

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. K. Meissner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Evaluation einer Methode zur nicht-
invasiven Messung der
Körperkerntemperatur mittels
SpotOn™-System im Vergleich zum
Goldstandard Bluttemperatur bei
intensivmedizinischen Patienten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Albulena Fazliu

aus

Skenderaj

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. A. Bräuer

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. T. Perl

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. A. Bräuer

Ko-Referent/in: PD Dr. med. Martin Friedrich

Drittreferent/in: PD Dr. med. Michael Didié

Datum der mündlichen Prüfung: 26.10.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Evaluation einer Methode zur nicht-invasiven Messung der Körperkerntemperatur mittels SpotOn™-System im Vergleich zum Goldstandard Bluttemperatur bei intensivmedizinischen Patienten." eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 24.01.2022

.....

(Albulena Fazliu)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Bräuer A, **Fazliu A**, Perl T, Heise D, Meissner K, Brandes IF (2020): Accuracy of zero-heat-flux thermometry and bladder temperature measurement in critically ill patients. Sci Rep. 10, 21746

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1 Allgemeines.....	1
1.2 Physiologische Grundlagen der Thermoregulation.....	1
1.2.1 Thermosensorik.....	2
1.2.2 Thermogenese.....	2
1.2.3 Muskelzittern (<i>Shivering</i>).....	2
1.2.4 Adaptive Thermogenese.....	3
1.2.5 Physikalische Prinzipien des Wärmeflusses.....	4
1.3 Definition der Körperkerntemperatur.....	4
1.4 Relevanz der Messung der Körperkerntemperatur bei intensivmedizinischen Patienten.....	6
1.5 Physikalische Grundlagen der Temperaturmessung.....	8
1.5.1 Bluttemperatur.....	8
1.5.2 Zero-Heat-Flux-Methode.....	9
1.5.3 Blasentemperatur.....	10
1.6 Anforderungen an ein ideales Temperaturmessverfahren zur kontinuierlichen Messung der Körperkerntemperatur.....	11
1.7 Fragestellung dieser Arbeit.....	12
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Studiendesign und untersuchtes Patientenkollektiv.....	14
2.3 Einschlusskriterien.....	15
2.4 Ausschlusskriterien.....	15
2.5 Durchführung der Messungen.....	16
2.5.1 Ermittlung der Körperkerntemperatur mittels PiCCO®- oder Pulmonalarterienkatheter.....	17
2.5.2 Ermittlung der Körperkerntemperatur mittels Zero-Heat-Flux-Methode.....	18
2.5.3 Ermittlung der Körperkerntemperatur mittels Blasenkateter mit Temperatursensor.....	19
2.6 Datenerhebung und Studienendpunkte.....	20
2.7 Auswertung und statistische Methoden.....	21
2.7.1 Bland und Altman Analyse.....	21
2.7.2 Prozentualer Anteil der Messwertdifferenzen.....	21
2.7.3 Bestimmung der Sensitivität der Zero-Heat-Flux-Methode zur Erkennung von Hypothermie und Fieber.....	21

2.7.4	Bestimmung der Sensitivität der Blasentemperaturmessung zur Erkennung von Hypothermie und Fieber.....	23
2.7.5	Error-Grid-Analyse.....	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Screening	25
3.2	Patientenrekrutierung	25
3.2.1	Ausschluss vor Studienbeginn	26
3.2.2	Ausschluss nach Studienbeginn	26
3.3	Biometrie der erhobenen Daten.....	26
3.4	Vergleich von T_{ZHF} und T_{Blut} in der Bland und Altman Analyse	30
3.5	Vergleich von T_{Blase} und T_{Blut} in der Bland und Altman Analyse	31
3.6	Prozentualer Anteil der Messwertdifferenzen zwischen T_{ZHF} und $T_{Blase} < \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und $< \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ von der Referenztemperatur	32
3.6.1	Anteil der T_{ZHF} bei $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und $< \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ von der Referenztemperatur	33
3.6.2	Anteil der T_{Blase} bei $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und $< \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ von der Referenztemperatur.....	34
3.7	Anteile der Messwerte unter $36,0 \text{ }^\circ\text{C}$ und über $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$	35
3.8	Ergebnisse der Gütekriterien diagnostischer Tests	35
3.8.1	Ergebnisse der Gütekriterien für T_{ZHF}	36
3.8.2	Ergebnisse der Gütekriterien für T_{Blase}	38
3.9	Error-Grid-Analyse der Messmethoden	40
3.9.1	Error-Grid-Analyse für T_{ZHF}	40
3.9.2	Error-Grid-Analyse für T_{Blase}	41
4	Diskussion	42
4.1	Diskussion der Ergebnisse von T_{ZHF} im Vergleich zu T_{Blut}	44
4.2	Diskussion der Ergebnisse von T_{Blase} im Vergleich zu T_{Blut}	45
4.3	Literaturdiskussion zur Körpertemperaturmessung mittels anderer nichtinvasiver Verfahren bei kritisch kranken Patienten.....	46
4.4	Diskussion Vergleich der Messverfahren.....	47
4.4.1	Diskussion Vor- und Nachteile der Zero-Heat-Flux-Methode	47
4.4.2	Diskussion Vor- und Nachteile invasiver Messmethoden der Körperkerntemperatur	49
4.5	Diskussion der Studienlimitationen.....	50
5	Zusammenfassung.....	53
6	Anhang.....	55
6.1	Datenblatt der Studie	55
7	Literaturverzeichnis	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema Körperkern/Körperschale.....	6
Abbildung 2: PiCCO®-Katheter.....	8
Abbildung 3: Schema Zero-Heat-Flux-Sensor.....	9
Abbildung 4: Bildung eines Wärmetunnels.....	10
Abbildung 5: Blasendauerkatheter mit Temperatursonde.....	11
Abbildung 6: <i>Deferred by proxy consent</i>	14
Abbildung 7: Patientenmonitor.....	16
Abbildung 8: PiCCO®-Katheter.....	17
Abbildung 9: Pulmonalarterienkatheter.....	17
Abbildung 10: PiCCO®-Verbindungskabel und Modul.....	18
Abbildung 11: SpotOn™-System mit Datenübertragungskabel.....	19
Abbildung 12: Harnblasenkatheter mit Adapterkabel.....	20
Abbildung 13: Patientenmonitor mit Vitalparameter.....	20
Abbildung 14: Error-Grid-Analyse.....	24
Abbildung 15: Patientenrekrutierung.....	25
Abbildung 16: Altersverteilung der untersuchten Patienten.....	26
Abbildung 17: Verteilung der Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring.....	28
Abbildung 18: Bland und Altman Analyse für T_{ZHF} und T_{Blut}	30
Abbildung 19: Bland und Altman Analyse für T_{Blase} und T_{Blut}	31
Abbildung 20: Prozentuelle Messwertdifferenz von T_{ZHF} und T_{Blase}	32
Abbildung 21: Anteilige Messwertdifferenzen der ZHF-Methode an der Referenztemperatur.....	33
Abbildung 22: Anteilige Messwertdifferenzen von T_{Blase} an T_{Blut}	34
Abbildung 23: Error-Grid-Analyse für T_{ZHF}	40
Abbildung 24: Error-Grid-Analyse für T_{Blase}	41
Abbildung 25: Datenblatt der Studie.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien.....	15
Tabelle 2: Ausschlusskriterien.....	15
Tabelle 3: Gütekriterien der Zero-Heat-Flux-Methode für Hypothermie.....	22
Tabelle 4: Gütekriterien der Zero-Heat-Flux-Methode für Fieber.....	22
Tabelle 5: Gütekriterien der Blasentemperatur für Hypothermie.....	23
Tabelle 6: Gütekriterien der Blasentemperatur zur Erkennung von Fieber.	23
Tabelle 7: Biometrische Daten der Studienpatienten.....	27
Tabelle 8: Anzahl der Messwerte der verschiedenen Messmethoden.....	29
Tabelle 9: Übersicht Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie.	35
Tabelle 10: Übersicht Gütekriterien zur Erkennung von Fieber.	35
Tabelle 11: Messdaten der Zero-Heat-Flux-Methode für Hypothermie.....	36
Tabelle 12: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie durch die Zero-Heat-Flux-Methode.	36
Tabelle 13: Messdaten der Zero-Heat-Flux-Methode für Fieber.....	37
Tabelle 14: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Fieber durch die Zero-Heat-Flux-Methode.	37
Tabelle 15: Messdaten der Blasentemperatur für Hypothermie.....	38
Tabelle 16: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie durch die Blasentemperatur.	38
Tabelle 17: Messdaten der Blasentemperatur für Fieber.....	39
Tabelle 18: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Fieber durch die Blasentemperatur.	39

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute-Respiratory-Distress-Syndrom
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CVVHD	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
DK	Dauerkatheter/ Blasendauerkatheter
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
hämodyn.	hämodynamisch
KKT	Körperkerntemperatur
m	männlich
PiCCO®	<i>Pulse Contour Cardiac Output</i>
T	Temperatur
TRP1	<i>Transient Receptor Potential</i>
UCP1	Uncoupling-Protein
w	weiblich
ZHF	<i>Zero-Heat-Flux</i>

1 Einleitung

1 Allgemeines

Ein Schwerpunkt der modernen Intensivmedizin ist die umfassende Überwachung aller essenziellen Körperfunktionen. Eine fundamentale Körperfunktion ist die Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur in einem bestimmten Bereich, die eine Voraussetzung für die Homöostase darstellt. Die physiologische Relevanz der Konstanzhaltung der Körperkerntemperatur ergibt sich aus der Notwendigkeit für einen reibungslosen Ablauf biochemischer Prozesse, da Enzymreaktionen nur optimal in einem spezifischen Temperaturbereich erfolgen können. Die Körpertemperatur hat Einfluss auf die räumliche Konfiguration körpereigener Proteine. Bei Körperkerntemperaturen $> 42\text{ °C}$ kommt es zu einer Denaturierung von Proteinen und zur Einschränkung der Prozesse auf zellulärer Ebene. Es folgt ein konsekutiver Zelluntergang der betroffenen Gewebe und der Tod des Organismus (Mackowiak und Boulant 1996).

1.2 Physiologische Grundlagen der Thermoregulation

Bei gleichwarmen Lebewesen wie dem Menschen existieren diverse physiologische Mechanismen, die den Erhalt einer nahezu konstanten Körpertemperatur gewährleisten sollen. Dieses geschieht durch ein Gleichgewicht zwischen Wärmeproduktion und Wärmeverlust. Eine Schlüsselrolle nimmt hierbei die kognitive Wahrnehmung der Umgebungstemperatur und das daraus resultierende Verhalten (*behavioural thermoregulation*) (Flouris 2011) ein. Die autonome Thermoregulation beruht auf dem Ineinandergreifen komplexer Regelkreise im Hypothalamus. Darüber hinaus sind die situationsadaptierte Anpassung der Wärmeproduktion durch den Stoffwechsel (*metabolic heat*), das Muskelzittern (*Shivering*), bei Neugeborenen die Thermogenese des braunen Fettgewebes, sowie die physiologischen Mechanismen der Wärmeabgabe von großer Bedeutung (Clark und Edholm 1985). Die autonome Thermoregulation ist häufig bei kritisch kranken Patienten gestört (Circiumaru et al. 1999; Georgilis et al. 1999; Nakajima 2016; Neumar et al. 2008).

1.2.1 Thermosensorik

Die periphere Einheit der thermalen Wahrnehmung sind Thermosensoren. Hierbei handelt es sich um spezialisierte pseudounipolare Nerven welche frei in der Dermis der Haut, Schleimhaut sowie inneren Organen enden. Für eine Reihe von speziellen Ionenkanälen dieser Nervenenden, der TRP-Familie (*transient receptor potential*), konnte eine direkte Aktivierung durch Temperatur gezeigt werden (Patapoutian et al. 2003). Die Afferenzen der Thermosensoren werden über schwach myelinisierten A δ oder C-Fasern in Form von Aktionspotentialen fortgeleitet. Thermosensorische Informationen gelangen über das hintere Wurzelganglion und später über das dorsale Horn zum Nucleus parabrachialis in den Pons. Hier werden diese Information zusätzlich über den Hypothalamus an die Großhirnrinde fortgeleitet, um eine bewusste Wahrnehmung und Lokalisation zu ermöglichen. Thermosensorische Informationen, die der regulatorischen Antwort dienen, werden vom Nucleus parabrachialis zum medialen präoptischen Nucleus des Hypothalamus fortgeleitet. Interneurone dieses Nucleus steuern die Vasokonstriktion der Hautgefäße und das Muskelzittern (Morrison et al. 2008).

1.2.2 Thermogenese

Wärme als Energieform ist ein physiologisches Nebenprodukt des Stoffwechsels (*metabolic heat*) und wird daher auch als obligatorische Thermogenese bezeichnet. Im Ruhezustand produziert ein Mensch ca. 1 W/kg (Bräuer 2017). Dieser Ruhezustand setzt eine thermoneutrale Zone voraus, also einen Temperaturbereich, in dem keine Anpassung der autonomen Thermoregulation notwendig ist. Die thermoneutrale Zone wird auch „*interthreshold range*“ genannt und liegt bei $\pm 0,2$ °C um die aktuelle Körperkerntemperatur. Bei Unterschreiten dieser Temperatur ist ein Verhindern des weiteren Wärmeverlustes, oder eine zusätzliche Art der Wärmeproduktion (fakultative Thermogenese) notwendig. Die fakultative Thermogenese erfolgt vorrangig über die Steigerung der Wärmeproduktion durch den Stoffwechsel, sowie das unfreiwillige Muskelzittern (*Shivering*) (Silva 2011). Bei Neugeborenen erfolgt die Wärmeproduktion durch die sympathische Aktivierung des braunen Fettgewebes (adaptive oder *non-shivering* Thermogenese) (Cannon und Nedergaard 2004).

1.2.3 Muskelzittern (*Shivering*)

Das Muskelzittern ist eine unwillkürliche Kontraktion von Muskeln und ist beim Erwachsenen der wichtigste zusätzliche Mechanismus zur Wärmebildung (Brück 1987). Muskelzittern beginnt bei einem Abfall der Temperatur der Körperschale und äußert

sich initial in einem erhöhten Muskeltonus, ohne dass ein makroskopisch sichtbares Zittern zum Tragen kommt. Mit begleitendem Abfall der Körperkerntemperatur jedoch, wird eine Zunahme der unkoordinierten Kontraktion von Muskelgruppen beobachtet. Initial ist dieses an Muskelgruppen im Nacken, Gesicht und am Körperstamm zu beobachten. Die maximale Ausprägung des *Shiverings* geschieht bei einer Körperkerntemperatur von 34 °C bis 35 °C (Clark und Edholm 1985). Ein weiteres Charakteristikum ist ein periodisches Auftreten von Phasen mit starker Muskelaktivität und denen mit sehr geringer Aktivität unter gleichbleibenden Temperaturbedingungen. Dieses ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass die dabei entstehende Muskelarbeit energieaufwendig ist und zu einem hohen Verbrauch von Energiereserven führt. Ohne ein periodisches Auftreten dieser Phasen könnte das *Shivering* nur für wenige Minuten aufrechterhalten werden. Aus diesem Grund ist die von einigen Autoren beschriebene Zunahme der Wärmeproduktion durch Muskelzittern um bis zu 600 % am ehesten auf einen Rückschluss über die Wärmeproduktion allein in den aktiven Phasen zurückzuführen. Sofern man die Wärmeproduktion über die gesamten Phasen, inklusive der inaktiven Phasen mittelt, erhält man eine Zunahme der Wärmeproduktion von nur noch ca. 100 %. Auf diese Art ist ein Muskelzittern für ungefähr eine Stunde möglich (Clark und Edholm 1985).

1.2.4 Adaptive Thermogenese

Die adaptive Thermogenese ist ein Phänomen, welches beim Menschen vorrangig bei Neugeborenen beobachtet werden kann und funktionell an das braune Fettgewebe gebunden ist. Ein wichtiges Charakteristikum dieses Gewebes ist die ausgeprägte Anzahl an Mitochondrien und sympathischer Innervation, was seine Rolle an der Wärmeproduktion widerspiegelt. Die adaptive Thermogenese erfolgt durch die sympathische Aktivierung von β_3 -Rezeptoren im braunen Fettgewebe (Cannon und Nedergaard 2004; Morrison und Nakamura 2011). In der daraus resultierenden Lipolyse entstehen freie Fettsäuren. Dieser Prozess setzt einerseits direkt Wärme frei, andererseits wird das UCP1 (*Uncoupling Protein 1*) aktiviert, welche die Oxidation von Fettsäuren begünstigt. Die Transkriptionsrate von UCP1 wird unter anderem durch die Schilddrüsenhormone verstärkt (Iwen et al. 2018). Dieses Fettgewebe findet sich bei Neugeborenen hauptsächlich im Bereich des Nackens, der Schulterblätter und der Nieren. Beim Erwachsenen kann diese Verteilung nicht nachgewiesen werden, daher kommt dieser Mechanismus zur Wärmeproduktion bei Erwachsenen weniger in Betracht.

1.2.5 Physikalische Prinzipien des Wärmeflusses

Nach dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik, kann Wärme nur von einem Körper höher Temperatur auf einen Körper oder Umgebung mit niedrigerer Temperatur übergehen. Besteht ein Unterschied zwischen der Körpertemperatur eines Lebewesens und der Umgebungstemperatur, so kommt es zu einer Wärmeabgabe an die Umgebung, auch äußerer Wärmestrom genannt (Brück 1987). Beim Menschen hat dieses Prinzip auch Gültigkeit in Bezug auf die Körperkern-Körperschale Relation. Die Wärme des Körperkerns wird direkt in umliegende Gewebe geleitet. Aufgrund der hohen Wärmekapazität des Blutes, erfolgt der größte Teil der Wärmeumverteilung über die Blutbahn. Dieses spiegelt sich zum Beispiel im Gegenstromprinzip der Extremitätendurchblutung wider. Es existieren vier Mechanismen des Wärmeflusses (English 2001), wobei die Radiation ca. 60 % am Gesamtwärmefluss ausmacht und die von der Oberfläche eines Körpers abgegebene Wärme durch langwellige Infrarotstrahlung darstellt. Die Radiation ist nicht an ein leitendes Medium gebunden. Die Wärmeleitung, die durch ein Medium wie beispielsweise Luft oder Wasser erzeugt wird, wird als Konvektion bezeichnet. Ihr Anteil beträgt ca. 20 % des Gesamtwärmeflusses. Unter Konduktion versteht man den Wärmefluss durch direkten Kontakt zweier Körper, zwischen denen ein Temperaturgradient existiert. Der Anteil der Konduktion am Gesamtwärmefluss beträgt ca. 5 %. Evaporation ist der Energiefluss, der durch die Verdunstung von Feuchtigkeit stattfindet und abhängig von der Differenz des Wasserdampfpartialdruckes ist.

1.3 Definition der Körperkerntemperatur

In der *Glossary of therms for thermal physiology* wird der Körperkern wie folgt definiert (Mercer 2001):

„those inner tissues of the body whose temperatures are not changed in their relationship to each other by circulatory adjustment and changes in heat dissipation to the environment that effect the thermal shell of the body.“

Die Körperkerntemperatur kann also als die Temperatur des Gehirns und der inneren Organe angesehen werden, welche bei homeothermen Organismen nahezu konstant zwischen 36,5 °C und 37,5 °C aufrechterhalten wird. Diese unterliegt neben der zirkadianen Rhythmik (Bräuer et al. 2006; Zully et al. 1981) auch einem hormonellen Einfluss (Baker et al. 2001) und ist zudem bei älteren Menschen signifikant niedriger (Touitou et al. 1986; Weinert und Waterhouse 2007). Von der Körperkerntemperatur sollte die Temperatur der Körperschale abgegrenzt werden, welche von der

Umgebungstemperatur, dem Wärmeverlust und dem Blutfluss der Haut abhängig ist (Mercer 2001). Im Wesentlichen bezieht sich die Körperschale beim Menschen auf die Haut und die Extremitäten. Besteht ein Temperaturunterschied zwischen Körperkern- und Körperschale, wird gemäß der physikalischen Gesetzmäßigkeit des Energieflusses ein Energieausgleich angestrebt. Somit weisen oberflächennahe Teile des Körpers eine niedrigere Temperatur auf als die zentralen; es bildet sich ein radialer Temperaturgradient aus. Daneben besteht auch ein radiales Temperaturgefälle, proximale Extremitätenabschnitte weisen höhere Temperaturen auf als distale Abschnitte derselben Extremität. Infolge der unregelmäßigen geometrischen Gestaltung des menschlichen Körpers ergibt sich ein kompliziertes Temperaturfeld (Brück 1987). Übersteigt der Energieverlust den der autogenen Wärmeproduktion und werden hierbei die Kompensationsmechanismen der Körperschale überschritten, kommt es zu einem Abfall der Körperkerntemperatur. Unterschreitet die Temperatur des Körperkerns $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, spricht man von einer Hypothermie. Bei erhöhten Temperaturen des Körperkerns unterscheidet man zwei Situationen: Fieber und Hyperthermie. Fieber ist eine physiologische Reaktion des Körpers auf Pyrogene, Hyperthermie dagegen beschreibt das Unvermögen der Kompensationsmechanismen des Organismus eine erhöhte Körperkerntemperatur zu regulieren (Rehman und deBoisblanc 2014). Nach der Reaktions-Geschwindigkeits-Regel steigt der Energieumsatz pro Zeiteinheit mit zunehmender Temperatur. Daraus ergibt sich eine Grundsatzsteigerung pro $^{\circ}\text{C}$ Fieber um ca. 10-15 % (Hardy und Dubois 1937).

