

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

DISSERTATION

Auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche
(Intensive Care Unit Acquired Weakness) ist durch frühen
und massiven Myosinverlust gekennzeichnet

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Wollersheim

aus Düren

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abstrakt in Deutsch	2
Abstrakt in Englisch	4
Eidesstattliche Versicherung	6
Anteilsklärung	7
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)	8
Druckexemplar der ausgewählten Publikation:	10
“Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness”	
Druckexemplar des Supplement der ausgewählten Publikation	21
Lebenslauf	32
Publikationsliste.....	35
Danksagung	38

Auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche (Intensive Care Unit Acquired Weakness) ist durch frühen und massiven Myosinverlust gekennzeichnet

Tobias Wollersheim

Hintergrund: Intensivpatienten erleiden häufig einen massiven Muskelschwund. Dieser ist mit auf der Intensivstation erworbener Muskelschwäche (Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW)) assoziiert und stellt eine schwerwiegende, intensivmedizinische Komorbidität dar, welche den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst. Die Inzidenz wird zwischen 25% bei beatmeten Intensivpatienten und mehr als 70% bei Patienten mit schwerer Sepsis angegeben. Das klinische Symptom Muskelschwäche wird erst im Verlauf der kritischen Erkrankung gegenwärtig, wenn betroffene Patienten aus der Analgosedierung erwachen. Wann es jedoch zum eigentlichen Verlust des kontraktiven Muskelproteins Myosin kommt und welchen zeitlichen Verlauf der Abbau nimmt, wurde bisher nicht untersucht.

Zielsetzung: Wir untersuchten zweizeitig Veränderungen des Myosingehaltes des schnellen und langsamen Subtyps im Skelettmuskel während des intensivmedizinischen Krankheitsverlaufes und verglichen diesen mit gesunden Kontrollen.

Methode: Kontrollierte, prospektive Beobachtungsstudie. Wir schlossen 29 beatmete Intensivpatienten mit einem SOFA score ≥ 8 an mindestens 3 von 5 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation ein. Offen chirurgische Muskelbiopsien (M. vastus lateralis) wurden an median Tag 5 (4/7) und 15 (14/19) des intensivmedizinischen Aufenthaltes, sowie einmalig von gesunden Kontrollen (n=4), während einer elektiven Operation entnommen. Es erfolgte die Quantifizierung des skelettmuskelfaserspezifischen Myosingehaltes des schnellen (MyHC-fast) und langsamen (MyHC-slow) Subtyps im Western Blot. Am ersten Tag des adäquaten Erwachens - falls geschehen - erhoben wir den Kraftgrad mittels Medical-Research-Council (MRC) score. Zur statistischen Auswertung wurden nicht-parametrische Tests durchgeführt. Ethikvotum (Charite EA2/061/06).

Ergebnis: Von den 29 Patienten konnten wir bei 22 Patienten eine zweizeitige Biopsie gewinnen, von 7 Patienten nur eine Biopsie, bevor sie die Station verließen oder verstarben. 16 der 22 Patienten wurden während des Aufenthaltes auf der Intensivstation am Tag 14 (12/20) adäquat wach und zeigten einen Kraftgrad von 3,1(2,9/3,4) und erfüllten damit die Kriterien der ICUAW. Die Quantifizierung im Western Blot ergab schon in der ersten frühen Biopsie, verglichen zu gesunden Kontrollen, einen signifikanten Myosinverlust von ca. 50% des langsamen (MyHC-slow) und ca. 90% des schnellen (MyHC-fast) Subtyps. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Myosingehaltes zwischen der ersten und zweiten Biopsie der Intensivpatienten.

Tabelle 1: Densometrische Messung. Der Mittelwert der Kontrollen entspricht = 1,0

	Erste Biopsie	Zweite Biopsie	Kontrollen	p (a)	p (b)	p (c)
MyHC-slow	0,53(0,25/0,83)	0,37(0,13/0,92)	1,01(0,98/1,02)	0,026	0,009	n.s.
MyHC-fast	0,10(0,08/0,13)	0,08(0,04/0,13)	1,03(0,96/1,04)	<0,001	<0,001	n.s.

