

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bestimmung des Energieumsatzes bei Patienten mit extrakorporaler  
Membranoxygenierung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan Frank

aus Lauchhammer

Datum der Promotion: 07.12.2018

## Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	
1.1 Abstrakt in Deutsch.....	2
1.2 Abstrakt in Englisch.....	4
2. Eidesstattliche Versicherung.....	6
3. Ausführliche Anteilserklärung.....	7
4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM).....	8
5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	12
“Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) - Protocol, feasibility and pilot trial.”	
6. Druckexemplar des Supplement der ausgewählten Publikation.....	19
7. Curriculum Vitae.....	26
8. Publikationsliste.....	28
9. Danksagung.....	29

# 1. Abstrakt

## 1.1 Abstrakt in Deutsch

### Bestimmung des Energieumsatzes bei Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung

#### **Hintergrund:**

Ein verbreitetes pulmonales Problem in der Intensivmedizin ist das akute Atemnotsyndrom (ARDS), welches in schweren Fällen ein extrakorporales Lungenersatzverfahren (ECLS) erfordert, um eine adäquate Oxygenierung und Kohlenstoffdioxid(CO<sub>2</sub>)-Elimination zu ermöglichen.

Kritisch kranke Patienten können sowohl einen gesteigerten als auch einen verminderten Stoffwechsel haben.

Daher empfehlen allgemeine Richtlinien die Überwachung des Energieumsatzes (EE) bei Patienten auf der Intensivstation (ICU) um Über- oder Unterernährung zu vermeiden. Die Messung per indirekter Kalorimetrie (IC) ist der Goldstandard und Abschätzformeln klar überlegen.

Allerdings bei Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) nicht realisierbar, aufgrund der Sauerstoff(O<sub>2</sub>)-Aufnahme und CO<sub>2</sub>-Abgabe über die Lunge und die ECLS Membran.

Wir haben eine Methode (Measuring Energy Expenditure in ECLS Patients (MEEP)) entwickelt, welche es ermöglicht den EE auch bei Patienten mit ECLS zu bestimmen.

Dies schafft die Möglichkeit eine bedarfsgerechte Ernährung auch bei ECLS Patienten zu verabreichen, was das klinische Outcome bei ICU Patienten verbessern kann.

#### **Methodik:**

Erarbeitung des MEEP Protokoll, welches eine übliche IC enthält und durch zwei Blutgasanalysen ergänzt wird, die direkt vor und hinter der ECLS Membran entnommen werden.

Die Blutgasanalyseresultate ermöglichen die Berechnung der O<sub>2</sub>-Aufnahme und CO<sub>2</sub>-Abgabe über die ECLS Membran.

Beide Resultate werden zur gesamten O<sub>2</sub>-Aufnahme und gesamten CO<sub>2</sub>-Abgabe addiert und in der Ernährungsformel nach Weir [1] zur Berechnung des EE genutzt.

Im Rahmen einer Pilotstudie kam unser Protokoll bei 20 Patienten mit ARDS an veno-venöser ECMO (vv-ECMO) zum Einsatz. Die Ergebnisse wurden mit 20 gematchten ARDS Patienten ohne ECLS Therapie, sowie den verbreitetsten Abschätzformeln zum Kalorienbedarf verglichen.

#### **Ergebnisse:**

Wir können berichten, dass Messungen mit unserem neuen MEEP Protokoll klinisch durchführbar sind. Die gemessenen EE Werte zwischen ARDS Patienten mit vv-ECMO (2013 Kcal/d

[1786/2333]) unterschieden sich zu den EE Werten der ARDS Patienten ohne ECLS (1857 kcal/d [1602/2085]) nicht signifikant ( $p=0.165$ ).

Es zeigt sich auch bei ECLS Patienten für sämtliche Abschätzformeln eine hohe individuelle Differenz zwischen Messung und Vorhersage des EE.

**Schlussfolgerung:**

Die Messung des EE bei ARDS Patienten mit vv-ECMO ist mit unserem MEEP Protokoll sicher möglich. Die Anwendung einer vv-ECMO resultiert nicht in einem signifikanten Unterschied des EE bei ARDS Patienten.

Wir empfehlen die klinische Implementierung regelmäßiger MEEP Messungen bei ECLS Patienten zur Bestimmung des EE, da alle untersuchten Abschätzformeln ungeeignet waren den individuellen Energieumsatz vorherzusagen.

**Ref:**

[1] WEIR JB (1949) New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol 109:1–9.

