

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. M. Quintel)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Auswirkungen der postoperativen Hypothermie auf das
Outcome der Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff an
der Herz-Lungen-Maschine

Untersuchung der prä- und intraoperativen Einflussfaktoren

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Julia Theresa Bürger
aus Paderborn

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent: PD Dr. med. T. Perl

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Auswirkungen der postoperativen Hypothermie auf das *Outcome* der Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine; Untersuchung der prä- und intraoperativen Einflussfaktoren“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 24.05.2017

.....

(J. T. Bürger)

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
TABELLENVERZEICHNIS.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1	EINLEITUNG..... 1
1.1	ALLGEMEINE PROBLEMATIK..... 1
1.1.1	Fragestellung 3
1.2	THEORETISCHER HINTERGRUND 4
1.2.1	Inzidenz postoperativer Hypothermie in der klinischen Routine 4
1.2.2	Faktoren, die eine Hypothermie begünstigen 5
1.2.3	Auswirkungen und Komplikationen einer Hypothermie 7
1.3	PHYSIOLOGIE DER THERMOREGULATION 7
1.3.1	Wärmeproduktion 7
1.3.2	Mechanismen der Thermoregulation 8
1.3.3	Physikalische Grundlagen des Wärmeverlusts 9
1.3.4	Innerer Wärmefluss 9
1.4	ÄUßERE EINFLÜSSE AUF DIE KÖRPERKERNTemperatur 10
1.4.1	Einfluss von Anästhetika auf die Körperkerntemperatur 10
1.4.2	Temperaturverlauf bei Operation an einer HLM 10
1.4.3	Entstehung eines postoperativen <i>Afterdrops</i> 11
1.5	FOLGEN EINER POSTOPERATIVEN HYPOTHERMIE 12
1.5.1	Kardiale Morbidität 12
1.5.2	<i>Shivering</i> 12
1.5.3	Einfluss auf den Gerinnungsstatus 12
1.5.4	Blutverluste 13
1.5.5	Wundinfektionen 13
2	MATERIAL UND METHODEN 14
2.1	STUDIENBESCHREIBUNG 14
2.1.1	Studiendesign..... 14
2.1.2	Studienort..... 14
2.1.3	Studienzeitraum 14
2.2	DATENERHEBUNG 15
2.2.1	Ausschlusskriterien..... 15
2.2.2	Datensammlung 16

2.2.2.1	Elektronische Patientenakte	16
2.2.2.2	Papierbasierte Patientenakte	16
2.3	DATENSICHERUNG UND ANONYMISIERUNG	17
2.3.1	Votum der Ethikkommission	17
2.4	PARAMETER ZUR ANALYSE	17
2.4.1	Körperkerntemperatur (BCT = <i>body core temperature</i>).....	17
2.4.2	Prädiktoren.....	18
2.5	EURO-SCORE (EUROPEAN SYSTEM FOR CARDIAC OPERATIVE RISK EVALUATION).....	19
2.6	<i>OUTCOME</i> -PARAMETER.....	21
2.7	AKIN-SCORE ALS <i>OUTCOME</i> -PARAMETER DER POSTOPERATIVEN NIERENSCHÄDIGUNG	22
2.8	STATISTISCHE METHODEN	22
3	ERGEBNISSE.....	24
3.1	BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	24
3.1.1	Inzidenz der Hypothermie	24
3.2	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PRÄDIKTOREN UND DER POSTOPERATIVEN KÖRPERKERN- TEMPERATUR	26
3.3	VERANSCHAULICHUNG DER INZIDENZ DER <i>OUTCOME</i> -PARAMETER	28
3.4	UNTERSUCHUNG DES EINFLUSSES DER POSTOPERATIVEN KÖRPERKERNTemperatur (BCT) AUF DAS <i>OUTCOME</i> DER PATIENTEN	32
3.4.1	Prävalenz und deskriptive Statistik der <i>Outcome</i> -Parameter	32
3.4.2	Untersuchung des Einflusses der postoperativen Hypothermie auf das <i>Outcome</i> der Patienten (univariate Analyse).....	33
3.4.3	Multivariate Analyse	35
3.4.3.1	Blutverluste > 600 ml innerhalb von 12 Stunden	35
3.4.3.2	Anzahl Thrombozytenkonzentrate postoperativ (≥ 1 Konzentrat).....	37
3.4.3.3	AKIN-Score.....	38
4	DISKUSSION.....	39
4.1	ZIELE UND WESENTLICHE ERGEBNISSE DER STUDIE	39
4.1.1	Inzidenz	39
4.1.2	Prädiktoren.....	39
4.1.3	<i>Outcome</i>	40
4.2	PATIENTENKOLLEKTIV	40
4.3	HYPOTHERMIE-DEFINITION	41
4.4	MESSMETHODIK.....	42
4.5	LIMITATIONEN DER METHODIK	43
4.5.1	Retrospektives Studiendesign	43
4.5.2	Diskussion der Methode	43