Ergebnisse dargestellt als Median(25./75. Perzentile). n.s. = nicht signifikant

p(a)=1.Biopsien vs. Kontrollen, p(b)=2.Biopsien vs. Kontrollen, p(c)=1. vs. 2.Biopsien

Schlussfolgerung: Eine sehr frühe und massive Abnahme des Myosingehaltes, besonders der schnellen Muskelfasern, charakterisiert die auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche. Dieser rapide Myosinverlust, ohne weitere Veränderungen des geringen Gehaltes zwischen erster und zweiter Biopsie, konzentriert das Zeitfenster der pathophysiologischen Mechanismen der ICUAW auf Tage, wenn nicht sogar Stunden nach Auftreten der kritischen Erkrankung. Dies macht im Besonderen klar, dass, wenn es eine Präventionsmöglichkeit gibt, diese Maßnahmen dementsprechend früh beginnen müssen.

Intensive care unit acquired weakness is characterized by early and rapid myosin loss

Tobias Wollersheim

Introduction: Often critically ill patients suffer muscle wasting which is associated with intensive care unit (ICU) acquired weakness (ICUAW). This is a serious complication in critically ill patients affecting the disease course. The incidence is given as 25% for mechanically ventilated patients and up to 70% for patients with severe sepsis. Weakness becomes clinically present when patients awake from sedation. The beginning and the time course of myosin loss have not been investigated yet.

Objectives: To investigate changes in myosin content in skeletal muscle for slow and fast type myosin during the disease course of critically ill patients and to compare with healthy controls.

Methods: Controlled, prospective observational study. We included 29 mechanically ventilated, critically ill patients with a SOFA score ≥ 8 at 3 within 5 days after ICU admission. A surgical muscle biopsy (M. vastus lateralis) was obtained at median day 5 (4/7) and 15 (14/19) during ICU stay and once from healthy controls (n=4) during an elective surgery. We quantified skeletal muscle specific myosin content of fast (MyHC-fast) and slow type (MyHC-slow) by Western blotting. On the first day patients got adequately awake we investigated muscle strength by Medical-Research-Council (MRC) score. Non-parametric tests were performed. Ethic vote (Charité EA2/061/06).

Results: We got sequential muscle biopsies of 22 out of our 29 patients while 7 left the ICU or died before the second biopsy. 16 out of the 22 patients got adequately awake for the first time during ICU stay at median day 14(12/20) and revealed ICU-acquired weakness with a median MRC-score of 3.1(2.9/3.4). The quantification of the western blot showed a significant decrease of myosin content of approximately 50% for slow (MyHC-slow) and approximately 90% for fast (MyHC-fast) myosin already in the first, early biopsy in critically ill patients compared to healthy controls.

Furthermore between the first and the second biopsy myosin contents did not change significantly any more.

Table 1: Densometric Analysis. Values of controls are set to 1.0

	first biopsy	second biopsy	controls	p (a)	p (b)	p (c)
MyHC-slow	0.53(0.25/0.83)	0.37(0.13/0.92)	1.01(0.98/1.02)	0.026	0.009	n.s.
MyHC-fast	0.10(0.08/0.13)	0.08(0.04/0.13)	1.03(0.96/1.04)	<0.001	<0.001	n.s.