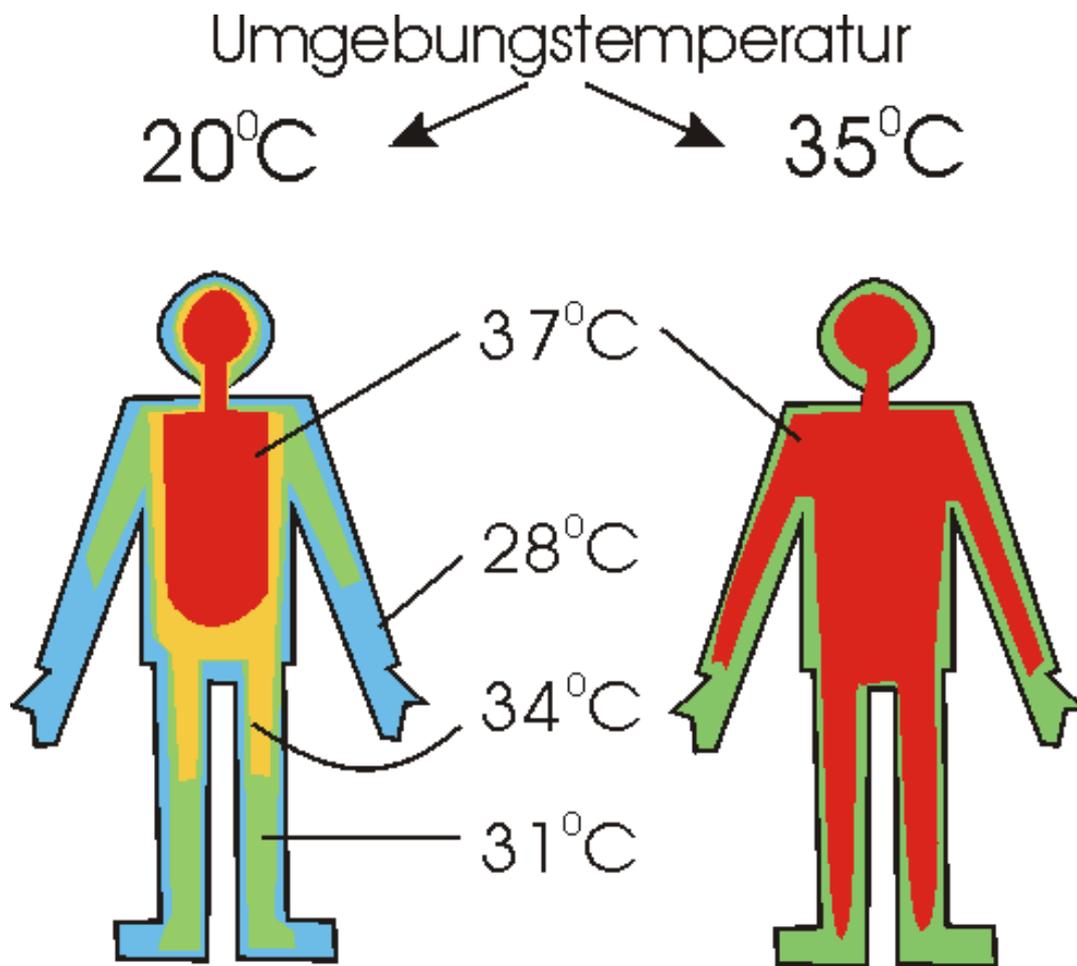


Abbildung 1: Schema Körperkern/Körperschale, modifiziert nach Aschoff(1958). Bild mit freundlicher Genehmigung von GNU-FDL, Lizenz: CC-BY-SA 3.0

1.4 Relevanz der Messung der Körperkerntemperatur bei intensivmedizinischen Patienten

Multifaktorielle Begleitumstände, Komorbiditäten und Komplikationen während der intensivmedizinischen Behandlung bedingen invasive Intervention in grundlegende Organfunktionen. So greifen einige therapeutische Apparaturen in die Fähigkeit des Patienten ein, die eigene Körpertemperatur konstant zu halten. Hier seien beispielhaft die Organersatzverfahren wie die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), sowie die häufiger genutzte Nierenersatztherapie mittels kontinuierlicher veno-venöser Dialyse (CVVHD) aufgezählt. Diese Verfahren haben konzeptionell bedingt ein großes Potential über Konvektion zu einem erheblichen Wärmeverlust zu führen. Zusätzlich bedingen die kontinuierliche intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit und Medikamenten vorrangig durch Konduktion eine Änderung der Körperkerntemperatur. Der Einsatz von Sedativa nimmt ebenfalls einen Einfluss auf das Thermoregulationsvermögen. In einer Studie konnte belegt werden, dass alle gängigen Sedativa die thermoregulatorischen

Mechanismen direkt durch die Beeinflussung des Hypothalamus, oder indirekt durch Störung der Vasokonstriktion und den Mechanismus des Muskelzitterns beeinträchtigen (Sessler 2016). Ferner ist bei diesen Patienten die selbstständige subjektive Wahrnehmung der eigenen Körpertemperatur oder die der Umgebung nicht möglich und beeinträchtigen somit die Fähigkeit des Patienten das situationsadaptierte Verhalten zum Erhalt der Wärme zu steuern (*behavioral thermoregulation*). Fieber respektive Hypothermie sind häufige Phänomene intensivmedizinischer Patienten und gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. So konnte in einer Multizenterstudie eine signifikant erhöhte intra-hospitale Sterblichkeit bei Patienten nach Hirnschädigung (Ischämie, Trauma, Blutung), welche in der Frühphase der Krankenhausaufnahme spontan Fieber oder eine Hypothermie aufwiesen, gezeigt werden (Rincon et al. 2015). Aus diesen Gründen ergibt sich die Pflicht zur konsequenten Messung der Körperkerntemperatur intensivpflichtiger Patienten. Wie andere Vitalparameter auch, ergibt die Körperkerntemperatur wichtige Informationen, die in Bezug auf die Antizipation von möglichen Komplikationen genutzt werden können. Eine der häufigsten klinischen Beobachtung von Infektionen in der Frühphase stellt Fieber dar. Daher sollte Fieber den Anlass zu weitergehenden diagnostischen Maßnahmen darstellen. Nicht zuletzt ist das Target-Temperature-Management ein etabliertes Konzept auf Intensivstationen, die mit der Behandlung von Patienten nach Reanimation betraut sind. Ein adäquates Target-Temperature-Management setzt eine reliable kontinuierliche Erhebung der Körperkerntemperatur voraus.

1.5 Physikalische Grundlagen der Temperaturmessung

1.5.1 Bluttemperatur

Die Bluttemperatur gilt als Goldstandard in Bezug auf die Erhebung der Körperkerntemperatur. Hierfür wird ein spezieller Katheter benötigt, der mit einem Temperatursensor ausgestattet ist. Die ersten Katheter dieser Art wurden für den Gebrauch in der Pulmonalarterie entwickelt (Swan et al. 1970). Die moderneren *Pulse Contour Cardiac Output* (PiCCO®)-Katheter sind für den Gebrauch in kleineren arteriellen Gefäßen zugelassen. Beide Katheter dienen dem erweiterten hämodynamischen Monitoring schwerkranker Patienten mittels Thermodilutionsmethode. Die Notwendigkeit zum erweiterten hämodynamischen Monitoring ist nur bei einem geringen Prozentsatz intensivmedizinisch behandelter Patienten gegeben, daher ist die Erhebung der Bluttemperatur klinisch nicht weit verbreitet. Die Katheter werden in ein Gefäß mittels Seldinger-Technik eingeführt und intravasal belassen (Seldinger 1953). Aufgrund der intravasalen Lage und unmittelbarem Kontakt zum Körperkern, kann die Temperatur des Körperkernes direkt erhoben werden. Dieses bietet wenig Raum für Messstörungen aufgrund von äußeren Einflüssen, wie zum Beispiel im Rahmen von pflegerischen Maßnahmen, therapeutisch induzierter- oder akzidentieller Kühlung der Körperschale.

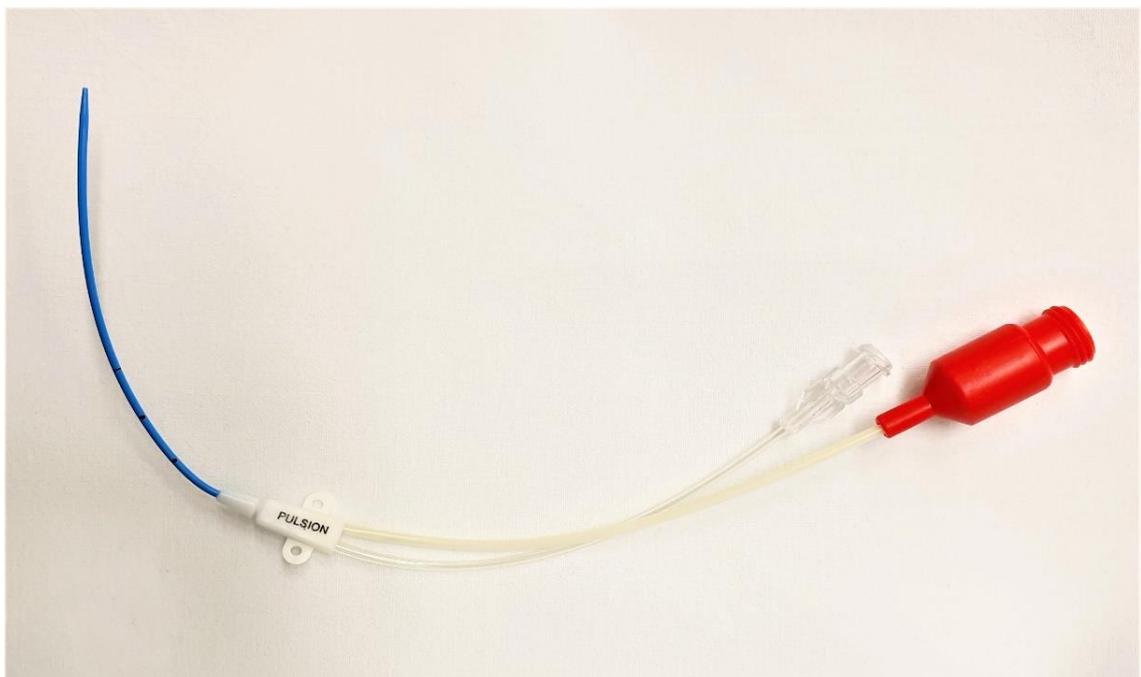


Abbildung 2: PiCCO®-Katheter. Eigenes Bild

1.5.2 Zero-Heat-Flux-Methode

In der Mitte des 20. Jahrhunderts wurde eine neue Methode zur nichtinvasiven Messung der Körperkerntemperatur entwickelt (Fox und Solman 1971). Das dahinterliegende Prinzip beruht darauf, eine thermale Isolation der Haut zu schaffen. Dieses geschieht durch einen selbsthaftenden Sensor, der auf die Haut angebracht wird. Abbildung 3 zeigt die schematische Darstellung des Temperatursensors.

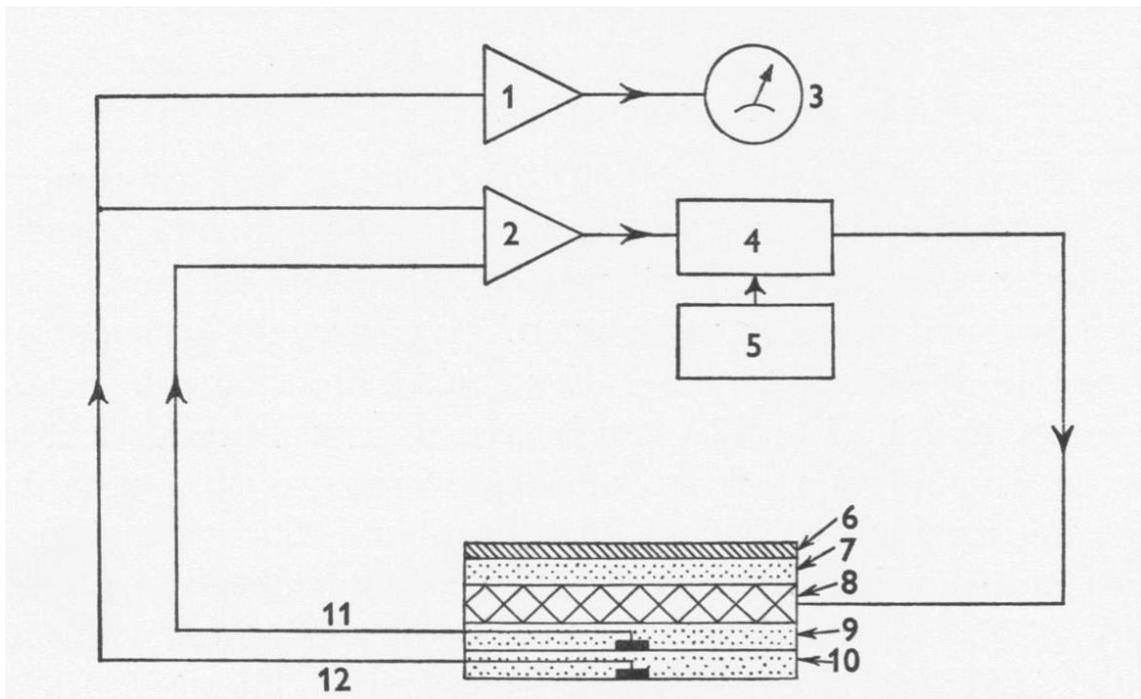


Abbildung 3: Schema Zero-Heat-Flux-Sensor. Abbildung aus Fox RH, Solman AJ (1971): A new technique for monitoring the deep body temperature in man from the intact skin surface. *J Physiol* 212, 8-10; mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Die sich im Sensor befindlichen Thermistoren (11) und (12) sind durch eine isolierende Schicht voneinander getrennt (10). Oberhalb des weiter vom Körperkern befindlichen Sensors (11) befindet sich eine elektrische Heizplatte (8), welche wiederum von isolierenden Schaumschichten bedeckt ist (6) und (7). Beide Sensoren sind so miteinander verschaltet, dass sich die Heizplatte (8) aktiviert, sobald die Temperatur am äußeren der beiden Sensoren (11) niedriger ist als die des sich näher an der Haut befindlichen Sensors (12). Das Heizelement (8) erhitzt sich in einem bestimmten Rahmen (bis 42 °C laut Hersteller) so lange bis kein Wärmefluss zwischen den Thermistoren mehr messbar ist. Es entsteht eine isothermale Zone. Der sich daraus ergebende Wärmetunnel überträgt die Temperatur des Körperkerns an die Körperoberfläche und kann durch den Sensor ermittelt werden, siehe Abbildung 4. Auf

dieser Methode basierend wurde im Rahmen dieser Studie das SpotOn™- System von 3M™ (3M™, St Paul, Minnesota, USA) verwendet.

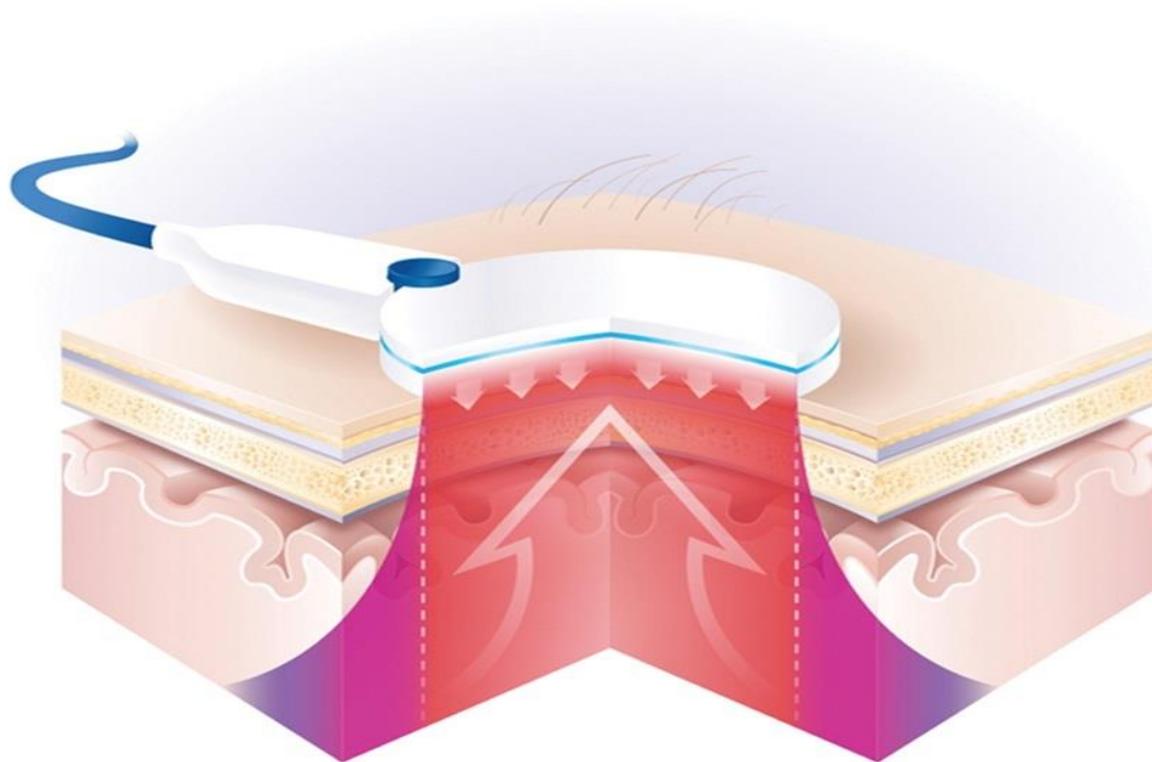


Abbildung 4: Bildung eines Wärmetunnels. Abbildung aus Eshraghi Y, Nasr V, Parra-Sanchez I, Van Duren A, Botham M, Santoscoy T, Sessler DI (2014): An evaluation of a zero-heat-flux cutaneous thermometer in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 119, 543-549; mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

1.5.3 Blasentemperatur

Bei einem großen Teil der Patienten, die auf der Intensivstation behandelt werden, besteht aus verschiedenen Gründen die Indikation zur Anlage eines Blasendauerkatheters (DK). Spezielle, mit einer Temperatursonde ausgestattete Katheter sind seit langem im Gebrauch und sehr reliabel in Bezug auf die Erhebung der Körperkerntemperatur (O'Grady et al. 2008) Diese speziellen Katheter bergen im Vergleich zu Blaskathetern ohne Thermosensor keine zusätzlichen Risiken. Der in der Spitze des Blaskatheters befindliche Temperatursensor hat bei korrekter Lage direkten Kontakt zum Urin und zur Blasenwand. Diese Methode ist aufgrund ihrer relativ geringen Invasivität, vor allem im Vergleich zur Bluttemperatur, als auch der häufigen Indikation zur Anlage eines Blaskatheters bei kritisch kranken Patienten, die Methode der Wahl. Auf vielen Intensivstationen gilt sie in Bezug auf die Erhebung der Körperkerntemperatur als Standardverfahren.

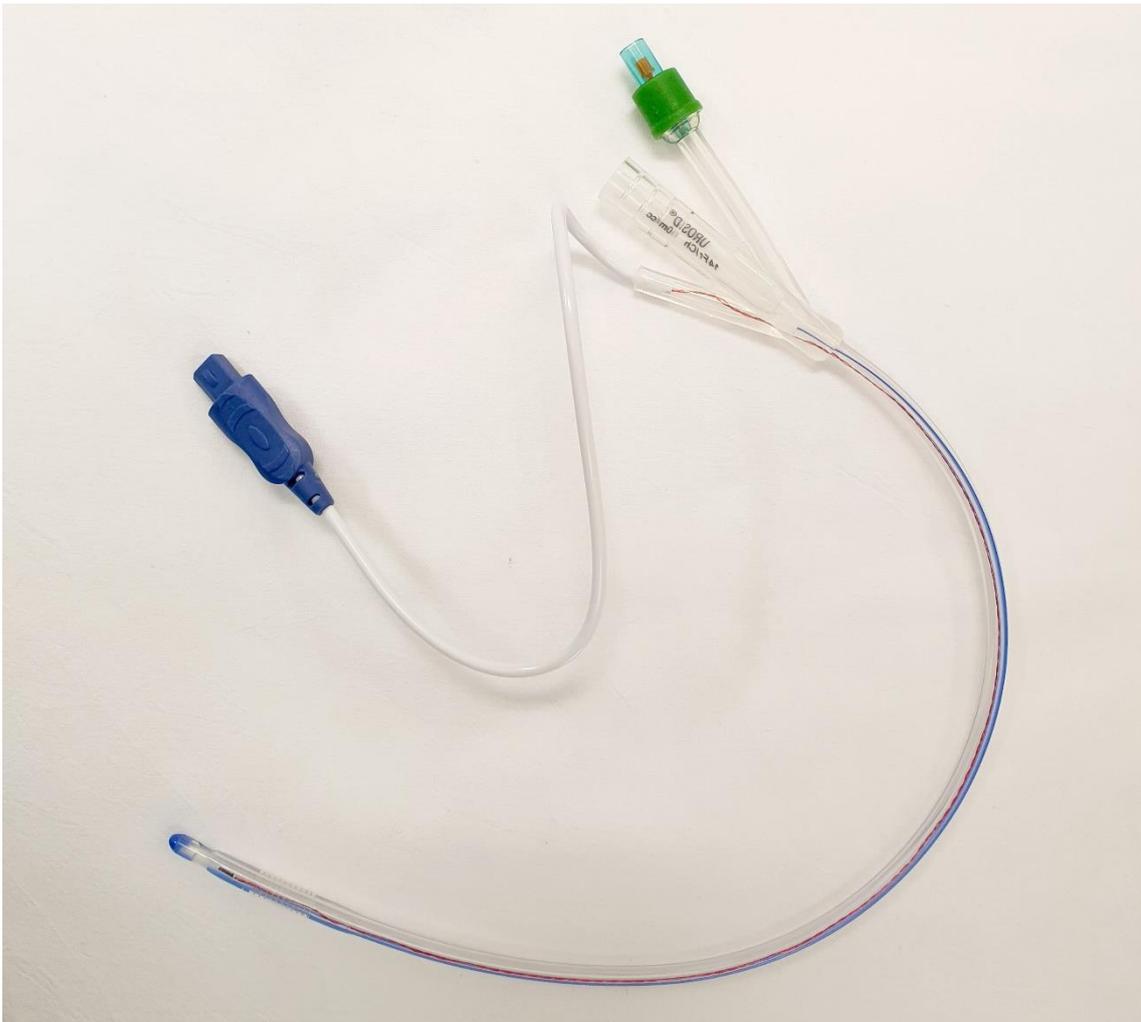


Abbildung 5: Blasendauerkatheter mit Temperatursonde. Eigenes Bild

1.6 Anforderungen an ein ideales Temperaturmessverfahren zur kontinuierlichen Messung der Körperkerntemperatur

Die Anforderungen an ein ideales Temperaturmessverfahren sind vielfältig. Im klinischen Alltag ist ein benutzerfreundliches Gerät, welches ohne großen Aufwand wiederverwendbar, schnell verfügbar und untersucherunabhängig ist, von Vorteil. Des Weiteren sollte es idealerweise keine umweltbelastenden Eigenschaften besitzen und darf weder für den Patienten noch für den Anwender gefährlich sein. Weitere Anforderungen, welches an ein solches Messverfahren gestellt werden (Wartzek et al. 2011), sind: nicht-invasiv, schnell, einfach in der Bedienung, kostengünstig, hohe Messgenauigkeit, niedriger Energieverbrauch, klein und komfortabel.

1.7 Fragestellung dieser Arbeit

Die Relevanz der Normothermie bei kritisch kranken Patienten spiegelt sich in zahlreichen Studien wider, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität dieser Patienten nachweisen konnten (Picetti et al. 2016; Rincon et al. 2015). Wie eingangs beschrieben, erfolgt die kontinuierliche Messung der Körperkerntemperatur auf den meisten Intensivstationen, in Ermangelung anderer geeigneter Methoden, vorrangig invasiv. Bei einem Großteil der Patienten wird daher die kontinuierliche Erhebung der Körperkerntemperatur über vesikale Temperaturmessung realisiert. Bei entsprechender Indikation wird auch die Bluttemperatur mittels eines speziellen arteriellen Katheters erhoben. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Vergleichbarkeit der etablierten Messverfahren mit dem alternativen, nicht-invasiven Verfahren zur kontinuierlichen Messung mittels Zero-Heat-Flux-Methode. Ein weiterer Punkt ist die Praktikabilität und die Umsetzung dieser nicht-invasiven Methode im intensivmedizinischen Alltag im Vergleich zu den bewährten Verfahren. Ferner wurden für die meisten Studien keine Daten in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage von Hypothermie und Fieber erhoben.