## 1.2 Abstrakt in Englisch

### Measuring energy expenditure in patients with extracorporeal membrane oxygenation

#### **Purpose:**

A common pulmonary problem in intensive care is an acute respiratory distress syndrome (ARDS) and in severe cases it could call for extracorporeal lung support (ECLS) to enable adequate oxygenation and carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) elimination.

Those critically ill patients can be both hypo- and hypermetabolic. Because of that general recommendations advise to monitor energy expenditure (EE) in intensive care unit (ICU) patients to avoid over- or underfeeding. The measurement by indirect calorimetry (IC) is the gold standard and superior to estimating equations.

Due to the oxygen (O<sub>2</sub>) uptake and CO<sub>2</sub> removal by lung and ECLS membrane IC is not realizable for patients with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). We developed a method (Measuring Energy Expenditure in ECLS patients (MEEP)), which allows to determine the EE in patients with ECLS. This creates the opportunity to administer need based nutrition also in ECLS patients, which could improve the clinical outcome in ICU patients.

#### **Methods:**

Development of the MEEP protocol, which contains a common IC and is expanded by two blood gas analyses that are taken directly before and after the ECLS membrane. The blood gas analysis results allow a calculation to determine the O<sub>2</sub> uptake and CO<sub>2</sub> elimination by the ECLS membrane.

Both results are added for the entire O<sub>2</sub> uptake and CO<sub>2</sub> elimination and used in the nutritional equation of Weir [1] to compute the EE.

Within a pilot study our protocol has been used on 20 patients with ARDS on veno-venous-ECMO (vv-ECMO) treatment. The results were compared to 20 matched ARDS patients without ECLS and the EE calculated with the most prevalent predicting equations for all patients.

#### **Results:**

We can report that measurements with our new MEEP protocol are clinically achievable.

Measured EE values do not significantly differ between the ARDS patients with vv-ECMO (2013 kcal/d [1786/2333]) compared to ARDS patients without ECLS (1857 kcal/d [1602/2085]) (p=0.165).

There is also in ECLS patients a high individual difference for all estimating equations between the predicted caloric goal and the measured result of EE.

**Conclusion:**

Measuring the EE in ARDS patients with vv-ECMO by our MEEP protocol is safe.

Using a vv-ECMO does not result in a significant difference of EE compared to ARDS Patients.

We recommend the clinical implementation of consecutive MEEP measurements in ECLS patients to determine the EE, because all evaluated estimating equations were inappropriate to predict the individual energy turnover.

**Ref:**

[1] WEIR JB (1949) New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol 109:1–9.

## 2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefan Frank, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bestimmung des Energieumsatzes bei Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

### **3. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

#### **Publikation:**

Wollersheim T<sup>1</sup>, Frank S<sup>1</sup>, Müller MC, Skrypnikov V, Carbon NM, Pickerodt PA, Spies C, Mai K, Spranger J, Weber-Carstens S, Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) - Protocol, feasibility and pilot trial, Clinical Nutrition, Februar 2018

<sup>1</sup> Tobias Wollersheim und Stefan Frank sind gleichberechtigte Erstautoren dieses Artikels.

#### **Beitrag im Einzelnen**

Stefan Frank war maßgeblich an allen Schritten der inhaltlichen, administrativen und methodischen Planung, sowie Durchführung der Studie beteiligt.

Im Einzelnen gehörten in Zusammenarbeit mit den anderen Autoren zu seinen Aufgaben:

Literaturrecherche, Ausgestaltung und Erprobung des Messaufbaus, Erstellung eines Studiendesigns mit konkreten Fragestellungen und Messprotokollen, Aufstellen der Ein- und Ausschlusskriterien, vorbereitende Patienten Aufklärung, Durchführung der Messungen im klinischen Setting, Dokumentation der Daten, fortlaufende Datenaufbereitung, statistische Auswertung der Ergebnisse, Anfertigung der Ergebnisgrafiken, Erstellung des Manuskripts, Verfassen der Publikation, Bearbeitung im Review Prozess.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