Results shown as median (25th/75th percentile). n.s. = not significant

p(a)=1st biopsy vs. controls, p(b)= 2nd biopsy vs. controls, p(c)=1st vs. 2nd biopsy

Conclusion: A very early and massive myosin loss, especially of the fast type myosin, characterizes ICUAW. Rapid myosin loss and unchanged low levels of myosin between the first and the second biopsies concentrates the time course of important pathophysiological mechanisms of ICUAW within days or even hours after onset of critical illness. These results demonstrate that if there are preventive interventions, they have to start accordingly early.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tobias Wollersheim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche (Intensive Care Unit Acquired Weakness) ist durch frühen und massiven Myosinverlust gekennzeichnet“ 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) 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

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Autoren: Tobias Wollersheim, Janine Woehlecke, Martin Krebs, Jida Hamati, Doerte Lodka, Anja Luther-Schroeder, Claudia Langhans, Kurt Haas, Theresa Radtke, Christian Kleber, Claudia Spies, Siegfried Labeit, Markus Schuelke, Simone Spuler, Joachim Spranger, Steffen Weber-Carstens, Jens Fielitz

Geteilte Erstautorenschaft zwischen Tobias Wollersheim und Janine Woehlecke

Geteilte Letztautorenschaft zwischen Steffen Weber-Carstens und Jens Fielitz

Titel: Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness

Zeitschrift und Erscheinungsjahr: Intensive Care Medicine 2014

Beitrag im Einzelnen: Zusammenstellung der klinischen Daten, Verarbeitung der klinischen und Laborchemischen Parameter, statistische Auswertung, Erstellung der Grafiken, Schreiben des Manuskriptes, wissenschaftliche Diskussion, Interpretation der Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM) 1/2

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME HELP

2012 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories CRITICAL CARE MEDICINE [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 27)

Navigation icons: Home, Previous, [1 | 2], Next, End

Page 1 of 2

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	AM J RESP CRIT CARE	1073-449X	49712	11.041	10.919	2.705	264	8.7	0.10159	3.873
<input type="checkbox"/>	2	CRIT CARE MED	0090-3493	32733	6.124	6.401	2.614	363	7.2	0.06902	2.046
<input type="checkbox"/>	3	CHEST	0012-3692	44596	5.854	6.420	3.394	307	8.6	0.08096	2.194
<input checked="" type="checkbox"/>	4	INTENS CARE MED	0342-4642	14780	5.258	5.036	1.074	215	7.0	0.03229	1.501
<input type="checkbox"/>	5	CRIT CARE	1466-609X	10657	4.718	5.248	0.976	209	4.4	0.03964	1.706
<input type="checkbox"/>	6	J NEUROTRAUM	0897-7151	9059	4.295	4.771	0.875	264	6.0	0.02150	1.363
<input type="checkbox"/>	7	RESUSCITATION	0300-9572	7383	4.104	3.350	1.116	232	5.0	0.01950	0.907
<input type="checkbox"/>	8	NEUROCRIT CARE	1541-6933	2148	3.038	2.714	0.518	139	3.3	0.00919	0.875
<input type="checkbox"/>	9	CURR OPIN CRIT CARE	1070-5295	2426	2.967	2.976	0.554	92	5.4	0.00776	0.979
<input type="checkbox"/>	10	MINERVA ANESTESIOLOGIA	0375-9393	1715	2.818	2.117	0.613	137	3.0	0.00382	0.408
<input type="checkbox"/>	11	SEMIN RESP CRIT CARE	1069-3424	1358	2.752	2.611	0.159	69	4.8	0.00529	0.912
<input type="checkbox"/>	12	SHOCK	1073-2322	6161	2.612	2.777	0.989	184	6.4	0.01245	0.743
<input type="checkbox"/>	13	J CRIT CARE	0883-9441	2092	2.498	2.538	0.367	207	4.0	0.00716	0.809
<input type="checkbox"/>	14	PEDIATR CRIT CARE ME	1529-7535	2824	2.354	2.659	1.093	162	4.8	0.00835	0.827
<input type="checkbox"/>	15	J TRAUMA	0022-5282	23277	2.348	2.942		0	8.5	0.04414	0.878
<input type="checkbox"/>	16	INJURY	0020-1383	7389	2.174	2.470	0.332	367	6.7	0.01638	0.715
<input type="checkbox"/>	17	RESP CARE	0020-1324	2531	2.030	1.975	0.700	200	5.3	0.00552	0.503
<input type="checkbox"/>	18	CRIT CARE CLIN	0749-0704	1313	1.952	2.117	0.300	40	7.4	0.00319	0.735
<input type="checkbox"/>	19	BURNS	0305-4179	4417	1.799	1.946	0.264	163	7.5	0.00662	0.431
<input type="checkbox"/>	20	CRIT CARE RESUSC	1441-2772	473	1.507		0.390	41	4.4	0.00207	