4.6	ERFASSUNG DER HYPOTHERMIE	44
4.6.1	Dokumentation der Wärmetechnik	44
4.7	DISKUSSION DER ERGEBNISSE:	45
4.7.1	Diskussion der Hypothermie-Inzidenz	45
4.7.2	Prädiktoren einer akzidentellen postoperativen Hypothermie im klinischen Kontext	46
4.7.2.1	Einsatzzeit der HLM - Reperfusionzeit	46
4.7.2.2	Intraoperative Gabe von Blutprodukten.....	47
4.7.2.3	Body-Mass-Index	47
4.7.2.4	Alter der Patienten	48
4.7.3	Signifikant beeinflusste Outcome-Faktoren	49
4.7.3.1	Blutverluste.....	49
4.7.3.2	Postoperativer Thrombozyten-Transfusionsbedarf.....	50
4.7.3.3	Nierenfunktion.....	51
4.7.3.4	Rethorakotomie	53
4.7.3.5	Mortalität	53
4.7.3.6	Liegedauer	55
4.7.3.7	Euro-SCORE	56
5	ZUSAMMENFASSUNG	57
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	59

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Thermoregulationsschwellen des erwachsenen Menschen (nach Lopez et al. 1994)	8
Abb. 2: Inzidenz der postoperativen Körperkerntemperatur im kardiochirurgischen Kollektiv	25
Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der drei Operationsarten innerhalb der hypo- und normothermen Patientengruppe	25
Abb. 4: Inzidenz der Mortalität postoperativ hypo- und normothermer Patienten	28
Abb. 5: Box- und Whiskers-Plot: Liegedauer auf Intensivstation	29
Abb. 6: Box- und Whiskers-Plot: Beatmungsdauer in Stunden abhängig von der postoperativen Körperkerntemperatur.	29
Abb. 7: Box- und Whiskers-Plot: Blutverluste innerhalb der ersten 12 h postoperativ	30
Abb. 8: Box- und Whiskers-Plot: Gabe von Erythrozytenkonzentraten postoperativ	30
Abb. 9: Inzidenz der Rethorakotomie.	31
Abb. 10: Inzidenz der Blutverluste größer 600 ml in den ersten 12 Stunden postoperativ.....	36
Abb. 11: Inzidenz des AKIN-Scores ≥ 1	38

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Hypothermie-Studien in der Übersicht.....	5
Tab. 2: Ursprung und Definition der präoperativen Prädiktorvariablen.....	18
Tab. 3: Ursprung und Definition der intraoperativen Prädiktorvariablen.....	19
Tab. 4: Punktesystem des Euro-SCORE (nach Nashef et al. 1999).....	20
Tab. 5: Definition und Datenquellen der <i>Outcome</i> -Parameter.....	21
Tab. 6: AKIN-Klassifikation (nach Metha et al. 2007)	22
Tab. 7: Deskriptive Statistik der Gruppeneinteilung in Normo- und Hypothermie.....	24
Tab. 8: Inzidenz der signifikanten Prädiktor-Variablen einer milden postoperativen Hypothermie (< 36 °C) – univariate Analyse	26
Tab. 9: Inzidenz der signifikanten Prädiktor-Variablen einer moderaten postoperativen Hypothermie (< 35 °C) – univariate Analyse	27
Tab. 10: Prävalenz der postoperativen Körperkerntemperatur	28
Tab. 11: Inzidenz der Rethorakotomie innerhalb der normo- und hypothermen Gruppen.....	31
Tab. 12: Prävalenz und Häufigkeitsverteilung der <i>Outcome</i> -Parameter unterteilt in postoperative Normo- und milde Hypothermie (< 36 °C) - univariate Analyse	32
Tab. 13: Signifikante Resultate der univariaten logistischen Regression : Einfluss der postoperativen milden Hypothermie (< 36 °C) bezogen auf die <i>Outcome</i> -Parameter	33
Tab. 14: Signifikante Ergebnisse der univariaten logistischen Regression : Einfluss der postoperativen moderaten Hypothermie (< 35 °C) bezogen auf die <i>Outcome</i> -Parameter ...	34
Tab. 15: Signifikante Faktoren für postoperative Blutverluste - multivariate log. Regression.....	35
Tab. 16: Signifikante Faktoren für postoperativ verabreichte Thrombozytenkonzentrate - multivariate log. Regression	37
Tab. 17: Signifikante Faktoren für die postoperative Nierenfunktion (AKIN-Score) - multivariate log. Regression	38
Tab. 18: Hypothermie-Studien in der Übersicht.....	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ASA	American Society of Anesthesiologists
BCT	<i>body core temperature</i> , Körperkerntemperatur
bt	<i>bladder temperature</i> , Blasentemperatur
CI	Konfidenzintervall
dl	Deziliter
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
Euro-SCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>
ges.	gesamt
GISI	Göttinger Informationssystem für Intensivstation und OP
Kap.	Kapitel
h	Stunde
H	Hypothermie
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	intra-aortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
IQR	<i>interquartile range</i>
KG	Körpergewicht
log.	logistisch
LV	linker Ventrikel
min	Minute
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mol	Mol
nos	<i>not other specified</i> , nicht weiter spezifiziert
ns	nicht signifikant
OR	Odd's Ratio