---



#### 4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"NUTRITION and DIETETICS"** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 81 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PROGRESS IN LIPID RESEARCH	5,097	10.583	0.007550
2	Annual Review of Nutrition	4,960	9.054	0.004770
3	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	55,960	6.926	0.060790
4	CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION	8,106	6.077	0.010540
5	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	21,740	5.487	0.033100
6	NUTRITION REVIEWS	6,883	5.291	0.010260
7	Advances in Nutrition NUTRITION	2,754	5.233	0.011460
8	RESEARCH REVIEWS	1,879	4.844	0.001820
9	CLINICAL NUTRITION	9,029	4.548	0.015110
10	FOOD CHEMISTRY	75,716	4.529	0.100910
11	JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY	8,677	4.518	0.014150
12	PROCEEDINGS OF THE NUTRITION SOCIETY	4,901	4.421	0.006140
13	International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity	7,028	4.396	0.020720
14	EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION	4,542	4.370	0.009750
15	JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION	5,042	4.220	0.007960
16	JOURNAL OF NUTRITION	36,542	4.145	0.028960
17	CURRENT OPINION IN CLINICAL NUTRITION AND METABOLIC CARE	4,383	4.023	0.007820
18	Obesity	16,699	3.873	0.039820
19	NUTRITIONAL NEUROSCIENCE	1,192	3.765	0.001900
20	BRITISH JOURNAL OF NUTRITION	23,312	3.706	0.036140
21	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	4,638	3.679	0.010720
22	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	7,865	3.567	0.009590
23	Nutrients	7,118	3.550	0.022010
24	Nutrition & Diabetes	676	3.534	0.002970
25	NUTRITION	9,115	3.420	0.012710

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
26	APPETITE	13,046	3.403	0.022900
27	Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics	2,769	3.399	0.011640
28	Nutrition Journal	3,643	3.211	0.009300
29	FOOD POLICY	3,957	3.086	0.008050
30	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	12,123	3.057	0.014990
31	Nutrition & Metabolism	2,520	2.974	0.004960
32	Beneficial Microbes	771	2.923	0.002240
33	JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION	10,316	2.799	0.017290
34	Genes and Nutrition	1,302	2.797	0.003560
35	Journal of Nutrition Health & Aging	3,819	2.772	0.007380
36	NUTRITION RESEARCH	4,684	2.737	0.006900
37	JOURNAL OF HUMAN NUTRITION AND DIETETICS	2,248	2.638	0.004380
38	Obesity Research & Clinical Practice	794	2.606	0.002750
39	Maternal and Child Nutrition	1,620	2.528	0.005310
40	JOURNAL OF NUTRITION EDUCATION AND BEHAVIOR	2,821	2.491	0.004470
41	NUTRITION IN CLINICAL PRACTICE	2,166	2.468	0.004100
42	NUTRITION AND CANCER-AN INTERNATIONAL JOURNAL	5,007	2.447	0.005950
43	ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM	2,707	2.424	0.005580
44	PLANT FOODS FOR HUMAN NUTRITION	2,425	2.368	0.002320
45	PUBLIC HEALTH NUTRITION	10,155	2.326	0.018970
46	JOURNAL OF RENAL NUTRITION	1,563	2.318	0.002850
47	Obesity Facts	1,043	2.250	0.002880
48	EUROPEAN JOURNAL OF LIPID SCIENCE AND TECHNOLOGY	4,606	2.145	0.006970
49	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRITION	4,121	2.107	0.002430
50	INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORT NUTRITION AND EXERCISE METABOLISM	2,050	2.098	0.002590

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
51	JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION	1,559	2.087	0.002360
52	Lipids in Health and Disease	3,484	2.073	0.008330
53	Journal of the International Society of Sports Nutrition	956	2.066	0.001890
54	Food & Nutrition Research	723	2.039	0.002360
55	Applied Physiology Nutrition and Metabolism	3,666	2.023	0.008790
56	FOOD REVIEWS INTERNATIONAL	1,220	2.000	0.000950
57	JOURNAL OF MEDICINAL FOOD	3,917	1.955	0.005200
58	LIPIDS	6,902	1.934	0.004740
59	ASIA PACIFIC JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	2,859	1.816	0.002910
60	Nutrition Research and Practice	957	1.679	0.001990
61	FOOD AND NUTRITION BULLETIN	2,131	1.648	0.002810
62	Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics	278	1.500	0.000770
63	INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION	2,678	1.444	0.003550
64	Endocrinologia y Nutricion	511	1.106	0.001190
65	Nutrition & Dietetics	568	1.089	0.000730
66	ECOLOGY OF FOOD AND NUTRITION	577	0.922	0.000740
67	INTERNATIONAL JOURNAL FOR VITAMIN AND NUTRITION RESEARCH	1,051	0.768	0.000720
68	Nutricion Hospitalaria	2,501	0.747	0.005230
69	JOURNAL OF NUTRITIONAL SCIENCE AND VITAMINOLOGY	1,733	0.674	0.001460
70	FOOD AND DRUG LAW JOURNAL	219	0.660	0.000340
71	World Review of Nutrition and Dietetics	498	0.554	0.000810
72	CANADIAN JOURNAL OF DIETETIC PRACTICE AND RESEARCH	340	0.500	0.000450
73	ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION	568	0.459	0.000430
74	ACTA ALIMENTARIA	404	0.357	0.000490
75	Revista de Nutricao- Brazilian Journal of Nutrition	701	0.333	0.000440