Journals 1 - 20 (of 27)

Navigation icons: Home, Previous, [1 | 2], Next, End

Page 1 of 2

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM) 2/2

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2012 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories CRITICAL CARE MEDICINE [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 21 - 27 (of 27)

◀◀ [1 | 2] ▶▶

Page 2 of 2

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	21	MINERVA ANESTESIOLOGIA	0375-9393	1715	2.818	2.117	0.613	137	3.0	0.00382	0.408
<input type="checkbox"/>	22	NEUROCRIT CARE	1541-6933	2148	3.038	2.714	0.518	139	3.3	0.00919	0.875
<input type="checkbox"/>	23	PEDIATR CRIT CARE ME	1529-7535	2824	2.354	2.659	1.093	162	4.8	0.00835	0.827
<input type="checkbox"/>	24	RESP CARE	0020-1324	2531	2.030	1.975	0.700	200	5.3	0.00552	0.503
<input type="checkbox"/>	25	RESUSCITATION	0300-9572	7383	4.104	3.350	1.116	232	5.0	0.01950	0.907
<input type="checkbox"/>	26	SEMIN RESP CRIT CARE	1069-3424	1358	2.752	2.611	0.159	69	4.8	0.00529	0.912
<input type="checkbox"/>	27	SHOCK	1073-2322	6161	2.612	2.777	0.989	184	6.4	0.01245	0.743

Journals 21 - 27 (of 27)

◀◀ [1 | 2] ▶▶

Page 2 of 2

Publikation:

Titel: Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness

Zeitschrift und Erscheinungsjahr: Intensive Care Medicine 2014

DOI 10.1007/s00134-014-3224-9

<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3224-9>

Supplement:

Titel: Supplementary information to “Dynamics of myopathic mechanisms in severe critical illness: Impact to intensive care unit-acquired weakness”

Zeitschrift und Erscheinungsjahr: Intensive Care Medicine 2014 online supplement

DOI 10.1007/s00134-014-3224-9

<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3224-9>

Curriculum Vitae

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

Publikationsliste

Original Research:

1. Weber-Carstens S, Schneider J, **Wollersheim T**, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, Al Hasani H, Chadt A, Wenzel K, Koch S, Fielitz J, Kleber C, Faust K, Mai K, Spies C, Luft FC, Boschmann M, Spranger J, Spuler S. - Critical Illness Myopathy and GLUT4 - Significance of Insulin and Muscle Contraction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, Impact Faktor: 11,08
2. Ohlraun S, **Wollersheim T**, Weiß C, Martus P, Weber-Carstens S, Schmitz D, Schuelke M. - CARBON Dioxide for the treatment of Febrile seizures: rationale, feasibility, and design of the CARDIF-study *J. Transl. Med.* 2013, Impact Faktor: 3,47
3. **Wollersheim T**, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, Langhans C, Haas K, Radtke T, Kleber C, Spies C, Labeit S, Schuelke M, Spuler S, Spranger J, Weber-Carstens S, Fielitz J. - Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness. *Intensive Care Med.* 2014, Impact Faktor: 5,39
4. Koch S, **Wollersheim T**, Haas K, Moergeli R, Deja M, Spies C, Spuler S, Krebs M, Weber-Carstens S. - Critical illness myopathy recovers - polyneuropathy remains with paresis *Muscle Nerve.* 2014, Impact Faktor: 2,31
5. Langhans C, Weber-Carstens S, Schmidt F, Hamati J, Kny M, Zhu X, **Wollersheim T**, Koch S, Krebs M, Schulz H, Lodka D, Saar K, Labeit S, Spies C, Hubner N, Spranger J, Spuler S, Boschmann M, Dittmar G, Butler-Browne G, Mouly V, Fielitz J. - Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy. *PLoS One.* 2014, Impact Faktor: 4,24