Gegenstand dieser Arbeit sind folgende Fragen:

1. Gibt es einen Unterschied in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Messmethode im Vergleich zu den bisherigen Messverfahren?
2. Wie hoch ist der Anteil an durch SpotOn™ generierten Messwerten, die $\pm 0,5$ °C und ± 1 °C um die Referenztemperatur T_{Blut} liegen?
3. Wie ist die Sensitivität, Spezifität, der positiv prädiktive Wert und negativ prädiktive Wert des SpotOn™ bei Hypothermie oder Fieber?
4. Gibt es einen Unterschied in den daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen im klinischen Alltag?

2 Material und Methoden

Diese Studie erhielt am 29.08.2018 ein positives Votum durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (Antragsnummer: 13/5/18). Sie folgte den ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen anhand der Deklaration von Helsinki. Bei einer Vielzahl der Patienten dieser Studie bestand, in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung die eine intensivmedizinische Therapie notwendig machte, keine Gelegenheit zu einer persönlichen vorherigen Aufklärung. Sobald sich im Verlauf des stationären Aufenthaltes die Möglichkeit der mündlichen und schriftlichen Aufklärung ergab, erfolgte eine zeitnahe schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach stattgehabter ärztlicher Aufklärung. Dieses Vorgehen wurde aufgrund der geringen Invasivität von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen im Rahmen eines *Deferred (proxy) consent in emergency critical care research* bewilligt, siehe Abbildung 6 (Jansen et al. 2009). Im Falle der Notwendigkeit einer Betreuung der Patienten durch Dritte, erfolgte die Aufklärung dieser Personen durch die Studienärzte. Ermittelte Daten von Patienten, die während-, oder nach dem Ende der Datenerhebung verstorben sind, wurden weiterverwendet. Lediglich eine bestehende Schwangerschaft, oder die Ablehnung zur Teilnahme an der Studie vor oder nach Beginn der Datenerhebung, hatte die Löschung der ggf. bereits erhobenen Daten zur Folge. Die Messdaten wurden in pseudonymisierter Form gespeichert. Ausschließlich Prüfarzte der Studie haben Zugriff auf die erhobenen Daten und können diese den jeweiligen Patienten zuordnen.

Informationen über diese Studie wurden im deutschen Studienregister unter der Nummer DRKS00015482 veröffentlicht.

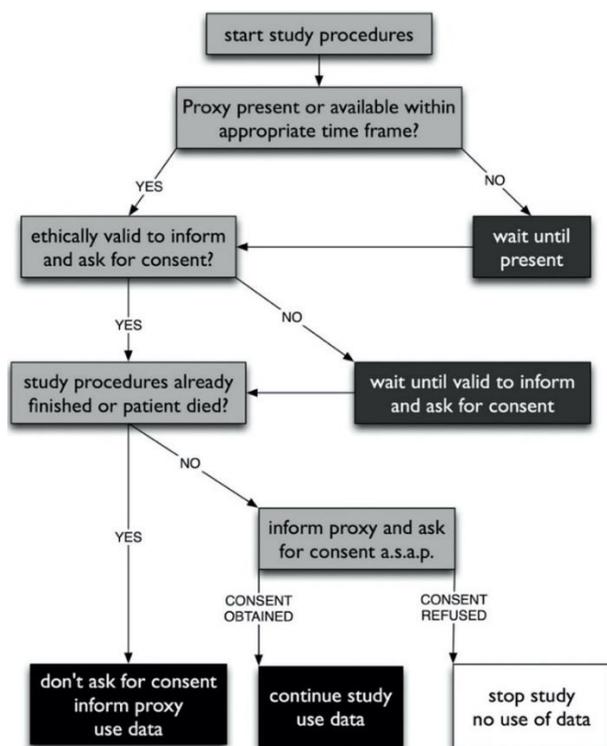


Abbildung 6: Deferred by proxy consent. Crit Care Med., Jansen et al. 2009, mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. Lizenznummer: 5017610497738

2.1 Studiendesign und untersuchtes Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Observationsstudie erhoben wir Daten bei Patienten, die aus verschiedenen Ursachen auf der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen, und in einem Fall auf der allgemeinchirurgischen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen, behandelt wurden. In Anbetracht der Fragestellung dieser Studie wurde die Datenerhebung ausschließlich bei Patienten durchgeführt, bei denen bereits durch einen studienunabhängigen Arzt die medizinische Indikation für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring gestellt wurde. Die damit automatisch erhobene Bluttemperatur konnte als Referenztemperatur für diese Untersuchung verwendet werden. Die Patienten wurden auf eine potenzielle Teilnahme an der Studie überprüft. Sofern die Indikation zur Anlage eines Blasenkatheters bestand oder ein Blasenkatheter bereits vorhanden war, erfolgte die Rekrutierung in die Studie. Dieses geschah im Zeitraum von Oktober 2018 bis April 2019 anhand festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien. In diesem Zeitraum wurden 63 potenzielle Studienpatienten identifiziert, von denen 50 Patienten anhand der unten aufgeführten Kriterien in die Studie eingeschlossen werden konnten.

2.3 Einschlusskriterien

In dieser Arbeit wurde die kontinuierliche Erhebung der Körperkerntemperatur anhand des Goldstandards Bluttemperatur- welcher invasiv gemessen wird- verglichen. Daraus ergeben sich einerseits das Einschlusskriterium intensivmedizinischer Patient, andererseits das Einschlusskriterium des aus medizinischer Sicht indiziertem und unabhängig von dieser Studie vorhandenem PiCCO®- oder Pulmonalarterienkatheter. Des Weiteren sollte die medizinische Notwendigkeit eines Blasendauerkatheters gegeben sein, da diese Methode ebenfalls mit dem Goldstandard untersucht werden sollte. Die Studie wurde auf erwachsene Patienten beschränkt. Tabelle 1 zeigt die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie.

Tabelle 1: Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien
Intensivmedizinischer Patient
Alter > 18 Jahre
PiCCO®- oder Pulmonalarterienkatheter aus medizinischer Sicht indiziert
Blasendauerkatheter mit Temperaturmessung vorhanden

2.4 Ausschlusskriterien

Eine mögliche Schwangerschaft wurde in dieser Studie aus ethischen Gründen als Ausschlusskriterium definiert. Ein vorab definiertes Ausschlusskriterium war ebenfalls die Ablehnung der Teilnahme an dieser Studie durch den Patienten oder seine Betreuungsperson, wie in Tabelle 2 zu sehen. Ein Widerruf der Studienteilnahme nach Beginn der Datenerhebung hatte den Ausschluss des entsprechenden Patienten aus der Studie zur Folge.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien
Schwangerschaft
Ablehnung der Studienteilnahme durch Patient oder Betreuungsperson
Ablehnung der Studienteilnahme nach Beginn der Datenerhebung

2.5 Durchführung der Messungen

Die kontinuierlichen Messungen der Körperkerntemperatur eingeschlossener Studienpatienten erfolgte über mindestens drei Tage oder bis zum Eintreten des sekundären Endpunktes, siehe 2.6 Datenerhebung und Studienendpunkte. Dabei wurden parallel die unten genannten Messverfahren verwendet. Bei den in dieser Studie verwendeten Geräten, bestand die Möglichkeit der direkten Datenübertragung an den Patientenmonitor (Philips IntelliVue MX800, Philips Medizin Systeme Böblingen GmbH, Böblingen, Deutschland). Die entsprechenden Datenkabel sind ein fester Bestandteil des zugehörigen Gerätes. Die Messwerte aller drei Verfahren wurden alle 30 Sekunden elektronisch aufgezeichnet und im Dokumentationssystem der Patientenmonitore hinterlegt. Nur Datentriplets in 30 Minuten Intervallen wurden berücksichtigt, wobei die jeweiligen Daten zur exakt selben Zeit abgeleitet wurden. Das Datum und die Uhrzeit entsprach denen des dazugehörigen Patientenmonitors, siehe Abbildung 7. Die Extraktion, Dokumentation und die Zuordnung der Daten zu den Studienpatienten erfolgte ausschließlich durch die Studienärzte.

	12:30	13:00	13:30	14:00	14:30	15:00	15:30	16:00	16:30	(16:50)
HF	81	80	82	77	85	85	88	-?	89	89
SpO ₂	99	99	98	93	98	98	98	97	96	97
AF	25	28	26	26	26	29	29	-?	31	33
ARTs	98	105	100	94	116	129	133	131	139	116
ARTd	43	45	43	41	53	55	59	58	58	49
ARTm	60	64	61	57	75	81	85	84	86	71
ZVDm	11	10	10	9	10	11	11	13	11	10
Trekt	37.6	37.6	37.6	37.6	37.6	37.7	37.7	37.8	37.7	37.7
TBlut	38.0	38.0	38.1	38.1	38.1	38.1	38.1	38.3	38.2	38.2
THaut	38.4	38.4	38.5	38.5	38.6	38.6	38.6	38.4	38.4	38.4
26 Okt	12:30	13:00	13:30	14:00	14:30	15:00	15:30	16:00	16:30	(16:50)

Abbildung 7: Patientenmonitor. (Phillips IntelliVue MX 800), eigenes Bild

2.5.1 Ermittlung der Körperkerntemperatur mittels PiCCO®- oder Pulmonalarterienkatheter

Bei den Studienpatienten ermittelten wir die Körperkerntemperatur über einen PiCCO®-Katheter (PulsioCath arterieller Thermodilutionskatheter 5F; Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) siehe Abbildung 8 oder über einen Pulmonalarterienkatheter (Arrow Hands-Off Thermodilutionskatheter 7F; Arrow International, Athlone, Irland) siehe Abbildung 9.

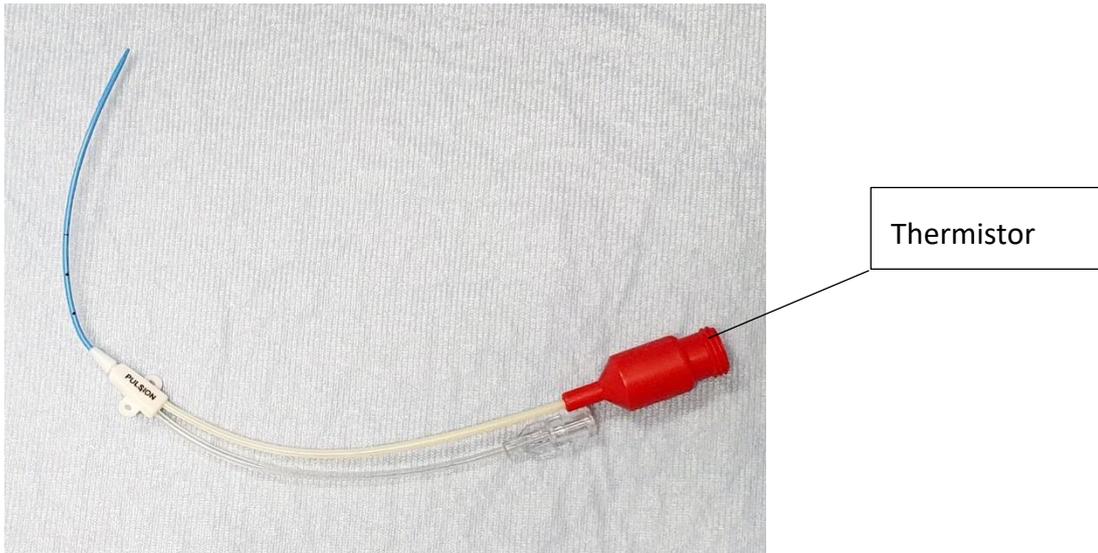


Abbildung 8: PiCCO®-Katheter. Eigenes Bild

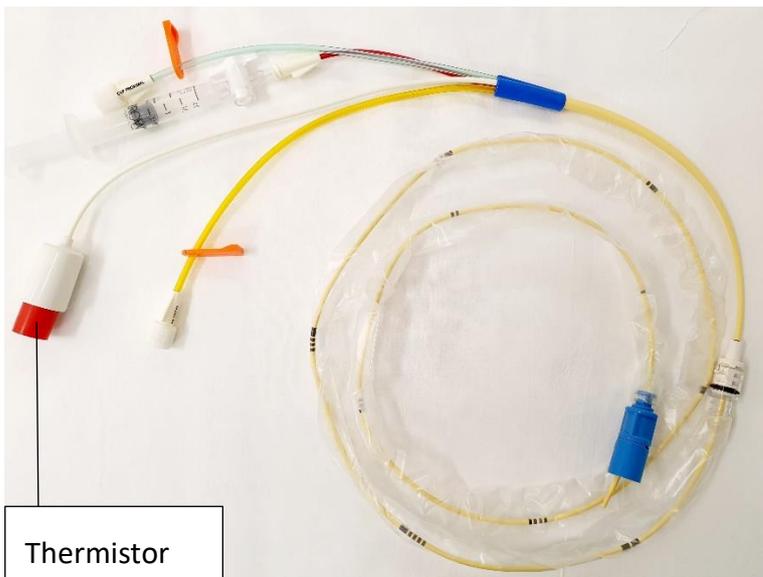


Abbildung 9: Pulmonalarterienkatheter. Eigenes Bild

Im Katheter integrierte Thermistoren erheben direkt die Temperatur aus dem Blutgefäß. Die Temperaturmesswerte werden durch ein zugehöriges Verbindungskabel (1) an das

Datenintegrationsmodul (2) weitergeleitet, siehe Abbildung 10. Über das Datenintegrationsmodul (2) werden die Informationen in den Patientenmonitor eingespeist und für einen auf 72 Stunden begrenzten Zeitraum gespeichert siehe Abbildung 7.

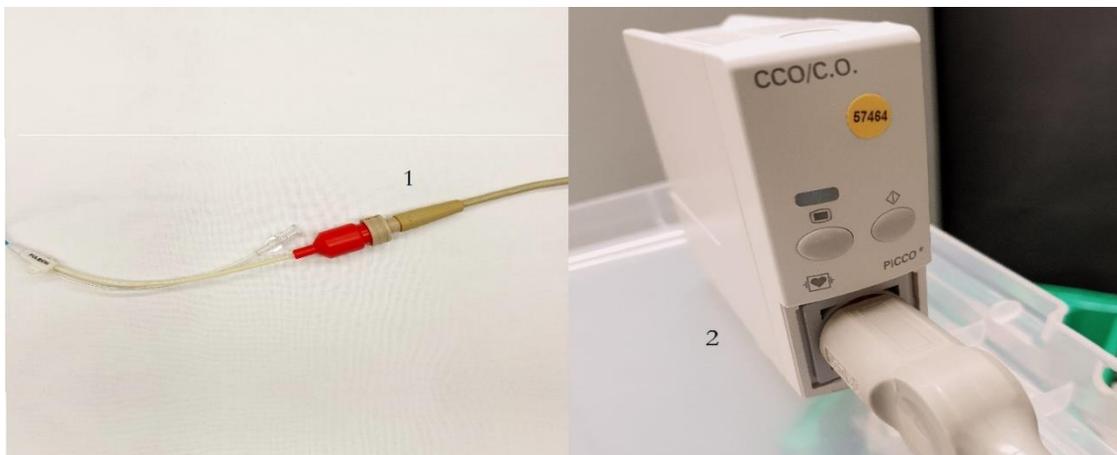


Abbildung 10: PiCCO®-Verbindungskabel und Modul. (1) Verbindungskabel, (2) Datenintegrationsmodul; eigenes Bild

2.5.2 Ermittlung der Körperkerntemperatur mittels Zero-Heat-Flux-Methode

Bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten wurde zusätzlich das SpotOn™- System (3M™ SpotOn™ Temperature Monitoring System, 3M™, St. Paul, MN, USA), welches auf dem Prinzip der Zero-Heat-Flux-Methode basiert, verwendet. Wie auf der Abbildung 11 zu sehen, besteht dieses System aus einem Klebesensor (1), der seitlich an der Stirn angebracht wird und einen Durchmesser von 4,1 cm aufweist. Das Gerät benötigt eine kurze Zeit zur Erzeugung des isothermen Wärmetunnels vom Körperkern zur Haut der Stirn. Über das Kabel (2) werden die so generierten Daten in das Kontrollgerät (3) gespeist. Wie bei anderen Stand-alone-Geräten ist ein Netzteil zur Stromversorgung notwendig. Im Lieferumfang des Sets ist daher ein zugehöriges Ladegerät (4) enthalten. Über das Datenübertragungskabel (5) werden die Messwerte auf den Phillips-Monitor transferiert und dort gespeichert.

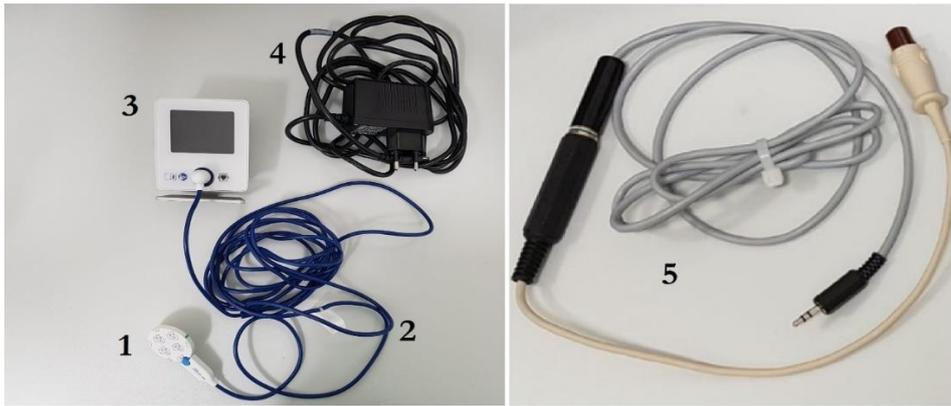


Abbildung 11: SpotOn™-System mit Datenübertragungskabel. (1) Klebesensor, (2) Datenübertragungskabel, (3) SpotOn™-Kontrollgerät, (4) Netzteil zur Stromversorgung, (5) Datenübertragungskabel; eigenes Bild

2.5.3 Ermittlung der Körperkerntemperatur mittels Blasenkatheter mit Temperatursensor

Sofern die Patienten neben dem Verfahren der Bluttemperaturmessung vor der Aufnahme auf unserer Intensivstation, durch Fachpflegepersonal des zentralen Operationsbereiches, der Notaufnahme oder einer Normalstation, einen Harnblasendauerkatheter mit Temperaturmessung (RÜSCH SENSOR, Teleflex Medical, Athlone, Co Westmeath, Irland) erhielt, siehe Abbildung 12, konnten die Patienten direkt in die Studie eingeschlossen werden. Traf dies nicht zu und ergab sich im Laufe des Aufenthaltes eine Indikation zur Anlage eines Blasendauerkatheters, erfolgte die Anlage durch das Fachpflegepersonal der Intensivstation welches in der Behandlung des entsprechenden Patienten involviert war. Die für diesen Zweck verwendeten Harnblasenkatheter, verfügen über einen integrierten Thermosensor (1) an der Katheterspitze, über welche die intravesikale Temperatur erfasst wird. Ein zweites Adapterkabel (2) (Interface Cable, Teleflex Medical, Athlone, Co Westmeath, Ireland), wird außerhalb an dem Katheter angeschlossen und mit dem Philips-Monitoring-System verbunden. Auf dem Patientenmonitor werden so die Temperaturwerte, neben anderen Vitalparametern, digital angezeigt, siehe Abbildung 13.

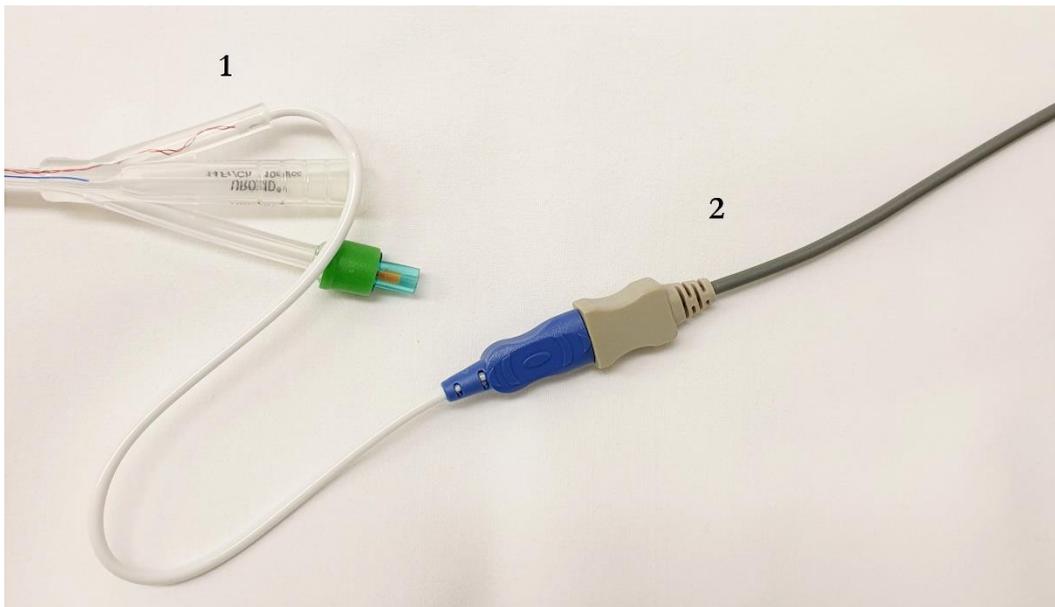


Abbildung 12: Harnblasenkatheter mit Adapterkabel. (1) Harnblasenkatheter mit integriertem Thermosensor, (2) Adapterkabel für den Patientenmonitor; eigenes Bild

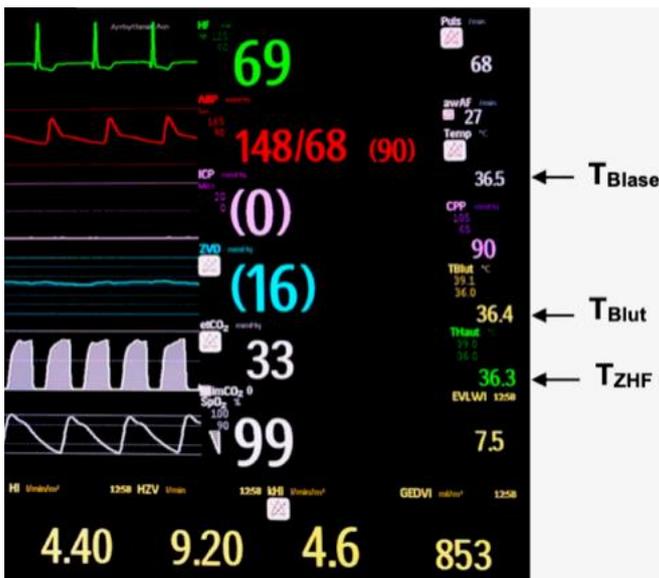


Abbildung 13: Patientenmonitor mit Vitalparametern. Eigenes Bild

2.6 Datenerhebung und Studienendpunkte

Im Rahmen dieser Arbeit wurden von jedem untersuchten Patienten die Angaben zum Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und die zum intensivstationären Aufenthalt führende(n) Diagnose(n) dokumentiert. Die Notwendigkeit extrakorporaler Organersatzverfahren wie CVVHD oder ECMO wurden ebenfalls auf dem Datenblatt erfasst. Ab dem Zeitpunkt der parallelen Etablierung aller drei Messmethoden wurden die Datentriplets kontinuierlich erhoben und auf dem Phillips Monitor gespeichert siehe

Abbildung 7. Der Zeitraum der Datenerfassung wurde vor Studienbeginn auf maximal fünf Tage begrenzt und stellte somit den primären Studienendpunkt dar. Als sekundäre Endpunkte wurde die Entlassung des Patienten von der Intensivstation, oder der Tod des Patienten definiert.