OP	Operation
signif.	signifikant
μ	mikro, 10 ⁶
(p)AVK	periphere Arterien-Verschluss-Krankheit
pc	Pulmonalis-Katheter
PPSB	Prothrombinkomplex
pTT	partielle Thromboplastinzeit
SAPS	Score of Acute Physiologic System
SOP	Standard Operation Procedure
TK	Thrombozytenkonzentrat
tmc	Tympanon-Kontakttemperatur
ZARI	Zentrum Anästhesiologie und Rettungsmedizin

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Problematik

Die akzidentelle postoperative Hypothermie ist bereits seit längerer Zeit Gegenstand der Forschung. Obwohl es starke Beweise dafür gibt, dass eine Hypothermie einen negativen Einfluss auf das *Outcome* der Patienten mit sich bringt und trotz der Anwendung von Wärmesystemen, um die physiologische Normothermie der Patienten aufrechtzuerhalten, ist die akzidentelle postoperative Hypothermie immer noch eine häufige Komplikation der Allgemeinanästhesie.

Eine feststehende Definition einer postoperativen Hypothermie existiert nicht. In der Literatur wird eine Körperkerntemperatur $< 36\text{ °C}$ als allgemein übliche Definition der postoperativen Hypothermie angesehen (Karalapillai et al. 2011, Hannan et al. 2010, Insler et al. 2000, Vaughan et al. 1981).

Unter physiologischen Bedingungen wird die Körperkerntemperatur des Menschen, eines homoiothermen Lebewesens, vom thermoregulatorischen System in einem Rahmen von $37\text{ °C} \pm 0,2\text{ °C}$ konstant gehalten. Die körpereigene Wärmeproduktion entspricht in diesem Steady State mittelfristig der Wärmeabgabe. Dieses thermoregulatorische System zeichnet sich durch einen Schwellenwert aus, bei dessen Über- bzw. Unterschreiten ein Reflexbogen aktiviert und eine thermoregulatorische Antwort gegeben wird (Sessler 1997). Die Körperkerntemperatur zeigt eine zirkadiane Rhythmik, sodass Schwankungen bis zu 1 °C im Tagesverlauf bestehen. Bei Frauen wird die Körperkerntemperatur hormonell beeinflusst, während des Menstruationszyklus weicht die Körperkerntemperatur um etwa $0,5\text{ °C}$ ab (Sessler 1997).

Während einer Operation kommt es zu einer deutlichen Störung der Thermoregulation (Sessler 2008). Die postoperative Hypothermie ist eine häufige Komplikation eines chirurgischen Eingriffs. Eine besondere Situation liegt bei kardiochirurgischen Patienten durch den intraoperativen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) vor. Zur Neuroprotektion und zum Schutz des operierten Gewebes wird ein auf die Operation abgestimmtes Temperaturmanagement eingehalten. So wird bei vielen herzchirurgischen Eingriffen eine intraoperative Kühlung des Körperkerns auf Werte zwischen 30 °C bis 34 °C angestrebt (Nathan und Lavallée 1995). Ist der operative Eingriff am Erfolgsorgan abgeschlossen, wird die Körperkerntemperatur mittels Wärmetauscher an der HLM wieder angehoben und mit Erreichen einer physiologischen Körperkerntemperatur der Abgang von der HLM vorbereitet (Nathan und Lavallée 1995). Danach ist der Körper wieder auf seine autonome Regulation der Körperkerntemperatur angewiesen, welche jedoch durch den Einsatz der Allgemeinanästhesie weiterhin inhibiert ist. Eine Folge ist der *Afterdrop*, welcher einen Wärmeumverteilungsprozess darstellt und dadurch nach Abgang von der HLM einen Abfall der Körperkerntemperatur herbeiführt und Hypothermie-assoziierte Komplikationen mit sich bringen kann.