Abstracts: (Vortragende/-er ist unterstrichen)

1. **Wollersheim T**, Rehfeldt N, Bierbrauer J, Braunschmidt M, Olbricht C, Egbers C, Boschmann M, Assmann A, Spranger J, Weber-Carstens S. - Systemische Insulinresistenz und Glukosemetabolismus im Skelettmuskel bei Patienten mit Critical Illness Myopathie. *Anästh Intensivmed* 2011;52:633. Abstract zur Posterpräsentation HAI 2011.
2. Krebs M, Luther-Schröder A, Schneider J, Assmann A, Olbricht C, **Wollersheim T**, Kleber C, Spranger J, Spuler S, Weber-Carstens S. - IGF 1 Plasmaspiegel korrelieren mit Typ II Muskelfasergröße in der Frühphase der Sepsis. *Anästh Intensivmed* 2011;52:623. Abstract zur Posterpräsentation HAI 2011
3. Krebs M, Olbricht C, Koch S, Rehfeldt N, **Wollersheim T**, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C. - Ausgeprägte Muskelschwäche bei Patienten mit alcohol use disorder (AUD). *Anästh Intensivmed* 2011;52:624. Abstract zur Posterpräsentation HAI 2011
4. Haas K, **Wollersheim T**, Weber-Carstens S. Atemtherapie: Stellenwert der Physiotherapie. *Anästh Intensivmed* 2011;52:S562. Abstract zum Vortrag, HAI 2011
5. **Wollersheim T**, Assmann A, Bierbrauer J, Rehfeldt N, Krebs M, Koch S, Faust K, Kleber C, Spranger J, Weber-Carstens S. - Insulin signaling in skeletal muscle