2.7 Auswertung und statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden unter Nutzung des Programmes Excel (Microsoft® Excel® für Mac 2011, Microsoft Corporation, Redmond, USA) und SigmaPlot® (Version 12, Systat Software Inc., San José, California, USA) errechnet und grafisch dargestellt. Für die Analysen wurden die Messungen der Blasentemperatur T_{Blase} und die vom SpotOn™ generierten Messungen T_{ZHF} mit der Referenztemperatur T_{Blut} verglichen.

2.7.1 Bland und Altman Analyse

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der erhobenen Messwerte T_{ZHF} und T_{Blase} , wurde die Bland und Altman Analyse für zufällige Effekte bei wiederholten Messungen angepasst an eine ungleiche Anzahl der Messungen benutzt (Bland und Altman 1999). Genauer untersuchten wir die durchschnittliche Übereinstimmung der Verfahren (Bias) und die Streuung der individuellen Messwertdifferenzen von T_{Blut} , T_{ZHF} und T_{Blase} .

2.7.2 Prozentualer Anteil der Messwertdifferenzen

In einem weiteren Schritt berechneten wir den Anteil aller Messwertdifferenzen von $\pm 0,5$ °C und ± 1 °C der Messmethoden im Vergleich zu T_{Blut} (Evron et al. 2017).

2.7.3 Bestimmung der Sensitivität der Zero-Heat-Flux-Methode zur Erkennung von Hypothermie und Fieber

Als Hypothermie respektive Fieber wurde die allgemein anerkannte Definition der klinisch relevanten Abweichungen der Körperkerntemperatur wie folgt benutzt (O'Grady et al. 2008): Hypothermie mit einer Körperkerntemperatur unter 36 °C, sowie Hyperthermie oder Fieber mit einer Körperkerntemperatur über 38,3 °C. In unserer Studie nutzten wir hierbei die Bluttemperatur (T_{Blut}) als Referenztemperatur zur Bestimmung der Gütekriterien diagnostischer Tests. Die diagnostischen Tests waren in dem Fall die Messung der Körperkerntemperatur mittels T_{ZHF} und T_{Blase} . Für die zu untersuchenden Messmethoden gelten die Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie und Fieber, wie in den Tabellen 3-6 zu sehen.

Tabelle 3: Gütekriterien der Zero-Heat-Flux-Methode für Hypothermie.

		T_{Blut}		
		< 36 °C	> 36 °C	
T_{ZHF}	< 36 °C	A Richtig positiv	B Falsch positiv	Positiv prädiktiver Wert $\frac{A}{A+B}$
	> 36 °C	C Falsch negativ	D Richtig negativ	Negativ prädiktiver Wert $\frac{D}{D+C}$
		Sensitivität $\frac{A}{A+C}$	Spezifität $\frac{D}{D+B}$	

Tabelle 4: Gütekriterien der Zero-Heat-Flux-Methode für Fieber.

		T_{Blut}		
		> 38,3 °C	< 38,3 °C	
T_{ZHF}	> 38,3 °C	A Richtig positiv	B Falsch positiv	Positiv prädiktiver Wert $\frac{A}{A+B}$
	< 38,3 °C	C Falsch negativ	D Richtig negativ	Negativ prädiktiver Wert $\frac{D}{D+C}$
		Sensitivität $\frac{A}{A+C}$	Spezifität $\frac{D}{D+B}$	

2.7.4 Bestimmung der Sensitivität der Blasentemperaturmessung zur Erkennung von Hypothermie und Fieber

Tabelle 5: Gütekriterien der Blasentemperatur für Hypothermie.

		T_{Blut}		
		< 36 °C	> 36 °C	
T_{Blase}	< 36 °C	A Richtig positiv	B Falsch positiv	Positiv prädiktiver Wert $\frac{A}{A+B}$
	> 36 °C	C Falsch negativ	D Richtig negativ	Negativ prädiktiver Wert $\frac{D}{D+C}$
		Sensitivität $\frac{A}{A+C}$	Spezifität $\frac{D}{D+B}$	

Tabelle 6: Gütekriterien der Blasentemperatur zur Erkennung von Fieber.

		T_{Blut}		
		> 38,3 °C	< 38,3 °C	
T_{Blase}	> 38,3 °C	A Richtig positiv	B Falsch positiv	Positiv prädiktiver Wert $\frac{A}{A+B}$
	< 38,3 °C	C Falsch negativ	D Richtig negativ	Negativ prädiktiver Wert $\frac{D}{D+C}$
		Sensitivität $\frac{A}{A+C}$	Spezifität $\frac{D}{D+B}$	

2.7.5 Error-Grid-Analyse

Zwecks Bestimmung der klinischen Relevanz, die eine Differenz der durch die verschiedenen Messverfahren erhobenen Daten zufolge hat, führten wir eine Error-Grid-Analyse (Clarke et al. 1987) durch. Dabei ordneten wir die ermittelten Messwerte von T_{ZHF} respektive T_{Blase} zur Referenztemperatur T_{Blut} in drei Regionen an.

Zone A umfasst dabei alle durch die Zero-Heat-Flux-Methode und die Blasentemperatursonde erhobenen Messpunkte, welche sich im Bereich von $\pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ der entsprechenden Bluttemperatur T_{Blut} befinden. Messfehler von $\pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ werden in Bezug auf die Temperaturmessung als akzeptabel betrachtet. Des Weiteren ist es vom klinischen Standpunkt irrelevant, ob eine größere Messdifferenz zwischen zwei Messverfahren von mehr als $\pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ vorliegt. Sofern beide miteinander zu vergleichende Verfahren die klinisch relevanten Werte Hypothermie ($T < 36 \text{ }^\circ\text{C}$) oder Fieber ($T > 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$) korrekt identifizieren. Daher werden diese Messwerte auch der Zone A zugeordnet.

Zone B stellt die Zone dar, in der Messdifferenzen von $> 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ bestehen, diese aber im klinischen Alltag zu keiner Fehlentscheidung führen würden.

Zone C umfasst Daten, welche eine Messwertdifferenz von $> 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ aufweisen und zu einer klinischen Fehlentscheidung führen würden. Dieses wäre der Fall, wenn durch die ZHF-Methode zum Beispiel ein Wert von $38 \text{ }^\circ\text{C}$ erhoben würde, die Bluttemperatur jedoch in Realität bei $35 \text{ }^\circ\text{C}$ liegt.

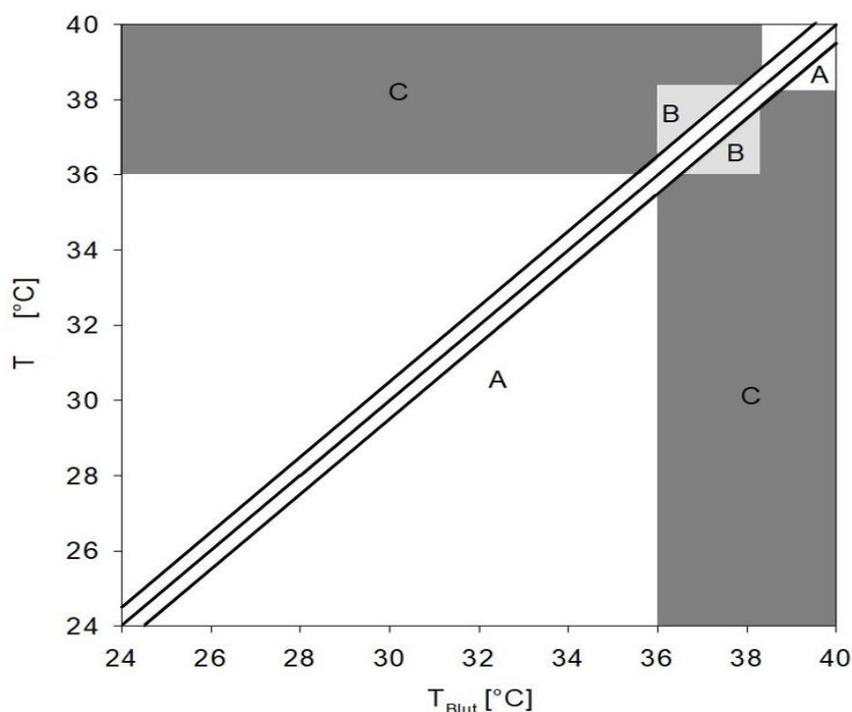


Abbildung 14: Error-Grid-Analyse. Modifiziert nach Clarke et al. 1987

3 Ergebnisse

3.1 Screening

Das Patientenscreening erfolgte über einen Zeitraum von September 2018 bis April 2019. In diesem Zeitraum wurden Patienten auf der anästhesiologischen und allgemeinchirurgischen Intensivstation durch die Studienärzte auf eine mögliche Teilnahme an der Studie gescreent. Dieser Prozess endete mit dem Abschluss der vollständigen Datenerhebung von 50 Patienten. Insgesamt wurden 63 Patienten auf die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien untersucht.

3.2 Patientenrekrutierung

Abbildung 15 zeigt die Patientenrekrutierung der in dieser Studie untersuchten Patienten. Zudem sind die Anzahl, sowie die Ursachen der ausgeschlossenen Patienten aufgeführt.

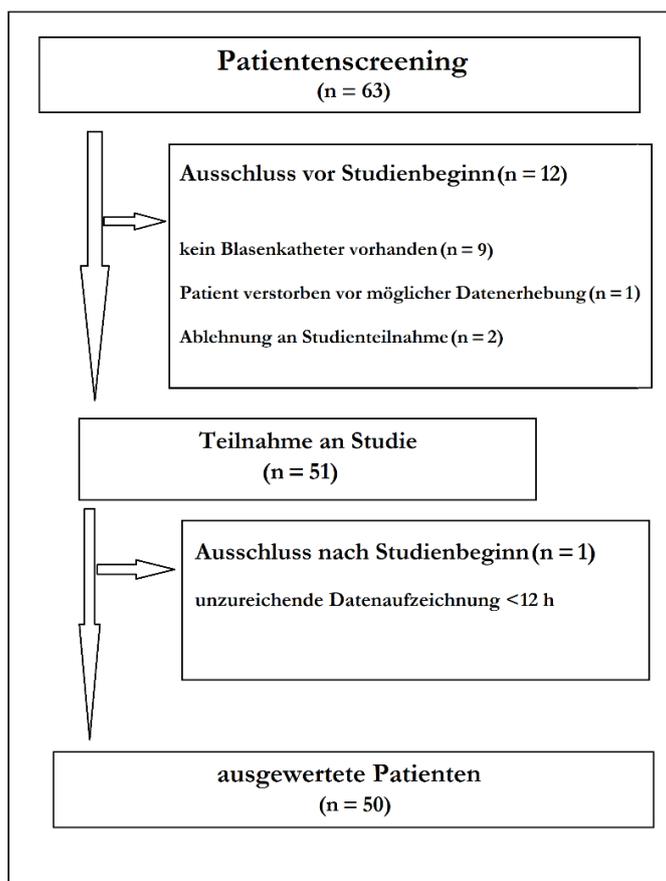


Abbildung 15: Patientenrekrutierung.

3.2.1 Ausschluss vor Studienbeginn

Nach Abschluss des Screenings mussten 12 Patienten (19 %) ausgeschlossen werden. Der häufigste Grund für den Ausschluss vor Studienbeginn war das Fehlen eines Blasenkatheters mit Temperaturmessung $n = 9$ (75 %). Eine Ablehnung an der Studienteilnahme $n = 2$ (16,7 %), sowie das Eintreten eines sekundären Endpunktes $n = 1$ (2 %) bevor eine Datenerhebung erfolgen konnte, waren weitere Gründe zum Ausschluss vor Studienbeginn.

3.2.2 Ausschluss nach Studienbeginn

Nach Einschluss der Patienten in die Studie kam es bei einem Patienten $n = 1$ (1,9 %), aufgrund einer unerwarteten Verlegung, zur Erhebung einer unzureichenden Anzahl an Daten (< 4 Stunden). Dieser Patient wurde daher retrospektiv ausgeschlossen und die erhobenen Daten wurden dementsprechend nicht berücksichtigt.

3.3 Biometrie der erhobenen Daten

Es zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 14 Frauen (28 %) und 36 Männer (72 %). Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 63,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,2 Jahren siehe Tabelle 7. Der jüngste Patient war 25 Jahre alt, der älteste eingeschlossene Patient 83 Jahre alt, siehe Abbildung 16.

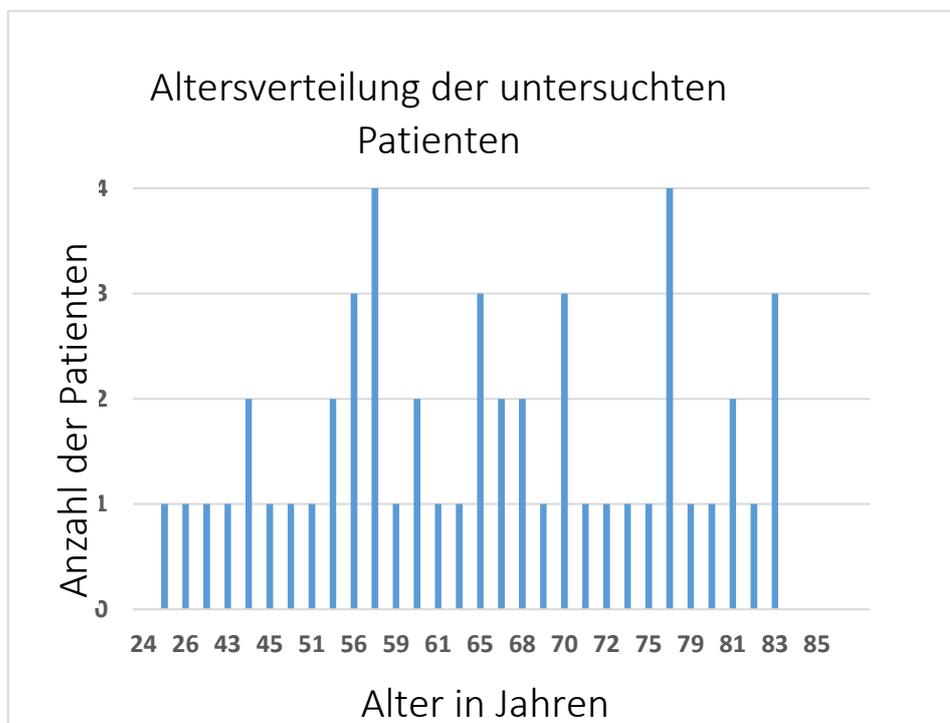


Abbildung 16: Altersverteilung der untersuchten Patienten.

In Bezug auf die Körpergröße wiesen die Patienten einen Mittelwert von 175 cm mit einer Standardabweichung von 7 cm auf. Die untersuchten Patienten hatten ein mittleres Gewicht von 86,4 kg mit einer Standardabweichung von 35,8 kg. Daraus ergibt sich ein mittlerer Body Mass Index (BMI) von $28,2 \pm 11,3 \text{ kg/m}^2$.

Die aufgeführte Tabelle 7 gibt einen Überblick über die biometrischen Daten der Studienpatienten.

Tabelle 7: Biometrische Daten der Studienpatienten.

Biometrische Daten	
Geschlecht m/w	36/14
Alter in Jahren	$63,4 \pm 14,2$
Größe in m	$1,75 \pm 0,07$
Gewicht in kg	$86,4 \pm 35,8$
BMI in kg/m^2	$28,2 \pm 11,2$

Bei 16 der untersuchten Patienten (32 %) war der Grund für die Therapie auf der Intensivstation eine Sepsis. 18 Patienten (36 %) erlitten eine neurologische Schädigung in Form einer subarachnoidalen- oder intracerebralen Blutung, sechs Patienten (12 %) waren aufgrund eines Traumas auf der Intensivstation. Vier Patienten (8 %) erhielten bei schwerem Acute-Respiratory-Distress-Syndrom (ARDS) eine intensivmedizinische Therapie. Zwei Patienten (4 %) mussten aufgrund einer akzidentellen Hypothermie behandelt werden. Drei Patienten (6 %) mussten sich einem herzchirurgischen-, und ein Patient (2 %) einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen, siehe Abbildung 17. Aufgrund einer hämodynamischen Instabilität mussten diese Patienten postoperativ auf der anästhesiologischen-, respektive auf der allgemeinchirurgischen Intensivstation behandelt werden. Von den 51 untersuchten Patienten besaßen 49 Patienten (98 %) einen PiCCO[®]-, und ein Patient (2 %) einen Pulmonalarterienkatheter. Bei zwei Studienpatienten (4 %) musste bei schwerem Lungenversagen während der Therapie auf der Intensivstation eine Unterstützung des Gasaustausches über eine ECMO durchgeführt werden. 17 der Studienpatienten (34 %) erhielten eine Therapie mit einem Nierenersatzverfahren.

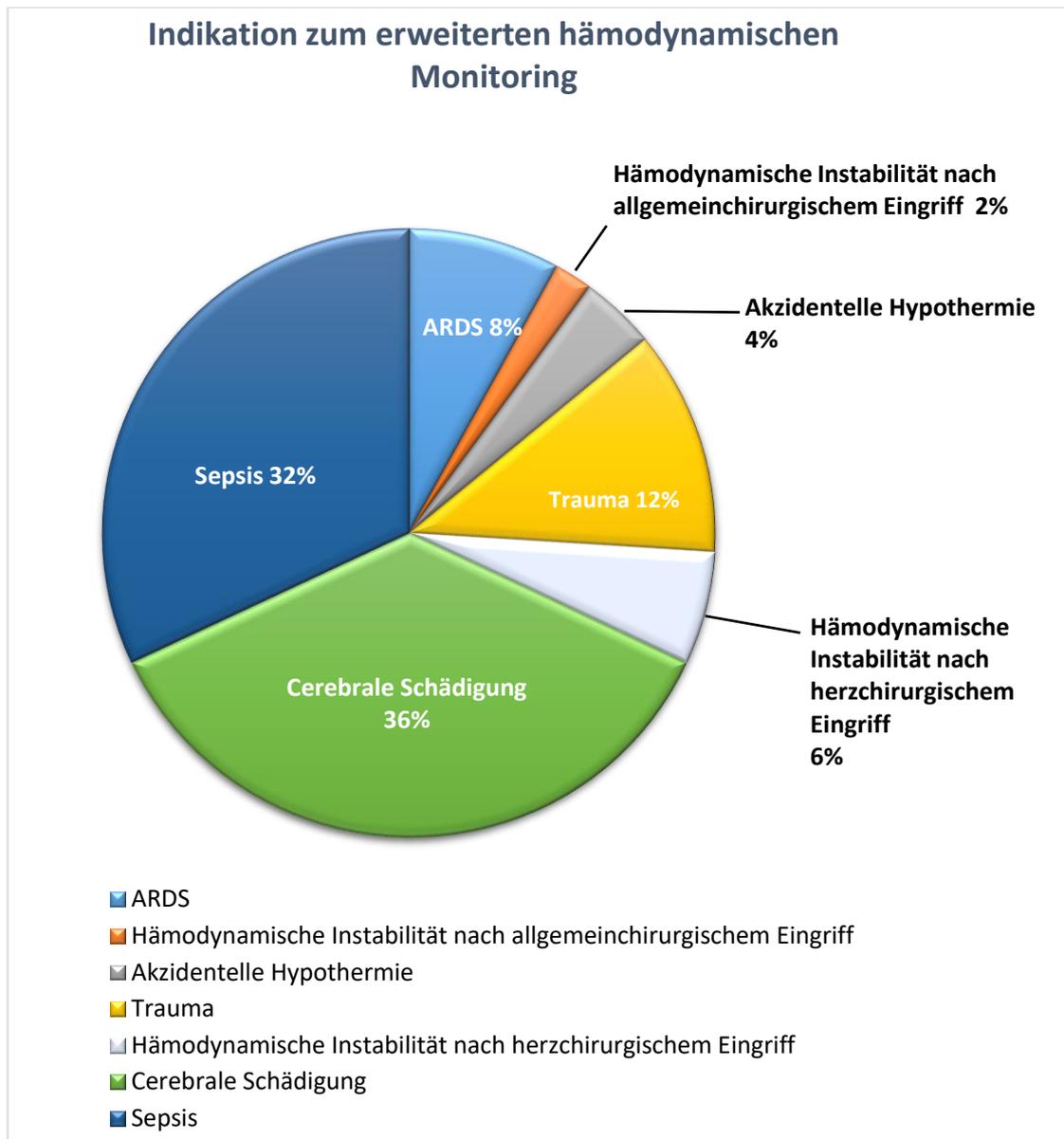


Abbildung 17: Verteilung der Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring.

Insgesamt wurden Temperaturdaten über 3970,5 Stunden aufgezeichnet. Von den 50 eingeschlossenen Patienten wurden kumulativ 22109 Messpunkte erhoben, dies entspricht im Mittel $442,2 \pm 279,8$ Messpunkte pro Patienten und damit einer theoretischen Anzahl von 7941 Messdatentriplets. Aufgrund von logistischen Gegebenheiten war die vollständige Aufzeichnung der Datentriplets der Patienten nicht durchgängig möglich. Diskonnektion der Geräte aufgrund der Notwendigkeit zum Transport des Patienten zu diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen waren hierbei die häufigste Ursache. Als weitere Ursache konnte eine versehentliche Diskonnektion der Adapterkabel, sowie eine Dislokation des PiCCO®- oder des Blasen-dauerkatheters beobachtet werden. In einem Fall war ein Ablösen des Klebesensors des SpotOn™-Gerätes für den Verlust von Messdaten ursächlich.

