyyden olevan lyhyellä seurantajaksolla matalampi (38).

OYS:ssa tehohoidon jälkiseurantapoliklinikalle kutsutaan kaikki kotikuntoisiksi toipuneet PPSHP:n alueella asuvat 18–65-vuotiaat ei-sydänkirurgiset potilaat, joiden tehohoitojakson kesto on vähintään neljä vuorokautta. Poliklinikkakäynti sisältää sairaanhoitajan haastattelun, edeltävästi täytetyn RAND-36 -elämänlaatuselvyn palauttamisen, joukon kliinisiä mittauksia (esim. kuuden minuutin kävelytesti, spirometria ja käsien puristusvoimakokeet), kliinisen tutkimuksen ja lääkärin vastaanottokäynnin. Poliklinikalla käydään läpi tehohoitojaksoon johtanut sairastuminen, tehohoidon aikaiset tapahtumat ja tehohoidon jälkeistä toipumisprosessia. Potilaille ja omaisille tarjotaan myös mahdollisuutta vierailla teho-osastolla ja keskustella hoitohenkilökunnan

kanssa. Jälkipoliklinikan lääkäri tekee myös tarvittavat lähetteet potilaan tarvitsemiin jatkotutkimuksiin/-interventioihin kuten esim. kuntoutus-tutkimusyksikköön, aivovammapoliklinikalle tai ravitsemusterapeutille. Vaikka vahva näyttö jälkiseurantapoliklinikkatoiminnan vaikuttavuudesta puuttuu (39), niin omat kokemuksemme puoltavat toiminnan jatkamista.

Tehohoidon jälkeinen elämänlaatu

Elämänlaadulla tarkoitetaan *yksilön omaa käsitystä elämäntilanteestaan subteessa omiin päämääriin, tavoitteisiin ja odotuksiin*. Elämänlaatua mittaavissa kyselyissä kartoitetaan yksilön fyysisiä, psyykkisiä ja sosiaalisia osa-alueita, joiden pohjalta pyritään tekemään johtopäätös sairauden tai hoitotoimpiteiden yhteisvaikutuksesta potilaan elämänlaatuun. Häiriöt fyysisillä, kognitiivisilla ja psyykkisillä elämän osa-alueilla johtavat kriittisestä sairaudesta selviytyneillä potilailla elämänlaadun alenemiseen normaaliväestöön verrattuna.

ARDS- ja sokkipotilailla elämänlaatu on verrokkiväestöä merkittävästi heikompi vielä kolme vuotta sairaalasta kotiutumisen jälkeen (25). Merkittävin parannus tehohoidon jälkeisessä elämänlaadussa tapahtuu ensimmäisten kuukausien kuluessa sairaalasta kotiutumisen jälkeen. Kuitenkin potilaat, joiden elämänlaatu paranee ensimmäisten kuukausien tai vuosien aikana, omaavat merkittävästi kohonneen riskin uudelle myöhemmin ilmaantuvalla elämänlaadun laskulla (40). Erityisesti alentuneen tehohoidon jälkeisen elämänlaadun riskissä ovat ARDS-, sepsis- ja monivammapotilaat (41).

Lopuksi

Akuutin kriittisen sairauden tai vammautumisen aikaansaamat fyysiset, kognitiiviset ja psyykkiset häiriöt voivat aiheuttaa merkittävää toimintakyvyn laskua tehohoidosta toipuvilla potilailla. Noin joka neljännellä potilaalla toipuminen ICUAW:sta voi viedä vuosia, eikä toimintakyky välttämättä koskaan palaa täysin ennalleen (6, 42). Ongelmien ehkäisemiseksi tehohoitojakson aikana tulee huomio kiinnittää mahdollisimman tehokkaaseen riskitekijöiden varhaiseen tunnistamiseen ja hoitoon. Kevyttä sedaatiota suosiva sedaatioprotokolla, säännölliset sedaatiotauot, varhain aloitettu kuntoutus ja nopeaan vieroittamiseen pyrkivä hengityskonehoito muodostavat tärkeän osan hoitojakson jälkeisten ongelmien ehkäisyssä. Lisäksi potilaslähtöisellä kommunikaatiolla, hyvällä