- during early critical illness: Impact on development of critical illness myopathy. *Intensive Care Med.* 2011;37 Suppl 1:S6–314.
Abstract zum Vortrag, ESICM Lives 2011
6. **Krebs M**, Luther-Schröder A, Schneider J, Assmann A, Olbricht C, **Wollersheim T**, Kleber C, Faust K, Spranger J, Spuler S, Weber-Carstens S. - IGF 1 in ICU patients is associated with selective type II muscle fibre atrophy in early stage of sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37 Suppl 1:S6–314.
Abstract zum Vortrag, ESICM Lives 2011
 7. **Wollersheim T**, Weber-Carstens S, Egbers C, Luther-Schroeder A, Hamati J, Lodka D, Kleber C, Spies C, Spuler S, Fielitz J. - Skelettmuskelatrophie und Atrophiegenregulation in kritisch kranken Patienten im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthaltes. *Anästh Intensivmed.* 2012; 53:S322.
Abstract zum freien Vortrag, DAC 2012
 8. **Wollersheim T**, Haas K, Krebs M, Schuricke V, Jesse P, Weber-Carstens S. - Anwendbarkeit einer Vibrationstherapie im Sinne der whole-body-vibration zur Muskelaktivierung bei Intensivpatienten und ihre Effekte auf Hämodynamik, intrakraniellen Druck und Energiestoffwechsel *Anästh Intensivmed.* 2012;53:S431
Abstract zur Posterpräsentation, DAC 2012
 9. **Wollersheim T**, Weber-Carstens S, Egbers C, Luther-Schroeder A, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Kleber C, Spies C, Spuler S, Fielitz J. - Dynamics of skeletal muscle atrophy and atrophy gene expression in critically ill patients during ICU stay. *Intensive Care Med.* 2012; 38 Suppl 1:0460.
Abstract zum Vortrag, ESICM Lives 2012
 10. **Wollersheim T**, Haas K, Krebs M, Malleike J, Moergeli R, Weber-Carstens S. - Safty and efficacy of whole-body-vibration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012; 38 Suppl 1:0321.
Abstract zum E-Poster Kurzvortrag, ESICM Lives 2012
 11. **Wollersheim T**, Woehlecke J, Krebs M, Langhans C, Haas K, Kleber C, Labeit S, Spranger J, Weber-Carstens S, Fielitz J. Intensive care unit acquired weakness ist gekennzeichnet durch starken und frühen Myosinverlust. *Anästh Intensivmed.* 2013.
Abstract zum freien Vortrag, HAI 2013
 12. **Wollersheim T**, Krebs M, Haas K, Woehlecke J, Langhans C, Kleber C, Labeit S, Spranger J, Fielitz J, Weber-Carstens S. - Elektrische Muskelstimulation reduziert Proteinabbau im Skelettmuskel kritisch kranker Patienten. *Anästh Intensivmed.* 2013.
Abstract zum Postervortrag, HAI 2013
 13. **Rehfeldt N**, **Wollersheim T**, Assmann A, Krebs M, Mai K, Boschmann M, Olbricht C, Spranger J, Weber-Carstens S. - Fehlende Modulierbarkeit des muskulären Substratstoffwechsels im Verlauf kritischer Erkrankung. *Intensive Care Med, October 2013, S. 0225, Sep. 2013.*
Abstract zum E-Poster Kurzvortrag, ESICM Lives 2013
 14. **Wollersheim T**, Langhans C, Schmidt F, Koch S, Spies C, Weber-Carstens S, Fielitz J. - Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle is associated with critical illness myopathy. *Infection, Bd. 41 Supplement 1, Nr. August 2013, S. 166, Aug. 2013.*
Abstract zum Postervortrag, Sepsis Update Weimar 2013
 15. **Wollersheim T**, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Langhans C, Luther-Schroeder A, Haas K, Rathke T, Kleber C, Spies C, Labeit S, Schuelke M, Spuler S, Spranger J, Weber-Carstens S, Fielitz J. - Rapid myosin loss in intensive care

- unit acquired weakness. *Intensive Care Med*, Bd. 38 Supp 1, Nr. Volume 39 October 2013, S. 0228, Okt. 2013.
Abstract zum E-Poster Kurzvortrag, ESICM Lives 2013
16. **Wollersheim T**, Krebs M, Haas K, Woehlecke J, Hamati J, Lodka D, Olbricht C, Langhans C, Kleber C, Labeit S, Spranger J, Fielitz J, Weber-Carstens S. - Electrical muscle stimulation reduces protein degradation in skeletal muscle during critical illness. *Intensive Care Med*. Bd. 38 Supp 1, Nr. Volume 39 October 2013, S. 0225, Okt. 2013.
Abstract zum E-Poster Kurzvortrag, ESICM Lives 2013
17. **Krebs M**, Haas K, **Wollersheim T**, Balzer F, Carbon N, Moergeli R, Goll M, Sonomdagva G, Olbricht C, Malleike J, Nehls F, Weber-Carstens S. - Feasibility of electrical muscle stimulation in critically ill patients during time course of intensive care treatment. *Intensive Care Med*. Bd. 38 Supp 1, Nr. Volume 39 October 2013, Okt. 2013.
Abstract zum E-Poster Kurzvortrag, ESICM Lives 2013
18. Rehfeldt N, **Wollersheim T**, Assmann A, Krebs M, Mai K, Boschmann M, Spuler S, Spies C, Spranger J, **Weber-Carstens S**. - Metabolic inflexibility of skeletal muscle in ICU patients. *Intensive Care Med*. Bd. 38 Supp 1, Nr. Volume 39 October 2013, Okt. 2013.
Abstract zum E-Poster Kurzvortrag, ESICM Lives 2013
19. **Wollersheim T**, Frank S, Müller C.M, Carbon N, Skrypnikow V, Falk R, Mahlau A, Weber-Carstens S. - Energieumsatz bei Patienten mit veno-venösem extrakorporalem Lungenersatzverfahren (vvECMO) unter Berücksichtigung der Beatmungssituation. *Anästh Intensivmed*, 2014
Abstract zum Postervortrag, DAC 2014
20. **Wollersheim T**, Skrypnikow V, Müller C.M, Frank S, Pickerodt P, Carbon N, Schwaiberger D, Francis C.R, Boemke W, Weber-Carstens S. - Berechnung des Herzzeitvolumens unter veno-venöser ECMO – Ein nicht invasiver Berechnungsansatz mit Hilfe von Blutgasanalysen und indirekter Kalorimetrie. *Anästh Intensivmed*, 2014,
Abstract zum Postervortrag, DAC 2014
21. **Wollersheim T**, Pickerodt P, Carbon N, Boemke W, Francis C.R, Weber-Carstens S. - Noninvasive Calculation Of Cardiac Output Using Indirect Calorimetry And Oxygen Delivery Parameters During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014.
Abstract zum Postervortrag, ATS 2014