Aus diesen Gründen weichen die tatsächlich erhobenen Messdatentriplets von der theoretischen Anzahl der Datentriplets ab, siehe Tabelle 8. Dabei wurde die folgende Anzahl an Messwerten pro Methode erhoben:

Tabelle 8: Anzahl der Messwerte der verschiedenen Messmethoden.

	Messwerte	Fehlende Messwerte
T_{Blut}	7665	276 (3,5 %)
T_{ZHF}	7086	855 (10,8 %)
T_{Blase}	7358	583 (7,3 %)

Von den nicht dokumentierten Messungen, beruhten 17 der fehlenden Messwerte von T_{Blase} (2,9 %) und 16 der fehlenden Messwerte von T_{ZHF} (5,8 %) auf technische Probleme. 12 Messdatentriplets (4,3 %) konnten aufgrund der niedrigen Körpertemperaturen (< 30 °C) nicht durch das SpotOn™-System erfasst werden. Zum Vergleich der Daten konnten 7018 Messpaare T_{Blut} vs. T_{ZHF} untersucht werden. Durch 7265 Messwertepaare konnten wir T_{Blut} mit T_{Blase} vergleichen.

3.4 Vergleich von T_{ZHF} und T_{Blut} in der Bland und Altman Analyse

Die durchgezogenen Linien stellen die Mittelwerte (MW) dar und symbolisieren die systematische Abweichung (Bias). Die unterbrochenen Linien stehen für die zweifache Standardabweichung und stellen die Messunsicherheit dar. Im Vergleich zwischen SpotOn™ und Bluttemperatur konnten wir eine systematische Abweichung von $-0,12\text{ °C}$ bei einer oberen Übereinstimmungsgrenze von $0,51\text{ °C}$ und einer unteren Übereinstimmungsgrenze von $-0,76\text{ °C}$ feststellen, siehe Abbildung 18.

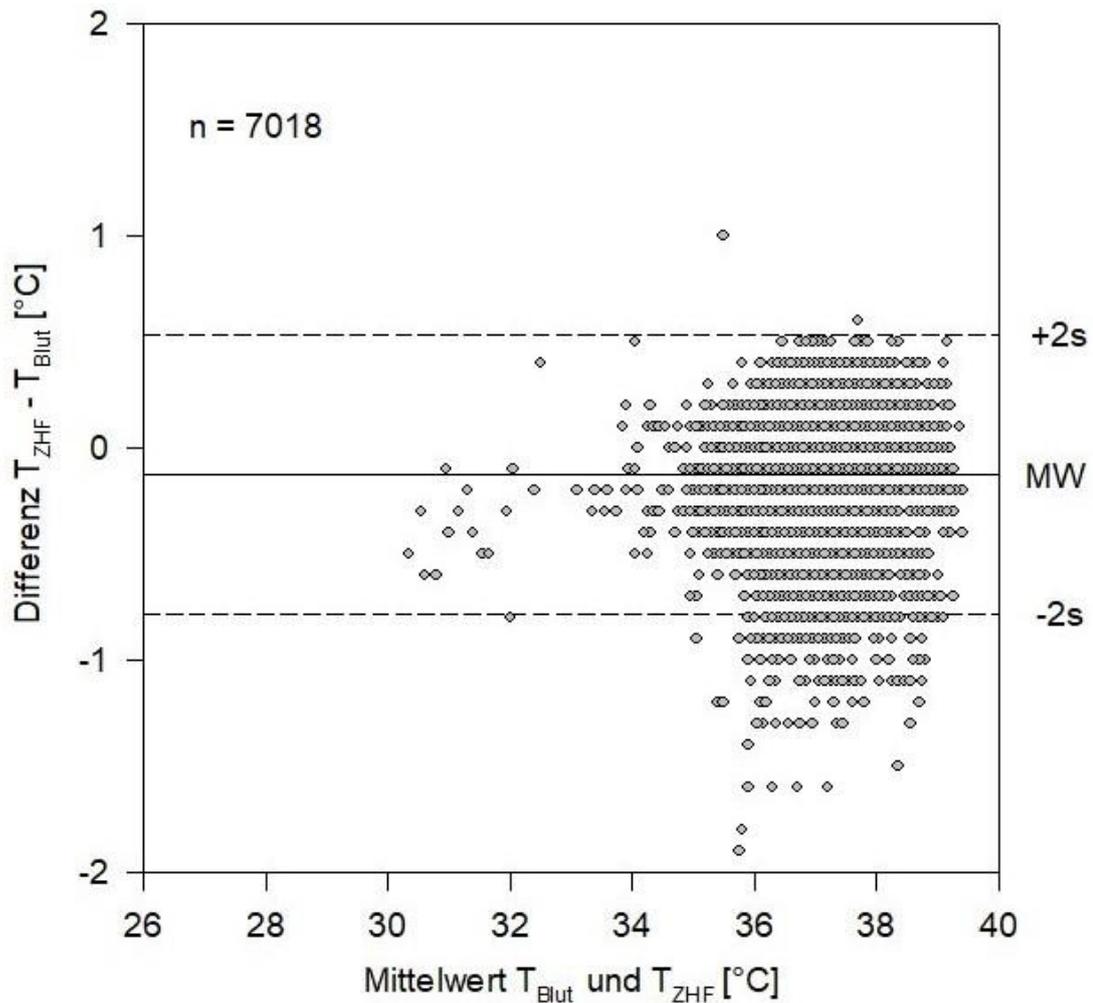


Abbildung 18: Bland und Altman Analyse für T_{ZHF} und T_{Blut} .

3.5 Vergleich von T_{Blase} und T_{Blut} in der Bland und Altman Analyse

Wie der Abbildung 19 zu entnehmen ist, konnten wir in dieser Studie zwischen Blut- und Blasentemperatur eine sehr geringe systematische Abweichung von $0,05\text{ }^{\circ}\text{C}$, mit einer oberen Übereinstimmungsgrenze von $0,64\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einer unteren Übereinstimmungsgrenze von $-0,54\text{ }^{\circ}\text{C}$, ermitteln.

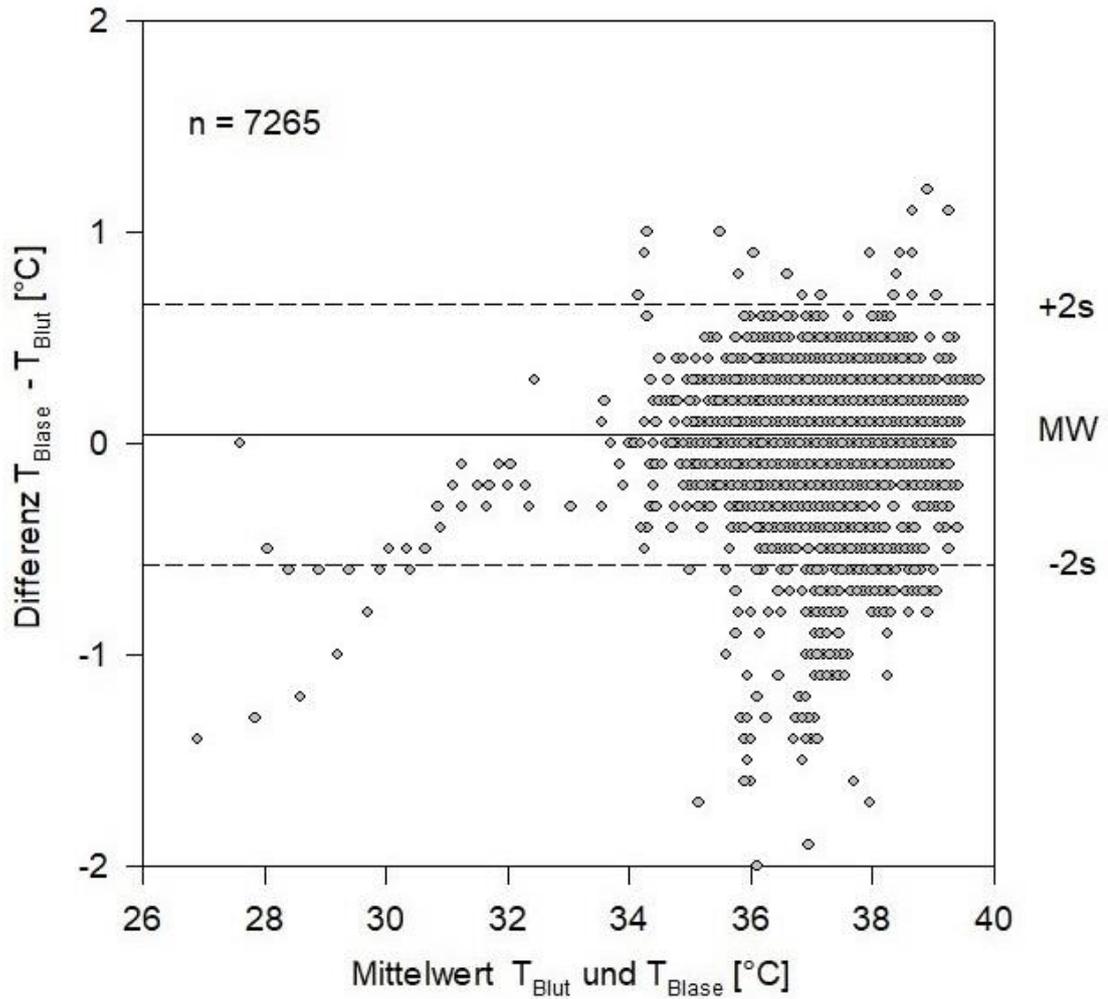


Abbildung 19: Bland und Altman Analyse für T_{Blase} und T_{Blut} .

3.6 Prozentualer Anteil der Messwertdifferenzen zwischen T_{ZHF} und $T_{\text{Blase}} < \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und $< \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ von der Referenztemperatur

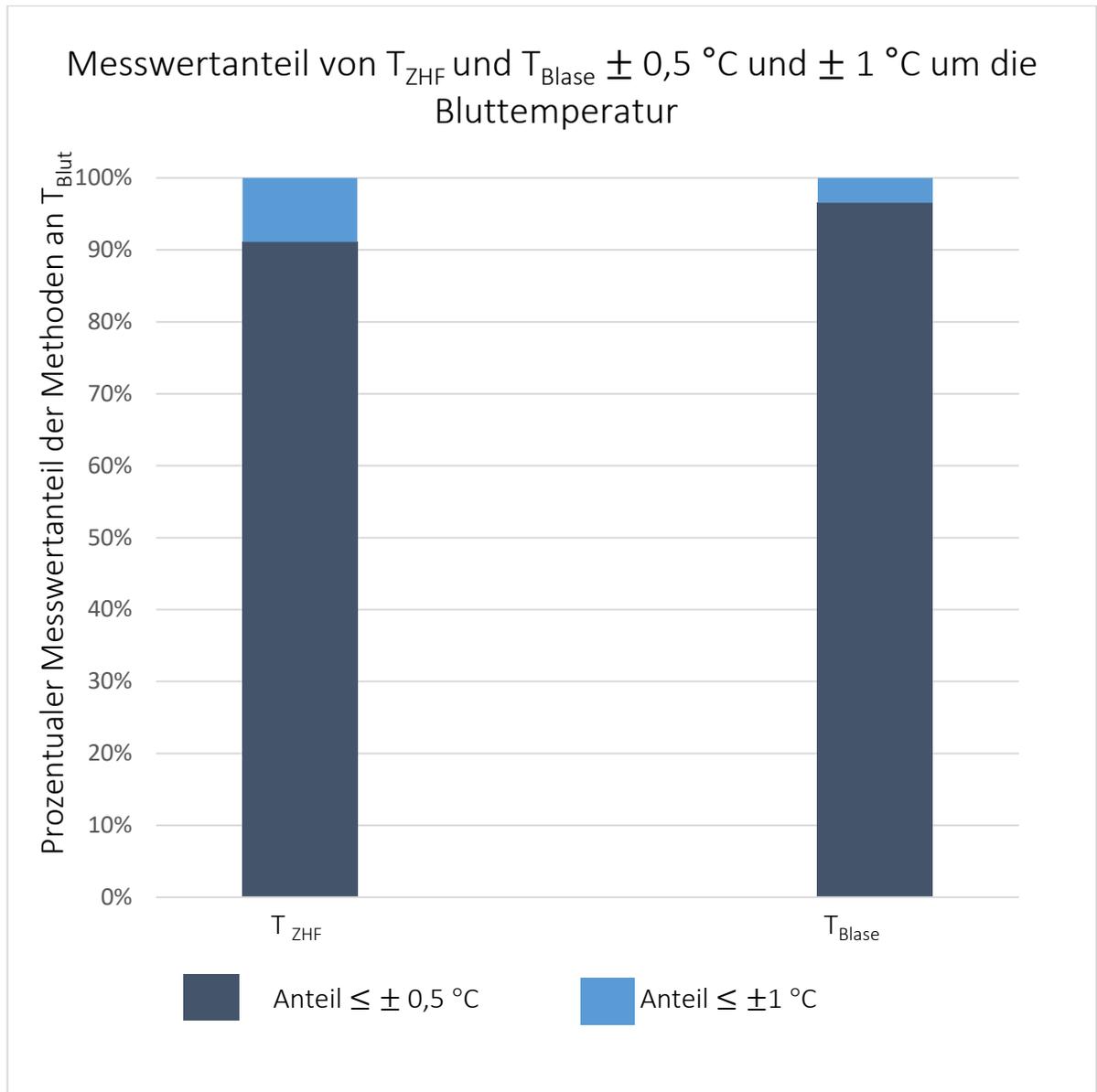


Abbildung 20: Prozentuelle Messwertdifferenz von T_{ZHF} und T_{Blase} .

3.6.1 Anteil der T_{ZHF} bei $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und $< \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ von der Referenztemperatur

Der Anteil der Messwertdifferenzen von $n = 7018$ Messwertepaaren $T_{\text{Blut}}/T_{\text{ZHF}}$ von $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ um die Bluttemperatur war $n = 6385$ (90,98 %) für die durch die Zero-Heat-Flux-Methode erhobenen Werte.

Für den Bereich von $< \pm 1,0 \text{ }^\circ\text{C}$ um die Bluttemperatur lag der Anteil von T_{ZHF} bei $n = 7009$ (99,87 %).

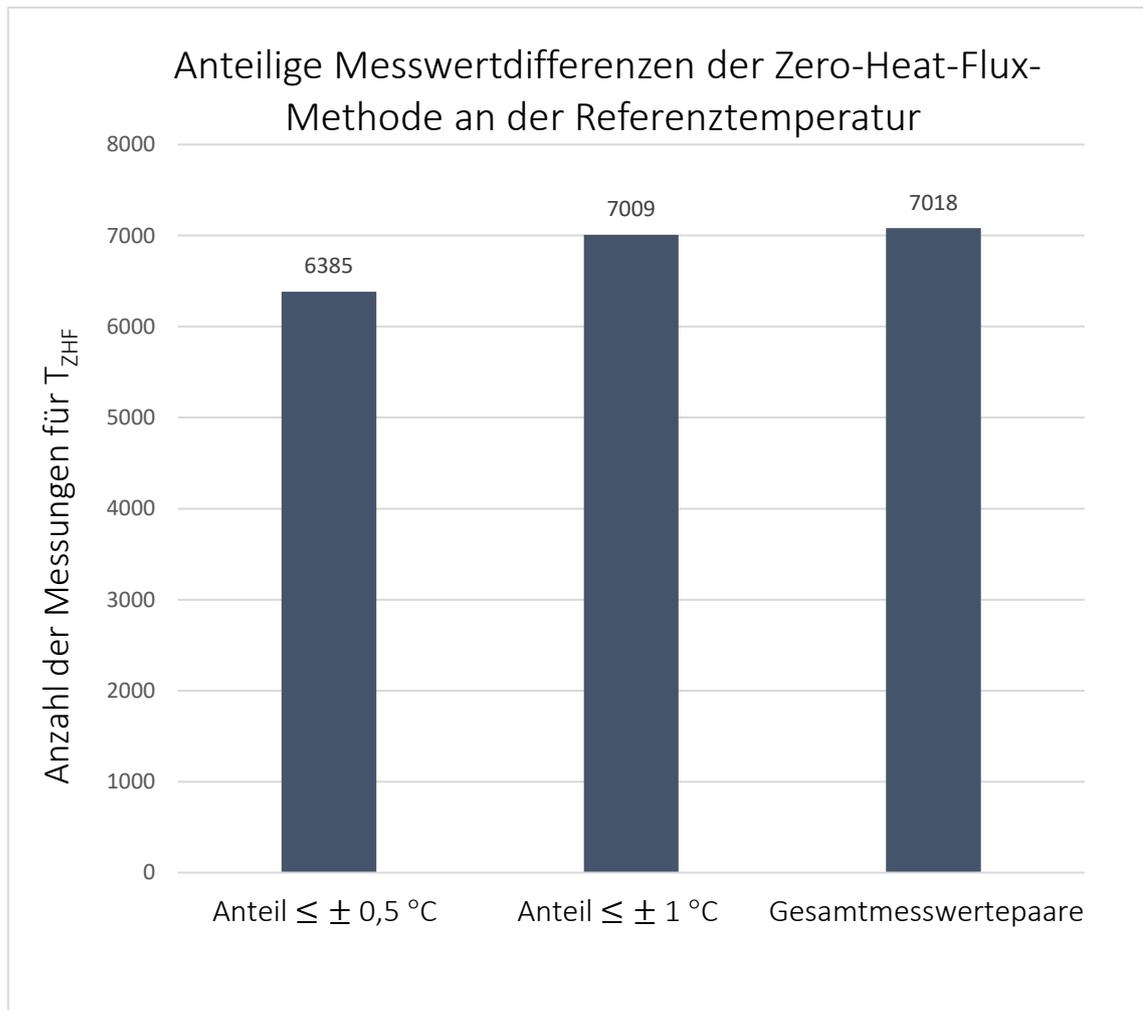


Abbildung 21: Anteilige Messwertdifferenzen der ZHF-Methode an der Referenztemperatur.

3.6.2 Anteil der T_{Blase} bei $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und $< \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ von der Referenztemperatur

Aus $n = 7265$ Messwertepaaren $T_{\text{Blut}}/T_{\text{Blase}}$, lag der Anteil von $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ um die Referenztemperatur bei $n = 6945$ (95,59 %). Für den Bereich von $< \pm 1,0 \text{ }^\circ\text{C}$ um die Bluttemperatur lag der Anteil von T_{Blase} bei $n = 7193$ (99,01 %).

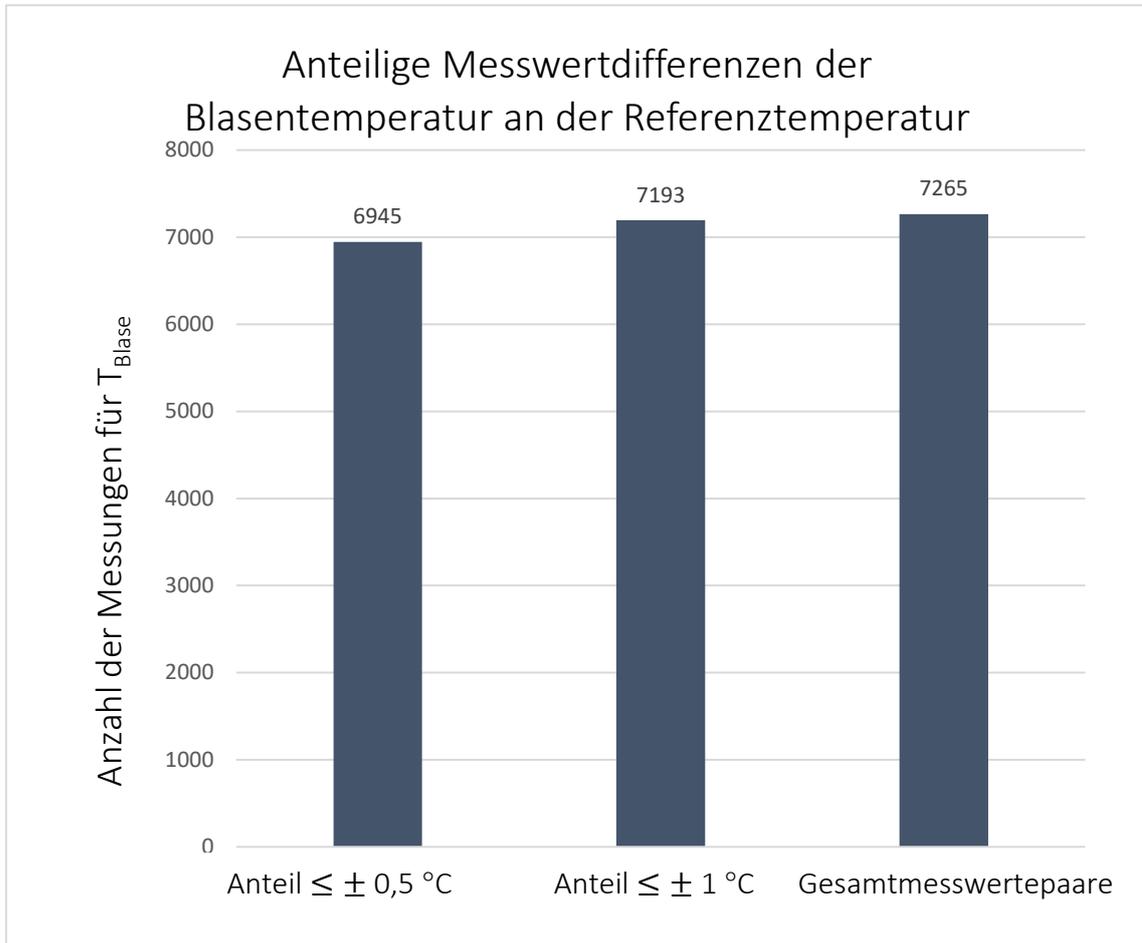


Abbildung 22: Anteilige Messwertdifferenzen von T_{Blase} an T_{Blut} .

3.7 Anteile der Messwerte unter 36,0 °C und über 38,3 °C

In 530 Messungen (6,9 %) lag eine Hypothermie vor ($T_{\text{Blut}} < 36 \text{ °C}$). In 6665 Messungen (87 %) lag die Bluttemperatur im Bereich zwischen 36 °C und 38,2 °C. In 470 Messungen (6,1 %) waren diese $\geq 38,3 \text{ °C}$. In 656 der generierten Daten (9,3 %) zeigte die Zero-Heat-Flux-Methode eine Hypothermie- und in 400 Messungen (5,6 %) eine Körpertemperatur $\geq 38,3 \text{ °C}$ an. Die übrigen 6030 Messwerte (85,1 %) waren im Bereich 36 °C bis 38,2 °C.

486 der Messungen (6,6 %) durch den Blasenkatheeter identifizierten eine $T_{\text{Blase}} < 36 \text{ °C}$. In 6151 Messungen (83,6 %) lag T_{Blase} im Bereich zwischen 36 °C und 38,2 °C, und in 716 Messungen (9,7 %) zeigte die Blasenkatheeter Werte größer oder gleich 38,3 °C.