Kotiutumisen jälkeen potilailla tulisi olla selkeä terveydenhuollon kontakti.

vuorovaikutuksella ja omaisten osallistamisella on merkittävä rooli potilaan toipumis- ja sopeutumisprosessissa. Kotiutumisen jälkeen potilailla tulisi olla selkeä terveydenhuollollinen kontakti hoitajakson jälkeisten ongelmien varhaisen tunnistamisen ja tarvittavien hoidollisten interventioiden mahdollistamiseksi. ■

Viitteet

- Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical Care* 2013; 17: R81.
- Flaatten H, de Lange DW, Artigas A ym. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU *Intensive Care Med* (2017) 43:1319–1328.
- Needham DM, Davidson J, Cohen H ym. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40: 502-9.
- Hill AD, Fowler RA, Pinto R ym. Long-term outcomes and healthcare utilization following critical illness - a population-based study. *Critical Care* (2016) 20:76.
- Jones C, Skirrow P, Griffiths RD ym. Post-traumatic stress disorder-related symptoms in relatives of patients following intensive care. *Intensive Care Med* 2004; 30:456-460.
- Desai SV, Law TJ, Needham DM ym. Longterm complications of critical care. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):371-9.
- Herridge MS. Longterm outcomes after critical illness: past, present, future. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):473-5.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM ym. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20;348(8):683-93.
- Wilcox ME, Herridge MS. Lung function and quality of life in survivors of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Presse Med*. 2011 Dec;40(12 Pt 2).
- Herridge MS. Longterm outcomes after critical illness: past, present, future. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):473-5.
- Schelling G, Stoll C, Vogelmeier C ym. Pulmonary function and health-related quality of life in a sample of long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1304-1311.
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011 Apr 7;364(14):1293-304.
- Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR ym. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 10 (Suppl.).
- Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK ym. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2007 Nov;33(11):1876-91. Epub 2007 Jul 17.
- Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010 Dec; 1(2): 147–157.
- Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E ym. Physical complications in acute lung injury survivors: a 2-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2013;42:849–59.
- Bednarik J, Vondracek P, Dusek L ym. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 2005; 252:343–351.
- de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 10 (Suppl.).
- Damm T, Patel JJ. Long-term Outcomes After Critical Illness. *PulmCC Journal* 2015 Jan 28.
- Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B ym. 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*. 2014 Aug 15;190(4):410-20.
- Unroe M, Kahn JM, Carson SS ym. One year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010 Aug 3;153(3):167-75.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM ym. Longterm cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787-94.
- Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT ym. Healthcare costs and longterm outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med*. 2006 Dec;34(12):2883-90.
- Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP ym. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010 Jul;38(7):1513-20.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC ym. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1306-16.
- Hopkins RO, Weaver LK, Pope D ym. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):506.
- Wolters AE, van Dijk D, Pasma W ym. Longterm outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2014 Jun 18;18(3).
- Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD ym. Depression, posttraumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAINICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):369-79.
- Davydow DS, Desai SV, Needham DM ym. Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Psychosom Med*. 2008 May;70(4):512-9.
- Davydow DS, Gifford JM, Desai SV ym. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 SepOct;30(5):421-34.
- Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM ym. Posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2 year prospective longitudinal study. *Psychol Med*. 2013 43(12):2657-71.
- Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness *Critical Care* (2015) 19:274.
- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS ym. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 30; 373:1874-82.
- Casaer MP. Muscle weakness and nutrition therapy in ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015, 18: 162-168.
- Hermans G, Casaer MP, Clerckx B ym. 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: 621-9.
- Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, et al. Physical and cognitive performance of acute lung injury patients one year after initial trophic vs full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 567– 576.
- Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ ym. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ*. 2013; 346: 1532.
- Jones C, Skirrow P, Griffiths RD ym. Rehabilitation after critical illness: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2003; 31:2456 –2461.
- Jensen JF, Thomsen T, Overgaard D ym. Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41: 763-775.
- Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D ym. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care*. 2010;14(1).
- Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD ym. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2010 Dec;38(12):2386-400.
- Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370: 1626-35.