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
76	Progress in Nutrition	59	0.311	0.000100
77	Nutrition Clinique et Metabolisme	126	0.291	0.000080
78	ERNAHRUNGS UMSCHAU	118	0.216	0.000120
79	TOPICS IN CLINICAL NUTRITION	107	0.197	0.000130
80	Current Topics in Nutraceutical Research	103	0.161	0.000080
81	Correspondances en Metabolismes Hormones Diabetes et Nutrition	1	0.000	0.000000

Copyright © 2017 Thomson Reuters

## **5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143666>

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.001>















## **6. Druckexemplar des Supplement der ausgewählten Publikation**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143666>

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.001>















## **7. Curriculum Vitae**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."



## 8. Publikationsliste

### Originalarbeiten

- Clinical Nutrition 2018 (Impact Factor 4,548)

Wollersheim T\*, Frank S\*, Müller MC, Skrypnikov V, Carbon NM, Pickerodt PA, Spies C, Mai K, Spranger J, Weber-Carstens S

Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) - Protocol, feasibility and pilot trial.

Clin Nutr. 2018 Feb;37(1):301-307. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.001. Epub 2017 Jan 16.

\* contributing equally

### Kongressbeiträge

#### Vortrag

- ESICM 2016

Measuring resting energy expenditure in patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as a necessary tool to guarantee goal directed feeding (MEEP)

T. Wollersheim, S. Frank, M.C. Müller, N.M. Carbon, V. Skrypnikov, P.A. Pickerodt, R. Falk, A.Mahlau, S. Weber-Carstens

#### Poster Präsentation

- DAC 2014

Energieumsatz bei Patienten mit veno-venösem extrakorporalem Lungenersatzverfahren (vvECMO) unter Berücksichtigung der Beatmungssituation

Tobias Wollersheim, Stefan Frank, Michael Christian Müller, Niklas Carbon, Vladimir Skrypnikow, Robert Falk, Arne Mahlau, Steffen Weber-Carstens

- DAC 2014

Berechnung des Herzzeitvolumens unter veno-venöser ECMO – Ein nicht invasiver Berechnungsansatz mit Hilfe von Blutgasanalysen und indirekter Kalorimetrie

Tobias Wollersheim, Vladimir Skrypnikow, Michael C. Müller, Stefan Frank, Phillip Pickerodt, Niklas Carbon, David Schwaiberger, Roland Francis, Willehad Boemke, Steffen Weber-Carstens

## 9. Danksagung

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. med. Steffen Weber-Carstens und Dr. med. Tobias Wollersheim für die Hilfe und Unterstützung während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Herrn Weber-Carstens danke ich an Erster Stelle natürlich für die Möglichkeit überhaupt in seiner Forschungsgruppe mitarbeiten zu dürfen und die fortwährende Betreuung dieses Projekts mit medizinischer Expertise und seiner umfangreichen wissenschaftlichen Erfahrung.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Betreuer Tobias Wollersheim bedanken, für eine dauerhafte großartige Zusammenarbeit.

Bei dieser langwierigen und schwierigen Aufgabe, hattest du immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und stets eine gute Idee zur Lösung unserer Probleme. Diese Arbeit wäre ohne diesen Beitrag sonst wohl nie zu diesem Ergebnis gekommen.

Außerdem möchte ich noch den zweiten Doktoranden unseres Teams, Michael Christian Müller hervorheben. Mit seiner engagierten Mitarbeit und der konstruktiven Vorschläge und Kritiken, hat er ebenfalls einen essentiellen Beitrag geleistet.

Auch die Hilfe des Personals der Station 8i war von enormer Bedeutung.

Denn ohne die tolle Zusammenarbeit, wäre die Umsetzung unserer Messungen gar nicht möglich gewesen, weshalb ich dem gesamten Team ebenfalls sehr viel zu verdanken habe.

Denn ohne das Engagement all dieser wundervollen Menschen, hätte ich die Dissertation vermutlich nicht abschließen können.

Größten Dank und Anerkennung für diese Unterstützung.