3.8 Ergebnisse der Gütekriterien diagnostischer Tests

Für unsere Daten errechneten wir die oben genannten Gütekriterien diagnostischer Test in Bezug auf die Detektion von Hypothermie und Fieber durch die zu untersuchenden Messmethoden. Folgende Tabellen geben einen Überblick der Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie respektive Fieber durch die untersuchten Messmethoden.

Tabelle 9: Übersicht Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
T_{ZHF}	88,9 %	96,3 %	62,1 %	99,2 %
T_{Blase}	81 %	98,8 %	83,5 %	98,6 %

PPV positiv prädiktiver Wert, NPV negativ prädiktiver Wert.

Tabelle 10: Übersicht Gütekriterien zur Erkennung von Fieber.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
T_{ZHF}	65,3 %	97,9 %	73,7 %	96,9 %
T_{Blase}	82,9 %	96,5 %	67,5 %	98,5 %

PPV positiv prädiktiver Wert, NPV negativ prädiktiver Wert.

3.8.1 Ergebnisse der Gütekriterien für T_{ZHF}

Von 7018 Messpaaren T_{Blut}/T_{ZHF} konnten folgenden Daten erhoben werden:

Tabelle 11: Messdaten der Zero-Heat-Flux-Methode für Hypothermie.

Anzahl Messdatenpaare T_{Blut} und T_{ZHF}	7018	
Anzahl $T_{Blut} < 36\text{ °C}$	448	positiv
Anzahl T_{ZHF} dabei $\geq 36\text{ °C}$	50	falsch negativ
Anzahl T_{ZHF} dabei $< 36\text{ °C}$	398	richtig positiv
Anzahl $T_{Blut} \geq 36\text{ °C}$	6570	negativ
Anzahl T_{ZHF} dabei $> 36\text{ °C}$	6327	richtig negativ
Anzahl T_{ZHF} dabei $< 36\text{ °C}$	243	falsch positiv

Tabelle 12: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie durch die Zero-Heat-Flux-Methode.

		T_{Blut}		
		$< 36\text{ °C}$	$> 36\text{ °C}$	
T_{ZHF}	$< 36\text{ °C}$	398	243	positiv prädiktiver Wert 63,1 %
	$> 36\text{ °C}$	50	6327	negativ prädiktiver Wert 99,2 %
		Sensitivität 88,8 %	Spezifität 96,3 %	

Für die Detektion von Fieber durch die Zero-Heat-Flux-Methode konnten wir folgende Werte erheben:

Tabelle 13: Messdaten der Zero-Heat-Flux-Methode für Fieber.

Anzahl Messdatenpaare T_{Blut} und T_{ZHF}	7018	
Anzahl $T_{\text{Blut}} \geq 38,3 \text{ °C}$	588	positiv
Anzahl T_{ZHF} dabei $\geq 38,3 \text{ °C}$	384	richtig positiv
Anzahl T_{ZHF} dabei $< 38,3 \text{ °C}$	204	falsch negativ
Anzahl $T_{\text{Blut}} < 38,3 \text{ °C}$	6430	negativ
Anzahl T_{ZHF} dabei $\geq 38,3 \text{ °C}$	137	falsch positiv
Anzahl T_{ZHF} dabei $< 38,3 \text{ °C}$	6293	richtig negativ

Tabelle 14: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Fieber durch die Zero-Heat-Flux-Methode.

		T_{Blut}		
		$> 38,3 \text{ °C}$	$< 38,3 \text{ °C}$	
T_{ZHF}	$< 38,3 \text{ °C}$	384	137	positiv prädiktiver Wert 73,7 %
	$< 38,3 \text{ °C}$	204	6293	negativ prädiktiver Wert 96,9 %
		Sensitivität 65,3 %	Spezifität 97,9 %	

3.8.2 Ergebnisse der Gütekriterien für T_{Blase}

Von den 7265 Messpaaren $T_{\text{Blut}}/T_{\text{Blase}}$ konnten folgende Daten in Bezug auf die Detektion von Hypothermie generiert werden:

Tabelle 15: Messdaten der Blasentemperatur für Hypothermie.

Anzahl Messdatenpaare T_{Blut} und T_{Blase}	7265	
Anzahl $T_{\text{Blut}} < 36\text{ °C}$	501	positiv
Anzahl T_{Blase} dabei $\geq 36\text{ °C}$	95	falsch negativ
Anzahl T_{Blase} dabei $< 36\text{ °C}$	406	richtig positiv
Anzahl $T_{\text{Blut}} \geq 36\text{ °C}$	6764	negativ
Anzahl T_{Blase} dabei $> 36\text{ °C}$	6684	richtig negativ
Anzahl T_{Blase} dabei $< 36\text{ °C}$	80	falsch positiv

Tabelle 16: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Hypothermie durch die Blasentemperatur.

		T_{Blut}		
		$< 36\text{ °C}$	$> 36\text{ °C}$	
T_{Blase}	$< 36\text{ °C}$	406	80	positiv prädiktiver Wert 83,5 %
	$> 36\text{ °C}$	95	6684	negativ prädiktiver Wert 98,6 %
		Sensitivität 81 %	Spezifität 98,8 %	

In Bezug auf die Fieberdetektion der Blasentemperaturmessung erhoben wir folgende Messungen:

Tabelle 17: Messdaten der Blasentemperatur für Fieber.

Anzahl Messdatenpaare T_{Blut} und T_{Blase}	7265	
Anzahl $T_{\text{Blut}} \geq 38,3 \text{ °C}$	582	positiv
Anzahl T_{Blase} dabei $\geq 38,3 \text{ °C}$	483	richtig positiv
Anzahl T_{Blase} dabei $< 38,3 \text{ °C}$	99	falsch negativ
Anzahl $T_{\text{Blut}} < 38,3 \text{ °C}$	6683	negativ
Anzahl T_{Blase} dabei $\geq 38,3 \text{ °C}$	233	falsch positiv
Anzahl T_{Blase} dabei $< 38,3 \text{ °C}$	6450	richtig negativ

Tabelle 18: Ergebnisse der Gütekriterien zur Erkennung von Fieber durch die Blasentemperatur.

		T_{Blut}		
		$> 38,3 \text{ °C}$	$< 38,3 \text{ °C}$	
T_{Blase}	$> 38,3 \text{ °C}$	483	233	positiv prädiktiver Wert 67,5 %
	$< 38,3 \text{ °C}$	99	6450	negativ prädiktiver Wert 98,5 %
		Sensitivität 82,9 %	Spezifität 96,5 %	

3.9 Error-Grid-Analyse der Messmethoden

3.9.1 Error-Grid-Analyse für T_{ZHF}

Durch diese Analyse konnten wir zeigen, dass 6428 aller durch die Zero-Heat-Flux-Methode erhobenen Daten (91,6 %) klinisch keine anderen Konsequenzen nach sich ziehen würden, als wenn nach der Referenztemperatur gehandelt worden wäre. In 425 Messwerten (6,2 %) waren die Messfehler größer als 0,5 °C, aber das Ergebnis würde nicht zu einer anderen klinischen Konsequenz führen. Allein 154 der Messergebnisse (2,2 %) hätten zu einer falschen klinischen Entscheidung geführt.

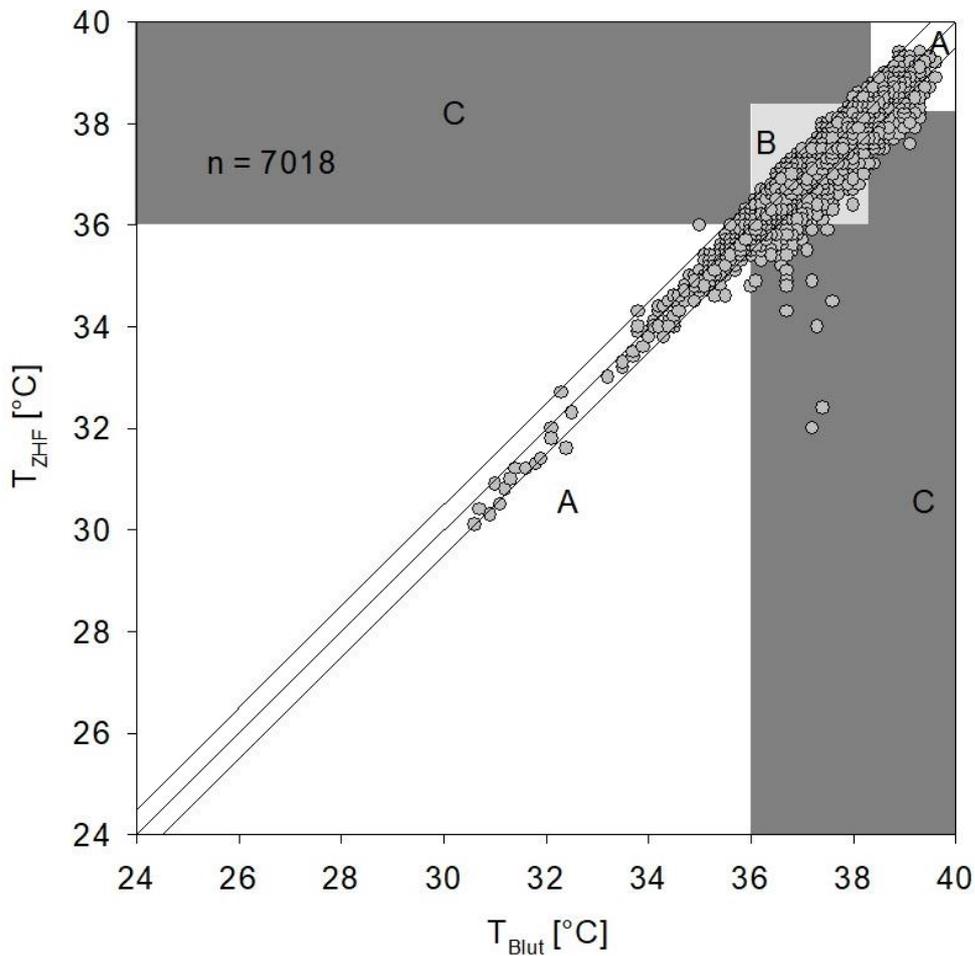


Abbildung 23: Error-Grid-Analyse für T_{ZHF} .

3.9.2 Error-Grid-Analyse für T_{Blase}

In der Error Grid Analyse der T_{Blase} zeigte sich eine gute Übereinstimmung des Verfahrens mit dem Goldstandard. Durch 6996 Messwerte (96,3 %) wären keine unterschiedlichen klinischen Konsequenzen gezogen worden, als wenn nach der Referenztemperatur entschieden worden wäre (Zone A). In 174 Messungen (2,4 %) waren die Messfehler $> \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, ohne dass es zu einer falschen klinischen Konsequenz führen würde (Zone B). In Zone C lagen nur 95 Messwerte (1,3 %), aufgrund welcher die entsprechenden Patienten eine falsche Therapie in Bezug auf die Körpertemperatur erhalten hätten.

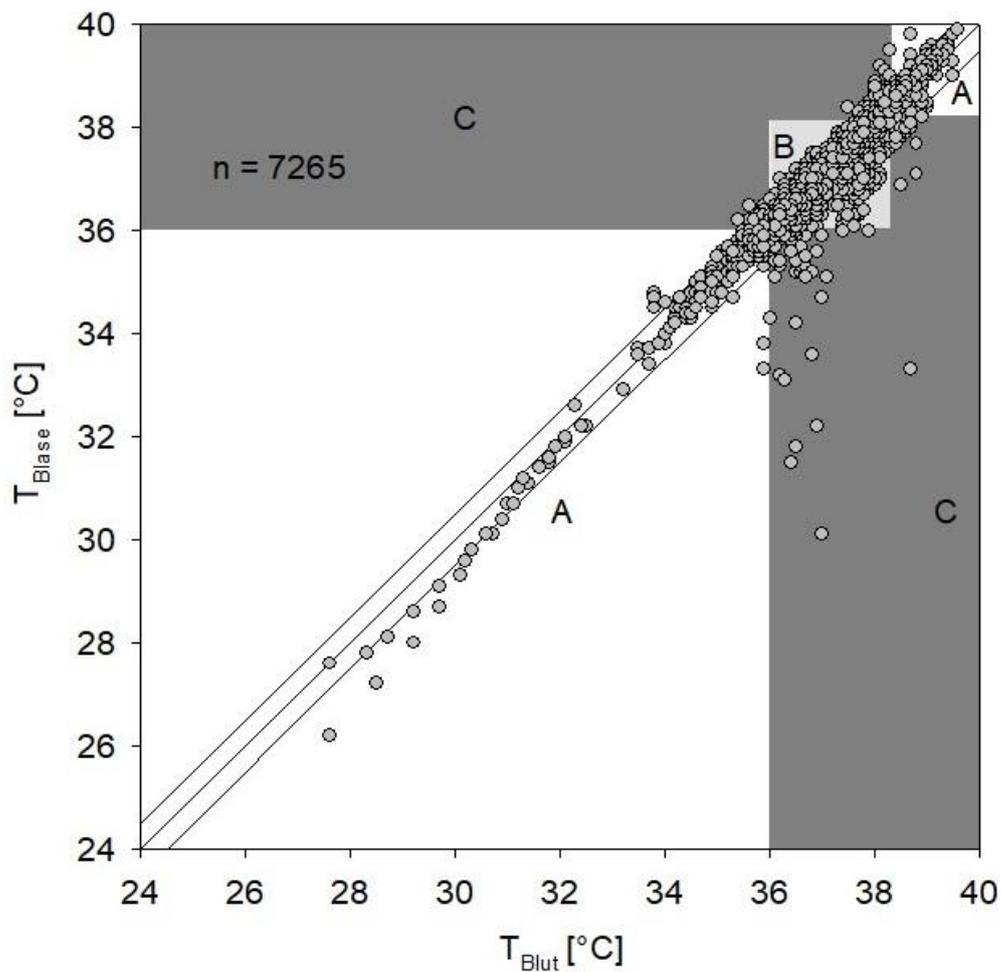


Abbildung 24: Error-Grid-Analyse für T_{Blase} .

4 Diskussion

Jährlich werden in Deutschland 18,7 Millionen (Stand 2015) Patienten stationär behandelt (Fleischmann-Struzek et al. 2019). 735 000 dieser Patienten müssen auf einer Intensivstation behandelt werden. Einer der unabhängigen Faktoren der hohen Morbidität und Mortalität intensivmedizinischer Patienten sind Fieber respektive Hypothermie (Kushimoto et al. 2013; Picetti et al. 2020; Rincon et al. 2014). Nach einer Studie von Launey et al. aus dem Jahre 2011, beträgt die Inzidenz von Fieber bei intensivmedizinischen Patienten 23-70 %. Wohingegen die Inzidenz von Hypothermie bei intensivmedizinischen Patienten durch Clemmer et al. (1992) und Peres Bota et al. (2004) mit 9 % angegeben wird. Diese Daten beziehen sich dabei jedoch auf die Prävalenz von Hypothermie bei Intensivpatienten in Bezug auf das spezifische Krankheitsbild der Sepsis. Aufgrund der nicht-repräsentativen Patientenauswahl dieser Studie ist es daher nicht möglich, aus diesen Daten eine populationsbezogene Inzidenzrate für die Hypothermie generell bei Intensivpatienten machen zu können. In einer weiteren Studie wurde die Inzidenz von Hypothermie bei über 4 900 Patienten nach Trauma untersucht. Bei 58 % dieser Patienten wurde eine Hypothermie bei Aufnahme auf der Intensivstation festgestellt (Alam et al. 2018).

In einer anderen Observationsstudie wurden über 43 000 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen auf Hypothermie untersucht. Dabei wurden 66 % der Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen auf der Intensivstation mit Hypothermie aufgenommen (Karalapillai et al. 2011). In einer weiteren Studie aus dem Jahre von Abelha et al. (2005), wurde eine Inzidenz von Hypothermie auf der Intensivstation mit 58 % beschrieben. Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch Karalapillai et al. (2013) mit einer Inzidenzrate von 46 % in einem Studienkollektiv von über 50 000 Patienten. Bei den beiden letztgenannten Studien handelte es sich um postoperative Patienten nach elektiven- und Notfalleingriffen, wobei herzchirurgische Eingriffe hierbei nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt sind die entstehenden Kosten der Komplikationen von Fieber und Hypothermie für das Gesundheitssystem enorm (Marik 2000). Die aus einer gestörten Körpertemperatur resultierenden Nebeneffekte wie die Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (Frank et al. 1997), Blutungsneigung (Rohrer und Natale 1992; Schmied et al. 1996), Wundheilungsstörungen (Kurz et al. 1996), erhöhte Transfusionsnotwendigkeit (Rajagopalan et al. 2008; Schmied et al. 1996), eine veränderte Pharmakokinetik (Heier et al. 1991; Heier et al. 2002; Leslie et al. 1995) und eine dadurch bedingte längere Krankenhausverweildauer führen zu hohen Kosten im Gesundheitssystem. Die beste Möglichkeit die Folgen von Fieber und Hypothermie bei Intensivpatienten zu minimieren, ist das kontinuierliche Monitoring der

Körperkerntemperatur. In Ermangelung adäquater nichtinvasiver Messmethoden, erfolgt dieses bislang vorrangig über einen Blasendauerkatheter mit integrierter Temperatursonde oder über die Bluttemperatur mittels PiCCO®-Katheter. Beide invasive Verfahren gehen mit potenziell schwerwiegenden Komplikationen einher und bedürfen daher einer kritischen Indikationsstellung. Ein Großteil der Patienten auf der Intensivstation erhält einen Blasenkatheeter, in erster Reihe zwecks Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes. Bei einer deutlich geringeren Anzahl an Intensivpatienten hingegen besteht die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring über einen PiCCO®-Katheter. Für die restlichen Patienten ohne Notwendigkeit eines PiCCO®-Katheters oder eines Blasenkatheeters ergeben sich wenige Alternativen der kontinuierlichen Erhebung der Körperkerntemperatur. Ziel dieser Studie war es daher die Zero-Heat-Flux-Methode im klinischen Alltag zu evaluieren und zu einem „Goldstandard“ der Körperkerntemperaturmessung zu vergleichen. Um dieses Ziel zu erreichen, untersuchten wir 50 Patienten im Zeitraum von Oktober 2018 bis April 2019, die auf der anästhesiologischen und allgemeinchirurgischen Intensivstation der Uniklinik Göttingen behandelt wurden. Zum Vergleich erhoben wir parallel Temperaturwerte durch drei verschiedene Messverfahren: die Bluttemperatur (T_{Blut}) über den PiCCO®- oder Pulmonalarterienkatheter, die Blasen­temperatur (T_{Blase}) über den Blasendauerkatheter und die Temperatur durch die Zero-Heat-Flux-Methode (T_{ZHF}). Dabei konnten wir insgesamt 22109 Datentriplets erheben. Zur Einordnung und Qualitätsbestimmung der Zero-Heat-Flux-Methode verglichen wir unsere Daten mit anderen Studienergebnissen, welche im Folgenden diskutiert werden sollen. In der Internationalen Literatur gilt als Maß der Genauigkeit einer Messmethode eine Abweichung des systematischen Messfehlers und der zweifachen Standardabweichung von $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ als ideal für den klinischen Gebrauch (Sessler 2008). In einer Vielzahl der Studien, welche verschiedene Temperaturmessverfahren miteinander verglichen, konnte dieses Kriterium jedoch nicht eingehalten werden (Eshraghi et al. 2014; Langham et al. 2009; West et al. 2020). Die Autoren der jeweiligen Studien kamen dennoch zum Ergebnis, dass das zu untersuchende Verfahren dennoch für den klinischen Gebrauch akzeptabel ist. Daher haben wir im Rahmen der Untersuchung dieses Kriterium bewusst nicht berücksichtigt. Andere Studien, die die Zero-Heat-Flux-Methode bei kritisch kranken untersuchten (Hart et al. 2020; Johnston et al. 2020; Schell-Chaple et al. 2018), verglichen dieses nicht mit dem Goldstandard der Temperaturmessung und können daher nur bedingt mit unseren Daten verglichen werden. Bei den wenigen Studien, welche die Zero-Heat-Flux-Methode mit dem Goldstandard Bluttemperatur verglichen, kann es aufgrund der geringen Anzahl an Studienpatienten und daraus folgend auch

geringen Anzahl an Messdaten, zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein (Dahyot-Fizelier et al. 2017).

4.1 Diskussion der Ergebnisse von T_{ZHF} im Vergleich zu T_{Blut}

Obwohl die Zero-Heat-Flux-Technologie vor annähernd einem halben Jahrhundert entwickelt wurde, existieren bislang wenige Studien, in denen diese Messmethode zur Temperaturerhebung bei Intensivpatienten mit dem Goldstandard verglichen wurde. 2014 führten Eshraghi et al. eine solche Untersuchung bei herzchirurgischen Patienten durch. Hierbei wurde intraoperativ die erhobene Bluttemperatur mit der Zero-Heat-Flux-Methode außerhalb der Phase der Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine verglichen. Für die intraoperative Phase wurde ein systematischer Messfehler von $-0,08$ °C und Übereinstimmungsgrenzen von $\pm 0,88$ °C angegeben. Die Autoren führten die Messungen für weitere vier Stunden postoperativ, also auf der Intensivstation durch. Für die postoperative Phase wurde der systematische Messfehler mit $-0,3$ °C und die Limits of agreement mit $\pm 0,75$ °C angegeben. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2017, stellen die Autoren ein Bias und Limits of agreement von $0,00$ °C $\pm 0,36$ °C für die Zero-Heat-Flux-Methode im Vergleich zur Bluttemperatur fest. Jedoch sind diese Daten aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten ($n = 7$) kritisch zu betrachten (Dahyot-Fizelier et al. 2017). Boisson et al. verglichen 2018 die Zero-Heat-Flux-Methode mit der Ösophagustemperatur bei großen allgemein chirurgischen Eingriffen. Bei 22 dieser Patienten bestand die Indikation zur Anlage eines PiCCO®-Katheters, sodass bei diesen Patienten zusätzlich die Bluttemperatur erhoben werden konnte. Bei 15 Patienten aus dem Gesamtkollektiv kam es konsekutiv zu raschen Temperaturänderungen im Rahmen einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC). Für die Phasen der langsamen Temperaturänderungen (< 1 °C Temperaturänderung in 30 Minuten), geben die Autoren für die Zero-Heat-Flux-Methode im Vergleich zur Bluttemperatur einen systematischen Messfehler von $-0,1$ °C und Übereinstimmungsgrenzen von $\pm 0,4$ °C an. Für die Phasen der schnellen Temperaturänderungen (≥ 1 °C Temperaturänderung in 30 Minuten) wurde der systematische Messfehler mit $0,5$ °C und die Übereinstimmungsgrenzen von $\pm 1,7$ °C angegeben. Folglich bemerkten die Autoren, dass die Zero-Heat-Flux-Methode für den Gebrauch bei langsamen Veränderungen der Körpertemperatur eine gute Präzision aufweist, für schnelle Temperaturänderungen jedoch keine ausreichende Genauigkeit aufweist. Im Vergleich zwischen SpotOn™ und Bluttemperatur konnten wir in unserer Studie eine systematische Abweichung von $-0,12$ °C bei einer oberen Übereinstimmungsgrenze von $0,51$ °C und einer unteren Übereinstimmungsgrenze von $-0,76$ °C beobachten. Diese Ergebnisse sind mit der

Studie von Eshraghi et al. (2014) vergleichbar, in der eine systematische Abweichung mit einer Messunsicherheit von $-0,3\text{ °C} \pm 0,75\text{ °C}$ bestand. Die Ergebnisse der Bland und Altman Analyse unserer T_{ZHF} waren schlechter als die von Boisson et al. (2018) mit einem Bias von $0,1\text{ °C}$ und Grenzen der Übereinstimmung von $\pm 0,4\text{ °C}$ und die von Dahyot-Fizelier et al. (2017) mit einem Bias und Limits of agreement von $0,00\text{ °C} \pm 0,36\text{ °C}$.