Buchbeiträge:

1. Krebs M, Haas K, **Wollersheim T**, Weber-Carstens S. – Wissenschaft - Muskuläre Dysfunktion des Intensivpatienten. Seite 34-38. DIVI Jahrbuch 2012/2013 Herausgegeben von Markewitz A, Muhl E, Putensen C, Quintel M, Sybrecht G. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. (ISBN9783941468849)
2. **Wollersheim T**, Krebs M, Lütz A, Weber-Carstens S. - Scoringsysteme auf der ICU. SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin. Herausgegeben von Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H. Thieme Verlag. (ISBN 9783131694317).

Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies für die gute Infrastruktur in Ihrer Klinik, die mir als Nachwuchswissenschaftler eine hervorragende Möglichkeit zur Entfaltung bietet.

Bei Herrn PD Dr. med. Jens Fielitz und Frau Univ. Prof. Dr. med. Simone Spuler möchte ich mich für die mir entgegengebrachte offene Diskussionsweise und Akzeptanz, sowie die wissenschaftliche Unterstützung aus der gesamten Klinischen Forschergruppe 192 bedanken.

Danken möchte ich auch allen Mitgliedern der von Herrn PD Dr. med. Steffen Weber-Carstens geleiteten Arbeitsgruppe „Critical illness myopathy“, namentlich Herrn Kurt Haas, Frau Dr. med. Susanne Koch, Herrn Dr. med. Martin Krebs und Frau Dr. med. Nicole Rehfeld, sowie allen Doktorandinnen und Doktoranden, durch deren engagierte Arbeit unsere Projekte erst realisierbar waren.

Mein besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Steffen Weber-Carstens, der mich als Doktorvater, Arbeitsgruppenleiter und Mentor an die wissenschaftliche Arbeit herangeführt, mir große Freiheit zur Realisierung eigener Ideen gegeben und mich stets unterstützt hat. Als Studienarzt seiner Arbeitsgruppe konnte ich wissenschaftlich reifen. Er ermöglichte mir nationale und internationale Vorträge zu hören und zu halten. Seine hohen Ansprüche an korrektes wissenschaftliches Arbeiten waren und sind mir ein Vorbild.

Ein Dank ganz anderer Art geht an meine gesamte Familie. Besonders an meine Frau Nadine für Ihr Verständnis für Abwesenheiten zu Forschungszwecken und ihre Unterstützung, die zur Realisierung dieser Arbeit beigetragen hat. Meinen Eltern möchte ich für uneingeschränkte Unterstützung meiner beruflichen Entscheidungen vor und während des Studiums, die den Grundstein für meine heutige Tätigkeit und damit auch für diese Promotion legten, von Herzen danken.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Kindern Erik, Tilo und Lisa, die mir täglich den Sinn des Lebens vor Augen führen und mir so große Kraft schenken.

Tobias Wollersheim