Eine andere Betrachtungsmöglichkeit in Bezug auf die Genauigkeit einer Messmethode, ist die Bestimmung der Anzahl der Messdifferenzen eines bestimmten Bereiches um den Referenzwert. Der Anteil der durch die Zero-Heat-Flux-Methode erhobenen Daten im Bereich von $\pm 0,5\text{ °C}$ um die Bluttemperatur lag in unseren Ergebnissen bei 91 %. Die Ergebnisse von Eshraghi et al. (2014) zeigten einen Differenzanteil von $\leq 0,5\text{ °C}$ um die Referenztemperatur von 84 %, in der Studie von Dahyot-Fizelier et al. (2017) lag dieser Anteil bei 99,8 %. Bisher wurde die Error-Grid-Analyse nicht zur Evaluation von Temperaturmessverfahren verwendet, daher ist ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien nicht möglich. In der Error-Grid-Analyse unserer Daten zeigte sich, dass es bei 91,6 % der durch SpotOn™ erhobenen Daten zur richtigen- und nur bei 2,2 % der Messwerte zu einer falschen klinischen Entscheidung kommen würde. Diese Tatsache scheint im klinischen Alltag adäquat genug zu sein, zumal Veränderungen der Körperkerntemperatur in der Regel keine sofortige Therapieänderung nach sich ziehen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse von T_{Blase} im Vergleich zu T_{Blut}

Nonose et al. (2012) verglichen bei 73 Intensivpatienten verschiedene Temperaturmessverfahren. Bei neun dieser Patienten wurde die Bluttemperatur mit der Blasentemperatur verglichen. Die Autoren konnten ein Bias und Limits of agreement von $0,02\text{ °C} \pm 0,21\text{ °C}$ feststellen. Vergleichbare Daten mit einem systematischen Messfehler und einer Messunsicherheit von $0,00\text{ °C} \pm 0,2\text{ °C}$ konnten auch Erickson et al. (1994) erheben. Shin et al. untersuchten 2013 die Genauigkeit der Blasentemperatur im Vergleich zur Bluttemperatur bei 21 Patienten, bei denen eine therapeutische Hypothermie nach präklinischem Kreislaufstillstand durchgeführt wurde. Hierbei unterschieden die Autoren drei Phasen: die Induktionsphase, die Erhaltungsphase und die Wiederaufwärmungsphase. In der Induktionsphase konnten ein systematischer Fehler und eine Messunsicherheit von $-0,24\text{ °C} \pm 1,3\text{ °C}$ beobachtet werden. In der Erhaltungs- bzw. Wiederaufwärmungsphase lagen diese bei $0,06\text{ °C} \pm 0,79\text{ °C}$ respektive $0,08\text{ °C} \pm 0,86\text{ °C}$. Lefrant et al. (2003) konnten bei 22 Patienten die Bluttemperatur mit der Blasentemperatur vergleichen und über ein Bias von $-0,21\text{ °C}$ und Übereinstimmungsgrenzen von $\pm 0,2\text{ °C}$ berichten. Unsere Ergebnisse der Bland Altman Analyse der T_{Blase} waren vergleichbar mit denen von Nierman (1991), der ein Bias von -

0,04 °C erheben konnte und denen von Moran et al. (2007) mit einem Bias von 0,05 °C, sowie eine obere Übereinstimmungsgrenze von 0,59 °C und einer unteren Übereinstimmungsgrenze von - 0,69 °C. Allgemein betrachtet, ist die hohe Genauigkeit von T_{Blase} bei kritisch kranken Patienten mit einer Oligurie Inzidenz von bis zu 52 % (Macedo et al. 2011), überraschend. Die intraoperative Genauigkeit der T_{Blase} bei Patienten mit Oligurie wird in der Literatur deutlich geringer eingestuft (Sato et al. 2008). Die Annahme der Übertragbarkeit der Daten auf Intensivpatienten wird durch die Studien von Christensen et al. (1993) und Fallis (2002), sowie der Leitlinie von O'Grady (2008) nicht bestätigt. Diese Beobachtung konnten wir im Rahmen dieser Studie ebenfalls nicht machen. Bei kritisch kranken Patienten, die eine Oligurie aufweisen, scheint die Messgenauigkeit der Blasen­temperatur nicht beeinträchtigt zu sein. Daher kann man zusammenfassend feststellen, dass eine gute Übereinstimmung zwischen Bluttemperatur und Blasen­temperaturmessung besteht.

4.3 Literaturdiskussion zur Körpertemperaturmessung mittels anderer nichtinvasiver Verfahren bei kritisch kranken Patienten

Andere wenig invasive Methoden, welche häufig Anwendung im klinischen Alltag finden, sind unter anderem die axillare Hauttemperaturmessung, die orale Temperaturmessung, die Hauttemperaturmessung auf der Stirn mittels Flüssigkristallthermometer, sowie das kontaktlose infrarot Tympanon- und Temporalarterienthermometer. Ein gemeinsames Charakteristikum dieser Methoden ist neben der geringen Invasivität auch die nicht-kontinuierliche Natur der Datenerhebung. Moran et al. (2007) verglichen die kontaktlose Tympanonmessmethode, sowie die axilläre Temperaturmessung mit der Bluttemperatur bei 110 kritisch kranken Patienten. Für die Tympanonmessmethode konnten die Autoren ein Bias von 0,36 °C und Limits of agreement von - 0,56 °C bis 1,28 °C erheben. Die Analyse der Daten der axillären Messmethode waren ein wenig besser mit einem Bias von 0,3 °C und einer unteren Übereinstimmungsgrenze von - 0,42 °C und einer oberen Übereinstimmungsgrenze von 1,01 °C. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Lawson et al. (2007) im selben Jahr erheben, die verschiedene nichtinvasive Messmethoden der Körpertemperaturmessung bei 60 Intensivpatienten untersuchten. Für die Tympanonmessmethode ergab sich ein Bias von - 0,36 °C und Limits of agreement von - 1,46 °C bis 0,74 °C. Bei der axillären Messmethode konnten die Autoren ein Bias von 0,23 °C und Limits of agreement von - 0,64 °C bis 1,12 °C feststellen. Lawson untersuchte zusätzlich die orale Temperaturmessung, sowie die Temporalarterienmessmethode. Für die orale Temperaturmessung konnte ein Bias von

0,09 °C mit einer unteren Übereinstimmungsgrenze von - 0,75 °C und einer oberen Übereinstimmungsgrenze von 0,93 °C bestimmt werden. Die Messung der Temporalarterientemperatur ergab ein Bias von - 0,02 °C und eine untere Übereinstimmungsgrenze von - 0,92 °C und einer oberen Übereinstimmungsgrenze von 0,88 °C. Zusätzlich war der Anteil der absoluten Messdifferenzen der jeweiligen Methode zur Bluttemperatur, die größer als 0,5 °C betrug bei der oralen Messmethode bei 19 %, für die Temporalarterienmessmethode lag diese bei 20 %, bei der axillären Messmethode bei 27 % und bei der infrarot Tympanonmessmethode bei 49 %. Aus diesen Daten geht die Annahme hervor, dass ein Großteil der nicht-invasiven Messmethoden einerseits aufgrund der geringen Genauigkeit und andererseits aufgrund der nicht-kontinuierlichen Messung ungeeignet zur Bestimmung der Körpertemperatur bei Intensivpatienten sind.

4.4 Diskussion Vergleich der Messverfahren

Bei allen drei Messmethoden besteht die Möglichkeit der kontinuierlichen Ableitung und Aufzeichnung der Messwerte. Eine unkomplizierte Eingliederung der zur Messung benötigten Materialien in der Gesamtheit intensivmedizinischer Überwachungseinheiten ist mit einer hohen Praktikabilität und einem geringen Zeitverlust verbunden. In ökonomischen und umweltverträglichen Aspekten sind Messverfahren mit geringem Aufwand der Wiederverwendung von Vorteil. In diesen Gesichtspunkten unterschieden sich die Messverfahren nicht wesentlich voneinander. Der zeitliche Aufwand der Anlage der jeweiligen Temperaturnessverfahren unterscheidet sich jedoch erheblich. Dieser liegt beim SpotOn™ bei unter einer Minute, bei der Anlage eines PiCCO®- oder Pulmonalarterienkatheter bei 40 Minuten (Weiss et al. 2018). Zur Dauer der Anlage eines Blasenkatheters gibt es in der Literatur keine Angaben, aber ein zeitlicher Aufwand von ca. 20 Minuten scheint realistisch.

4.4.1 Diskussion Vor- und Nachteile der Zero-Heat-Flux-Methode

Das Stand-alone-Gerät SpotOn™ überträgt die erhobenen Messwerte direkt auf den Patientenmonitor, wo sie gespeichert werden. Da eine eigene Stromversorgung für das SpotOn™ notwendig ist und nicht durch das Datenübertragungskabel ermöglicht wird, kommt es bei einem Kontaktverlust zum Monitor, zum Beispiel im Rahmen einer Transportfahrt in den Operationssaal, zum unwiederbringlichen Datenverlust. Das SpotOn™-Gerät speichert die Daten jedoch auch intern über einen Zeitraum von zwei Stunden in fünfminütigen Intervallen. Hierbei ist die Verbindung dieses Gerätes zum Patientenmonitor keine Voraussetzung der Temperaturmessung. Jedoch ist das

Auslesen der im SpotOn™ gespeicherten Daten dem Laien nicht möglich, daher ist eine bestehende Verbindung zum Patientenmonitor essenziell zur Datenaufzeichnung. Die Zero-Heat-Flux-Methode benötigt eine Zeit von circa drei Minuten zur Bildung eines Wärmetunnels. Dieses ist im klinischen Alltag, zumindest im intensivmedizinischen Kontext nicht relevant. In der präklinischen und sonstigen Versorgung, bei denen der Zeitfaktor eine größere Rolle spielt, ist dieses sicherlich ein Nachteil. Das Herzstück des Systems, der Messsensor ist ein Einmalprodukt und mit ca. 8 €/ Stück teuer. Nach Angaben des Herstellers, sind diese nur für Messungen von jeweils 24 Stunden pro Sensor konzipiert. Bei gelegentlich auftretenden fehlerhaften Sensoren in einer Verbrauchsfertigen Packung von 50 Messsensoren, kommt es dadurch zu einem hohen Kostenaufwand. Im direkten Vergleich ist die Verwendung eines mit einem Messsensor bestückten Katheters, sei es Gefäß- oder Blasendauerkatheter, mit einem zwei- bis dreistelligem Betrag pro Katheter, wesentlich kostenintensiver. Diese können jedoch deutlich länger als 24 Stunden belassen werden. Bei zwei Studienpatienten, die eine akzidentelle Hypothermie erlitten und nachweislich eine Bluttemperatur von unter 27 °C aufwiesen, kam es bei der Zero-Heat-Flux-Methode erst bei einer Bluttemperatur von über 30 °C zum Beginn der Datenerhebung. Der Hersteller gibt eine Genauigkeit von $\pm 0,2$ °C im Bereich 25 °C bis 43 °C an. Bei Werten unter 30 °C zeigt das Gerät an, die Bildung des Wärmetunnels sei noch nicht abgeschlossen und somit nicht einsatzbereit. Dieses Phänomen kann dadurch umgangen werden, indem bei diesen niedrigen Temperaturen ein Schalter auf der Rückseite des SpotOn™-Gerätes für mehrere Sekunden gedrückt wird. Dies könnte möglicherweise der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse bei den verschiedenen Untersuchungen sein. In einer Studie am Model zeigte konnte gezeigt werden, dass SpotOn™ sehr gute Übereinstimmungen mit der wahren Temperatur im Temperaturbereich > 28 °C liefert (Brandes et al. 2015). In der Studie von Mäkinen et al. (2016) hingegen, wurde eine untere Messschwelle für das SpotOn™-System von 32 °C angegeben. Als weitere Einschränkung für diese Messmethode, ist in der Anwendung bei Kopfverletzungen welche die Gesamtheit der Stirnoberfläche betrifft, zu sehen. Im Rahmen dieser Studie schlossen wir vier Patienten ein, bei denen durch verschiedene Ursachen eine Hemikraniektomie durchgeführt werden musste. Sofern das Anbringen des Messensors auf der operierten Seite erfolgen muss und nicht anders möglich ist, sollte das Anbringen des Klebesensors in diesem Fall sehr vorsichtig erfolgen. Die einfache Anwendung stellt den größten Vorteil des SpotOn™-Systems dar. Aufgrund der nicht-Invasivität kann es beim wachen Probanden ohne Einschränkung des Patientenkomforts eingesetzt werden. Nach Autorenmeinung stellt die Zero-Heat-Flux-Methode das Verfahren der Wahl, bei wachen intensivmedizinischen Patienten mit fehlender

Indikation zum invasiven hämodynamischen Monitoring oder der Anlage eines Blasenkatheters, dar. Das Risiko von schwerwiegenden Verletzungen von Organen, Gefäßen oder Schleimhäuten ist bei der Zero-Heat-Flux-Methode nicht vorhanden. Eine lokale Reizung der Haut aufgrund von Unverträglichkeiten gegenüber dem Klebstoff auf dem Sensor ist denkbar, in der Literatur aber als sehr selten beschrieben. Unerwünschte Nebenwirkungen konnte durch die hier aufgeführte Studie bei keinem der 51 untersuchten Patienten beobachtet werden.

4.4.2 Diskussion Vor- und Nachteile invasiver Messmethoden der Körperkerntemperatur

Bei den invasiven Temperaturmessmethoden ist es prinzipiell nicht möglich, eine Messung zu erheben ohne dass diese Daten im Patientenmonitor oder zumindest im Datenübertragungsmodul übernommen werden. Dieser Prozess ist dadurch bedingt, dass die Datenübertragung vom Messsensor an der Katheterspitze zur digitalen Anzeige am Patientenmonitor nur bei vorhandenem Datenübertragungskabel möglich ist. Somit ist automatisch gewährleistet, dass wenn Messdaten erhoben werden, diese auch gespeichert werden. Dieser Umstand erweist sich im intensivmedizinischen Kontext als Vorteil, da die Daten auf dem Patientenmodul gespeichert werden und wieder verfügbar sind, sobald das Datenübertragungsmodul mit dem Patientenmonitor kontakt hat. Im Alltag kann der Verlauf der Temperatur des Patienten auf dem Patientenmonitor auf der Intensivstation dargestellt werden, auch wenn sich der Patient im entsprechenden Zeitraum nicht auf dieser Intensivstation befand. So ist es möglich zu eruieren, ob sich zum Beispiel eine Hypothermie erst nach der Aufnahme auf der Intensivstation oder bereits im Operationsaal entwickelt hat. Die gespeicherten Daten gehen jedoch verloren, sobald der Patientenmonitor und/oder das Datenübertragungsmodul ausgeschaltet werden. Die Anlage eines PiCCO[®]- oder Blasendauerkatheters, und damit die Zeit bis zur Funktionstüchtigkeit dieser beiden Verfahren kann im zweistelligen Minutenbereich liegen. Diese Zeit kann durch eintretende Komplikationen wesentlich verlängert sein. Bei diesen etablierten Verfahren treten gelegentlich Komplikationen auf, die jedoch aufgrund der Erfahrung mit diesen Kathetern bereits antizipiert werden können. Als bekannte mögliche Komplikationen treten bei der Anlage des PiCCO[®]-Katheters gelegentlich Gefäßverletzungen mit Hämatombildung oder Fehllage des Katheters auf. Ferner besteht die Möglichkeit des Herbeiführens eines retroperitonealen Hämatoms oder eines Aneurysma spuriums (Scheer et al. 2002). Die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters birgt zusätzlich die Gefahr von Organperforation mit schwerwiegenden Konsequenzen (Lopes et al. 2004; Weinberg et al. 2018). Nach der

korrekten Anlage ist eine adäquate Erhebung der Körpertemperatur fast sofort möglich. Die Materialkosten, für die in dieser Studie beschriebenen invasiven Messverfahren, betragen zwischen 20 € und 180 € für ein einfaches System, bieten jedoch die Möglichkeit für eine kontinuierliche Messung über mehrere Tage. Die Datenübertragungskabel können problemlos wiederverwendet werden. Komplikationen bei der Anlage eines Blasendauerkatheters sind seltener. In einem Fall konnte bei der Anlage eines Blasenkateters bei einem männlichen Studienpatienten eine Fehllage mit Blutungskomplikation beobachtet werden. Eine Intervention durch die Kollegen der Abteilung für Urologie und die Anlage eines Spülblasenkatheters waren notwendig. Dieser Umstand verhinderte den Einschluss des Patienten in diese Studie.

4.5 Diskussion der Studienlimitationen

Als Schwachstelle im Studiendesign zeigte sich, dass in dem Zeitraum der Datenerfassung (Oktober 2018 bis April 2019) Patienten mit schwerer Hypothermie als potentiell Patientenkollektiv hätten antizipiert werden können. Für das SpotOn™ wurden jedoch bei vorherigen Untersuchungen eine Messunsicherheit bei Temperaturen unter 32 °C (Mäkinen et al. 2016) respektive unter 28 °C (Brandes et al. 2015) postuliert. Erwartungsgemäß ist dieses Messverfahren zur Erhebung der adäquaten Körperkerntemperatur bei schwerer Hypothermie ungeeignet. Dies traf für zwei Patienten in dieser Studie zu. In Bezug auf die Evaluation der Zero-Heat-Flux-Methode bei schnellen, von außen herbeigeführten Temperaturänderungen, stellen Patienten mit Targeted-Temperature-Management ein interessantes Patientenkollektiv dar. Für die vorliegende Arbeit konnten wir in dem Studienzeitraum keine Patienten mit dieser Therapie generieren, daher fand diese Patientengruppe keine Berücksichtigung in unserer Untersuchung. Das Verhalten des SpotOn™ konnte somit bei großen Temperaturschwankungen in einem kurzen Zeitraum hier nicht näher untersucht werden. Es existieren jedoch Studien zu dieser Fragestellung bei kardiochirurgischen Patienten während der Herz-Lungen-Maschine, bei denen es erwartungsgemäß zu schnellen Temperaturschwankungen kommt (Eshraghi et al. 2014). Bei kritisch kranken Patienten jedoch existiert nur eine ähnliche Studie zum Vergleich der Zero-Heat-Flux-Methode mit der ösophagealen Messmethode im Rahmen des Targeted-Temperature-Managements (Zeiner et al. 2010), daher sind weiterführende Studien wünschenswert. Wie bereits erwähnt, war es nicht möglich, eine vollständige Erhebung und Aufzeichnung aller drei Messverfahren parallel einzuhalten. Dieses ist dadurch bedingt, dass sich die Patienten während der Erhebung der Messdaten im Rahmen der Studie nicht durchgehend auf der Intensivstation befanden. Dabei kam es zu einem

beträchtlichen Datenverlust, sodass diese Daten nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten. Zwar verdeutlicht die heterogene Patientenauswahl unserer Studie den klinischen Alltag in der Intensivmedizin, bringt aber eine weitere Limitation mit sich. Durch die Schwere der Erkrankung und die unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wird Einfluss auf die Körpertemperatur genommen. Die daraus resultierenden Konsequenzen wie zum Beispiel die Sedierung oder die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens bedingt ebenfalls eine Störung der Konstanthaltung der Körpertemperatur. Als mögliche Limitation der vorliegenden Arbeit ist möglicherweise die fehlende Angabe von Subgruppen zu sehen. Inwiefern es Unterschiede in den Subgruppen in Bezug auf Störfaktoren der Messungen durch die entsprechenden Verfahren gibt, ist nicht bekannt. Wir konnten verschiedene Patienten in unterschiedlichen Stadien und Arten der Behandlung (z.B. CVVHD, ECMO) untersuchen. Bei 17 der untersuchten Patienten (34 %), wurde im Laufe des Intensivaufenthaltes ein Nierenersatzverfahren durchgeführt. Bei zwei weiteren Patienten (4 %) war eine Therapie mit einer Extrakorporalen Membranoxygenierung notwendig. Beide Verfahren haben großes Potential zur Beeinflussung der Körperkerntemperatur. Dieses könnte zu ungenauen T_{ZHF} und T_{Blase} geführt haben. Eine weitere Limitation könnte auch das kleine Patientenkollektiv von 50 Patienten sein, jedoch wurden pro Patienten im Mittel 442 ± 279 Messpunkte erhoben. In den meisten Studien, in denen Temperaturmessverfahren untersucht werden, gibt es viele Datenpaare und aufgrund vieler Ursachen ist die Anzahl der Datenpaare pro Patienten nicht gleichgroß. Daraus können Verzerrungen in der Interpretation entstehen: einerseits, weil es unabhängige Störelemente der verschiedenen Patienten-, aber auch das Störelement der Zeit innerhalb jeder Messung desselben Patienten gibt. Wir verwendeten daher die Methode nach Bland und Altman (1999) für zufällige Effekte bei wiederholten Messungen angepasst an eine ungerade Anzahl an Messdaten pro Patienten. Eine potenzielle Limitation der Methodik könnte die Benutzung der Error-Grid-Analyse sein, da sie bislang nicht zum Vergleich von Temperaturmessverfahren benutzt wurde. In dieser Studie wurden die Zonen a priori anhand publizierter und akzeptierter Kriterien definiert. Zone A wurde als Zone definiert, in der eine Messwertdifferenz von $\pm 0,5$ °C zwischen den zu untersuchenden Messmethoden im Vergleich zu der Referenztemperatur, liegt. Zusätzlich werden in Zone A Messwerte klassifiziert, bei denen die zu untersuchenden Messmethoden und die Referenzmethode gleichermaßen eine Hypothermie oder Fieber definiert, basierend auf denselben klinischen Konsequenzen. Ein Aspekt dieser Zone A stellt jedoch ein Problem dar: Zwei verschiedene Messverfahren definieren korrekt „Hypothermie“ oder „Fieber“ und haben gleiche klinische Konsequenzen zur Folge, nämlich „wärmende Maßnahmen“

oder „kühlende Maßnahmen“. Sofern diese Unterschiede aber so groß sind, zum Beispiel einen Temperaturunterschied von mehr als zwei Grad Celsius erkennen lassen, macht es im intensivmedizinischen Management sehr wohl einen Unterschied bezüglich der Dringlichkeit und Intensivität der entsprechenden Maßnahmen. Für diese Messunterschiede könnte die Notwendigkeit einer eigenständigen Zone sinnvoll sein. Im Hinblick auf mögliche Übertragungsfehler ist der analoge Datentransfer vom SpotOn™ zum Patientenmonitor zu berücksichtigen. Des Weiteren konnten in dieser Studie nur wenige Messwerte ($n = 241$) über 39 °C (1,09 %) erheben. Zum Ausschluss einer Divergenz der Messgenauigkeit der Zero-Heat-Flux-Methode in diesem Temperaturbereich sind weitere Studien notwendig. Ferner sind in unserem untersuchten Patientenkollektiv vier Patienten nach Hemikraniektomie. Bisher existieren in der Literatur keine Studien zur Genauigkeit der Zero-Heat-Flux-Methode bei Patienten nach Hemikraniektomie. Dem Hersteller zu Folge erreicht das SpotOn™-System eine Messtiefe von 1-2 cm. Im Hinblick auf die Tatsache, dass nahezu alle Patienten nach intrakraniellen Eingriffen postoperativ eine Flüssigkeits- oder Luftansammlung zwischen 1 mm und 8 mm entwickeln (Pesonen et al. 2019), kann dies zu einer schlechteren Datenerhebung durch SpotOn™ bei diesem Patientenkollektiv geführt haben. Ein Großteil der Patienten erhielt eine Vasopressortherapie, welches a priori nicht klassifiziert wurde und ein möglicher Grund der ungenauen Messungen darstellen könnte. Von Cox et al. (2020) publizierte Daten legen die Vermutung eines möglichen Einflusses einer Vasopressortherapie auf die Temperaturerhebung nicht-invasiver Messmethoden nahe.

5 Zusammenfassung

Eine Vielzahl der zu einer intensivmedizinischen Therapie führenden Diagnosen bedingt eine Störung der eigenständigen Regulation der Körperkerntemperatur. Ein wichtiges Ziel der intensivmedizinischen Maßnahmen ist es, die damit verbundene erhöhte Morbidität und Mortalität zu senken. Die aus einer gestörten Körpertemperatur resultierenden Nebeneffekte und eine dadurch bedingte längere Krankenhausverweildauer führen zu hohen Kosten im Gesundheitssystem. Die beste Möglichkeit diese vermeidbaren Komplikationen zu umgehen, ist die konstante Messung des Vitalparameters „Körperkerntemperatur“. Dieses geschieht auf den meisten Intensivstationen bislang vorrangig durch invasive Verfahren. Bei fehlender Indikation für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring oder einem Blasenkatether jedoch, wird bisher auf fehleranfällige und nicht-kontinuierliche Verfahren wie Infrarot-Thermometer zurückgegriffen. Somit erscheint es wesentlich, nach praktikablen Verfahren zu suchen, die eine reliable, kontinuierliche und nicht-invasive Messung der Körpertemperatur gewährleisten können. In der Literatur finden sich bereits Studien zur nicht-invasiven Messung durch die Zero-Heat-Flux-Technologie. Zum Gebrauch der nicht-invasiven Methode zur kontinuierlichen Temperaturmessung fehlen bisher Studien bei intensivmedizinischen Patienten, bei denen dieses Messverfahren in ausreichendem Maß an dem Goldstandard evaluiert wurde. In einer solchen Untersuchung aus dem Jahr 2017 wurde die Zero-Heat-Flux-Methode nur bei einer geringen Anzahl an Intensivpatienten ($n = 7$) mit der Bluttemperatur verglichen. Daher können keine generellen Aussagen über die Genauigkeit der Zero-Heat-Flux-Technologie bei Intensivpatienten gemacht werden.

Ziel dieser Studie war es, die Messgenauigkeit des SpotOn™ im klinischen Alltag unter den auf einer Intensivstation herrschenden Bedingungen zu evaluieren. Ferner bestimmten wir die Sensitivität, Spezifität, den positiv- und negativ prädiktiven Wert dieser Messmethode zur Erfassung von Hypothermie und Fieber. Gewählt wurde ein gemischtes Patientenkollektiv, da verschiedene Pathomechanismen unterschiedlicher Erkrankungen in der Entstehung von Hypothermie oder Fieber eine Rolle spielen und daher Beachtung finden sollten. Die Temperaturerfassung erfolgte zeitgleich durch drei verschiedene Messverfahren. Einerseits durch die invasiven Methoden der Körperkerntemperatur mittels Bluttemperatur (über einen PiCCO®- oder einen Pulmonalarterienkatheter) und Blasentemperatur (über einen speziellen Blasendauerkatheter), und andererseits über die nicht-invasive Zero-Heat-Flux-Methode (über das SpotOn™-System). Wegen des komplexen zeitlichen und organisatorischen Ablaufs auf der Intensivstation, war es nicht immer möglich eine

durchgehende Temperaturerfassung durch diese drei Messverfahren einzuhalten. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass T_{Blase} die reale Temperatur des Körperkernes besser darstellt als die T_{ZHF} . In der Bland und Altman Analyse waren der Bias der T_{Blase} kleiner und die Grenzen der Übereinstimmung enger. Der Anteil an Messwertdifferenzen von $\leq \pm 0,5$ °C an der Bluttemperatur war größer und es waren weniger Messwerte in Zone B und C in der Error-Grid-Analyse. Nichtsdestotrotz kann auch aufgrund anderer publizierter Daten davon ausgegangen werden, dass die Messungen mit der Zero-Heat-Flux-Methode geeigneter sind als andere nicht-invasive Messverfahren, welche im klinischen Alltag häufiger Verwendung finden, wie zum Beispiel die axilläre Messmethode oder das Infrarot-Thermometer.

6 Anhang

6.1 Datenblatt der Studie

Dokumentationsbogen:

„Evaluation einer Methode zur nicht-invasiven Messung der Körperkerntemperatur mittels SpotOn-System bei intensivmedizinischen Patienten“.

Datum:

Studiennummer:

Patientenaufkleber

Einschlusskriterien:

- Intensivmedizinischer Patienten
- Alter > 18 Jahren
- PiCCO oder PAK aus medizinischen Gründen vorhanden
- Blasenkatheter mit Temperaturmessung vorhanden

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft
- Ablehnung der Teilnahme an der Untersuchung durch Patienten oder Angehörige
- Ablehnung der Teilnahme an der Untersuchung nach Studienbeginn

Basisdaten:

Station:

Größe:[cm]

Gewicht:[kg]

Geschlecht:[m/w]

Grunderkrankung und wesentliche Nebendiagnosen (bitte auch aus ICCA ausdrucken):

.....

.....

Nebenwirkungen durch SpotOn aufgetreten? Wenn ja, welche:

.....

Studienende wegen:

- Studienzeitraum vollständig
- PiCCO Katheter aus medizinischen Gründen (z.B. Infektverdacht) entfernt
- Ablehnung der Teilnahme an der Untersuchung nach Studienbeginn
- Patient verstorben

Abbildung 25: Datenblatt der Studie.

7 Literaturverzeichnis

Abelha FJ, Castro MA, Neves AM, Landeiro NM, Santos CC (2005): Hypothermia in a surgical intensive care unit. *BMC Anesthesiol.* 5, 7

Alam A, Olarte R, Callum J, Fatahi A, Nascimento B, Laflamme C, Cohen R, Nathens AB, Tien H (2018): Hypothermia indices among severely injured trauma patients undergoing urgent surgery: A single-centred retrospective quality review and analysis. *Injury.* 49, 117-123

Aschoff J (1958): Hauttemperatur und Hautdurchblutung im Dienst der Temperaturregulation. *Klin Wochenschr.* 36, 193-202

Baker FC, Mitchell D, Driver HS (2001): Oral contraceptives alter sleep and raise body temperature in young women. *Pflugers Arch.* 442, 729-737

Bland JM, Altman DG (1999): Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 8, 135-160

Boisson M, Alaux A, Kerforne T, Mimoz O, Debaene B, Dahyot-Fizelier C, Frasca D (2018): Intra-operative cutaneous temperature monitoring with zero-heat-flux technique (3M SpotOn) in comparison with oesophageal and arterial temperature: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 35, 825-830

Brandes IF, Perl T, Bauer M, Bräuer A (2015): Evaluation of a novel noninvasive continuous core temperature measurement system with a zero heat flux sensor using a manikin of the human body. *Biomed Tech (Berl).* 60, 1-9

Bräuer A: Perioperative Temperature Management; Cambridge University Press, Cambridge 2017

Bräuer A, Perl T, Quintel M (2006): Perioperatives Wärmemanagement. *Anaesthesist.* 55, 1321-1339

Bräuer A, Fazliu A, Perl T, Heise D, Meissner K, Brandes IF (2020): Accuracy of zero-heat-flux thermometry and bladder temperature measurement in critically ill patients. *Sci Rep.* 10, 21746

Brück K: Wärmehaushalt und Temperaturregulierung. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg): *Physiologie des Menschen.* 23. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1987

Cannon B, Nedergaard J (2004): Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 84, 277-359

Christensen NE, Juul N, Vestergard F, Skyt J (1993): [Use of bladder thermistor catheters in an intensive care unit. Comparative study of core temperature measurements with bladder thermometers and rectal thermometers in an intensive care unit]. *Ugeskr Laeger*. 155, 2347-2349

Circiumaru B, Baldock G, Cohen J (1999): A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 25, 668-673

Clark RP, Edholm OG: *Man and his thermal Environment*; Edward Arnold Ltd., London 1985

Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL (1987): Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 10, 622-628

Clemmer TP, Fisher CJ, Jr., Bone RC, Slotman GJ, Metz CA, Thomas FO (1992): Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 20, 1395-1401

Cox EGM, Dieperink W, Wiersema R, Doesburg F, van der Meulen IC, Paans W (2020): Temporal artery temperature measurements versus bladder temperature in critically ill patients, a prospective observational study. *PLoS One*. 15, e0241846

Dahyot-Fizelier C, Lamarche S, Kerforne T, Benard T, Giraud B, Bellier R, Carise E, Frasca D, Mimoz O (2017): Accuracy of Zero-Heat-Flux Cutaneous Temperature in Intensive Care Adults. *Crit Care Med*. 45, e715-e717

English MJM (2001): Physical principles of heat transfer. *Curr Anaesth Crit Care*. 12, 66-71

Erickson RS, Meyer LT (1994): Accuracy of infrared ear thermometry and other temperature methods in adults. *Am J Crit Care*. 3, 40-54

Eshraghi Y, Nasr V, Parra-Sanchez I, Van Duren A, Botham M, Santoscoy T, Sessler DI (2014): An evaluation of a zero-heat-flux cutaneous thermometer in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 119, 543-549

Evron S, Weissman A, Toivis V, Shahaf DB, You J, Sessler DI, Ezri T (2017): Evaluation of the Temple Touch Pro, a Novel Noninvasive Core-Temperature Monitoring System. *Anesth Analg*. 125, 103-109

Fallis WM (2002): Monitoring urinary bladder temperature in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care*. 11, 38-45;

- Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Reinhart K, Curtis RJ, Haase U, Thomas-Ruddel D, Dennler U, Hartog CS (2019): Hospitalization and Intensive Therapy at the End of Life. *Dtsch Arztebl Int.* 116, 653-660
- Flouris AD (2011): Functional architecture of behavioural thermoregulation. *Eur J Appl Physiol.* 111, 1-8
- Fox RH, Solman AJ (1971): A new technique for monitoring the deep body temperature in man from the intact skin surface. *J Physiol.* 212, 8-10
- Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C (1997): Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 277, 1127-1134
- Georgilis K, Plomaritoglou A, Dafni U, Bassiakos Y, Vemmos K (1999): Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med.* 246, 203-209
- Hardy JD, Dubois EF (1937): Regulation of Heat Loss from the Human Body. *Proc Natl Acad Sci. U. S. A.* 23, 624-631
- Hart D, Rischall M, Durgin K, Donoghue M, Pham T, Wyatt T, Stang J, DeVries P, Driver B (2020): Non-invasive zero-heat-flux technology compared with traditional core temperature measurements in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 38, 2383-2386
- Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD (1991): Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 74, 815-819
- Heier T, Clough D, Wright PM, Sharma ML, Sessler DI, Caldwell JE (2002): The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. *Anesthesiology* 97, 90-95
- Iwen KA, Oelkrug R, Brabant G (2018): Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning. *J Mol Endocrinol.* 60, R157-R170
- Jansen TC, Kompanje EJ, Bakker J (2009): Deferred proxy consent in emergency critical care research: ethically valid and practically feasible. *Crit Care Med.* 37, S65-68
- Johnston J, Reese-Anthony R, Bond A, Molokhia A (2020): Does zero heat flux thermometry more accurately identify sepsis on intensive care? *Crit Care.* 24, 94
- Karalapillai D, Story D, Hart GK, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R (2011): Postoperative hypothermia and patient outcomes after elective cardiac surgery. *Anaesthesia* 66, 780-784

- Karalapillai D, Story D, Hart GK, Bailey M, Pilcher D, Schneider A, Kaufman M, Cooper DJ, Bellomo R (2013): Postoperative hypothermia and patient outcomes after major elective non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 68, 605-611
- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R (1996): Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med.* 334, 1209-1215
- Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Miki Y, et al. (2013): The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *Crit Care.* 17, R271
- Langham GE, Maheshwari A, Contrera K, You J, Mascha E, Sessler DI (2009): Noninvasive temperature monitoring in postanesthesia care units. *Anesthesiology* 111, 90-96
- Launey Y, Nessler N, Malledant Y, Seguin P (2011): Clinical review: fever in septic ICU patients--friend or foe? *Crit Care.* 15, 222
- Lawson L, Bridges EJ, Ballou I, Eraker R, Greco S, Shively J, Sochulak V (2007): Accuracy and precision of noninvasive temperature measurement in adult intensive care patients. *Am J Crit Care.* 16, 485-496
- Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Benbabaali M, Lebris C, Zeitoun N, Mari C, Saissi G, Ripart J, Eledjam JJ (2003): Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med.* 29, 414-418
- Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A (1995): Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg.* 80, 1007-1014
- Lopes MC, de Cleve R, Zilberstein B, Gama-Rodrigues JJ (2004): Pulmonary artery catheter complications: report on a case of a knot accident and literature review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 59, 77-85
- Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL (2011): Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int.* 80, 760-767
- Mackowiak PA, Boulant JA (1996): Fever's glass ceiling. *Clin Infect Dis.* 22, 525-536
- Mäkinen MT, Pesonen A, Jousela I, Paivarinta J, Poikajarvi S, Alback A, Salminen US, Pesonen E (2016): Novel Zero-Heat-Flux Deep Body Temperature Measurement in Lower Extremity Vascular and Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 30, 973-978

Marik PE (2000): Fever in the ICU. *Chest*. 117, 855-869

Mercer J (2001): Glossary of terms for thermal physiology, Third edition. *Jpn J Physiol*. 51, 245-280

Moran JL, Peter JV, Solomon PJ, Grealley B, Smith T, Ashforth W, Wake M, Peake SL, Peisach AR (2007): Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med*. 35, 155-164

Morrison SF, Nakamura K (2011): Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 16, 74-104

Nakajima Y (2016): Controversies in the temperature management of critically ill patients. *J Anesth*. 30, 873-883

Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, et al. (2008): Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 118, 2452-2483

Nierman DM (1991): Core temperature measurement in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 19, 818-823

Nonose Y, Sato Y, Kabayama H, Arisawa A, Onodera M, Imanaka H, Nishimura M (2012): Accuracy of recorded body temperature of critically ill patients related to measurement site: a prospective observational study. *Anaesth Intensive Care*. 40, 820-824

O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P, Maki DG, Nierman D, Pasculle W, et al. (2008): Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 36, 1330-1349

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V (2003): ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci*. 4, 529-539

Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, Vincent JL (2004): Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med*. 30, 811-816

- Pesonen E, Silvasti-Lundell M, Niemi TT, Kivisaari R, Hernesniemi J, Mäkinen MT (2019): The focus of temperature monitoring with zero-heat-flux technology (3M Bair-Hugger): a clinical study with patients undergoing craniotomy. *J Clin Monit Comput.* 33, 917-923
- Picetti E, Minardi F, Rossi S (2020): How to manage fever in brain-injured patients. *Minerva Anesthesiol.* 86, 88-94
- Picetti E, Antonini MV, Bartolini Y, DeAngelis A, Delaj L, Florindo I, Villani F, Caspani ML (2016): Delayed Fever and Neurological Outcome after Cardiac Arrest: A Retrospective Clinical Study. *Neurocrit Care.* 24, 163-171
- Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI (2008): The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 108, 71-77
- Rehman T, deBoisblanc BP (2014): Persistent fever in the ICU. *Chest* 145, 158-165
- Rincon F, Hunter K, Schorr C, Dellinger RP, Zanotti-Cavazzoni S (2014): The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *J Neurosurg.* 121, 950-960
- Rincon F, Patel U, Schorr C, Lee E, Ross S, Dellinger RP, Zanotti-Cavazzoni S (2015): Brain injury as a risk factor for fever upon admission to the intensive care unit and association with in-hospital case fatality: a matched cohort study. *J Intensive Care Med.* 30, 107-114
- Rohrer MJ, Natale AM (1992): Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 20, 1402-1405
- Sato H, Yamakage M, Okuyama K, Imai Y, Iwashita H, Ishiyama T, Matsukawa T (2008): Urinary bladder and oesophageal temperatures correlate better in patients with high rather than low urinary flow rates during non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 25, 805-809
- Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ (2002): Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care.* 6, 199-204
- Schell-Chaple HM, Liu KD, Matthay MA, Puntillo KA (2018): Rectal and Bladder Temperatures vs Forehead Core Temperatures Measured With SpotOn Monitoring System. *Am J Crit Care.* 27, 43-50
- Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A (1996): Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 347, 289-292

- Seldinger SI (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol.* 39, 368-376
- Sessler DI (2008): Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 109, 318-338
- Sessler DI (2016): Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* 387, 2655-2664
- Shin J, Kim J, Song K, Kwak Y (2013): Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods. *Resuscitation* 84, 810-817
- Silva JE (2011): Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 3, 352-371
- Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D (1970): Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 283, 447-451
- Touitou Y, Touitou C, Bogdan A, Reinberg A, Auzéby A, Beck H, Guillet P (1986): Differences between young and elderly subjects in seasonal and circadian variations of total plasma proteins and blood volume as reflected by hemoglobin, hematocrit, and erythrocyte counts. *Clin Chem.* 32, 801-804
- Wartzek T, Mühlsteff J, Imhoff M (2011): Temperature measurement. *Biomed Tech (Berl)*. 56, 241-257
- Weinberg L, Abu-Ssaydeh D, Spanger M, Lu P, Li MH (2018): Case report: Iatrogenic brachial artery dissection with complete anterograde occlusion during elective arterial line placement. *Int J Surg Case Rep.* 42, 269-273
- Weinert D, Waterhouse J (2007): The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. *Physiol Behav.* 90, 246-256
- Weiss M, Marx G, Vagts D, Schleppers A, Leidinger W, Klöss T, Iber T (2018): Personalbedarfskalkulation "Intensivmedizin". *Anästhesi Intensivmed.* 59, 458-481
- West N, Cooke E, Morse D, Merchant RN, Görges M (2020): Zero-heat-flux core temperature monitoring system: an observational secondary analysis to evaluate agreement with naso-/oropharyngeal probe during anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 34, 1121-1129
- Zeiner A, Klewer J, Sterz F, Haugk M, Krizanac D, Testori C, Losert H, Ayati S, Holzer M (2010): Non-invasive continuous cerebral temperature monitoring in patients treated

with mild therapeutic hypothermia: an observational pilot study. *Resuscitation* 81, 861-866

Zulley J, Wever R, Aschoff J (1981): The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch.* 391, 314-318

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Anselm Bräuer für die Möglichkeit, einen Einblick in die Welt der Wissenschaft zu erhalten, an Publikationen mitzuarbeiten, die Bereitstellung dieses spannenden Dissertationsthemas und seine tatkräftige Unterstützung bedanken. Vielen Dank für die motivierende Beratung und fortlaufende Unterstützung während der unterschiedlichen Phasen in der Entstehung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt meinem Zweitbetreuer, PD Dr. med. Thorsten Perl, für die Unterstützung beim Einschluss der Studienpatienten und Datenerhebung. Des Weiteren möchte ich mich bei PD Dr. med. Daniel Heise für seine wertvolle technische Unterstützung bei der Datenerhebung, sowie Dr. med. Lars-Olaf Harnisch und Dr. med. Martin Lier für die Patientenrekrutierung bedanken. Zudem möchte ich auch den engagierten Stationsärzten und dem Pflorgeteam der Intensivstationen der UMG für ihre Hilfsbereitschaft bei der Rekrutierung von Patienten danken.

Mein Dank gilt auch den Patienten respektive deren Angehörigen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich aber bei meiner Familie und besonders bei meinen Eltern bedanken, die mir den nötigen Rückhalt und Unterstützung gegeben haben und mich auf meinem Weg und während des gesamten Studiums stets gefördert und an mich geglaubt haben.

Lebenslauf

Am 29. September 1989 wurde ich in Skenderaj, Kosovo geboren. Zwei Jahre später zogen meine Eltern aufgrund des bevorstehenden Krieges mit mir und meiner älteren Schwester nach Deutschland. In Hannover besuchte ich von 1995 bis 2000 die Grundschule Großbuchholzer Kirchweg. Danach wechselte ich auf die Orientierungsstufe Rehmer Feld, welche ich ein Jahr besuchen durfte. Im Jahre 2001, nach Ende des Krieges im Kosovo, kehrten wir dorthin zurück. Meine weitere schulische Ausbildung setzte ich in Pristina fort. Bis zum Jahre 2005 besuchte ich das Gymnasium Xhevdet Doda, wo ich 2008 mein Abitur ablegte. Zum Studium kehrte ich nach Deutschland zurück. In Hannover besuchte ich 2009 das Niedersächsische Studienkolleg zur Erlangung der deutschen Hochschulzugangsberechtigung.

Im Sommersemester 2010 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen auf. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich im September 2012. Neben meinem Studium arbeitete ich von Januar 2013 bis Februar 2016 als studentische Hilfskraft in der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Georg-August-Universität Göttingen. Den schriftlichen Teil des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung legte ich im Oktober 2015 ab. Nach dem Praktischen Jahr legte ich im November 2016 die mündliche Prüfung des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung ab. Ende November nahm ich meine ärztliche Tätigkeit in der Klinik für Anästhesiologie auf. Im Oktober 2018 begann ich unter der Leitung von Prof. Dr. med. Anselm Bräuer und der Betreuung durch PD Dr. med. Thorsten Perl die experimentelle Arbeit im Rahmen meiner Dissertation in der Klinik für Anästhesiologie, der Georg-August-Universität Göttingen (Leitung Prof. Dr. med. K. Meissner).