Es liegen verschiedene Studien vor, die den Einfluss einer postoperativen Hypothermie auf das *Outcome* der Patienten untersuchen. Hierbei wurde vor allem der Einfluss auf die postoperative Mortalität (Karalapillai et al. 2011, Hannan et al. 2010, Insler et al. 2000) und die Länge der Liegedauer (Insler et al. 2000) untersucht. Die Ergebnisse sind allerdings nicht eindeutig. Nur wenige Autoren betrachteten weitere *Outcome*-Parameter. Insler et al. erweiterten ihre Analyse an herzchirurgischen Patienten zusätzlich um die *Outcome*-Parameter Beatmungsdauer und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Hannan et al. arbeiteten den Einfluss einer postoperativen Hypothermie bei *off-pump*-Bypass-OPs auf weitere postoperative Komplikationen (sternale Wundinfektionen, Sepsis, Blutungen, Lungenversagen und die Reoperation) heraus.

Ein genaues Verständnis der Mechanismen der Thermoregulation, die Entstehung einer Hypothermie des Patienten im perioperativen Umfeld und die damit verbundenen Konsequenzen und postoperativen Komplikationen müssen sowohl dem Anästhesisten als auch dem pflegenden Personal bekannt sein und sind essentiell, um diesen bewusst und sorgsam entgegenzuwirken.

1.1.1 Fragestellung

1. Wie häufig tritt eine postoperative Hypothermie nach HLM-Operation auf? (Inzidenz)

2. Welche prä- und intraoperativen Faktoren (Prädiktoren) führen zu einer postoperativen Hypothermie? Existieren protektive Prädiktoren?

Der Einfluss unterschiedlicher prä- und intraoperativer Prädiktoren auf die Entstehung einer postoperativen Hypothermie wurde untersucht. Zu den präoperativen Prädiktorvariablen zählten die Art der Operation (alleinige Bypass- oder Klappenoperation, kombinierte Operation), Geschlecht, präoperative Katecholaminpflichtigkeit, die Euro-SCORE-Summe, Alter der Patienten, BMI, präoperative Blutwerte (Hb, Quick, Thrombozyten, Kreatinin). Als intraoperative Parameter wurden dazu Operationsdauer, Einsatzzeiten der HLM, die minimale BCT an der HLM, die Anzahl der infundierten kristalloiden Infusionen sowie die intraoperative Transfusion von EK, FFP und TK und die Gabe von PPSB in die Analyse eingeschlossen.

3. Beeinflusst die postoperative Hypothermie das *Outcome* der Patienten?

In der vorliegenden Studie wird der Einfluss der postoperativen Körperkerntemperatur bei Aufnahme auf die Intensivstation auf die Mortalität und die Liegedauer auf der Intensivstation des herzchirurgisch operierten Patienten untersucht. Weiterhin wurde die Analyse des Einflusses der postoperativen Körperkerntemperatur auf den Blutverlust der Patienten, die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie auf die postoperative Beatmungsdauer, Inzidenz des akuten Nierenversagens und die Inzidenz einer Rethorakotomie als postoperative Morbiditäten erweitert.

4. Wie beeinflusst eine moderate Hypothermie ($< 35\text{ °C}$) das *Outcome* der Patienten?

Es schloss sich die Untersuchung der moderaten postoperativen Hypothermie an. Der Einfluss einer moderaten postoperativen Hypothermie ($< 35\text{ °C}$) auf die oben genannten *Outcome*-Parameter wurde mit den Ergebnissen der milden Hypothermie verglichen.

1.2 Theoretischer Hintergrund

1.2.1 Inzidenz postoperativer Hypothermie in der klinischen Routine

In der Literatur sind unterschiedliche Inzidenzen einer postoperativen Hypothermie zu finden. Diese variieren im Zeitraum zwischen 2000 und 2013 von 41% bis 66%. Die Definition einer Hypothermie ist dabei nicht einheitlich gewählt. Abelha et al. wählten eine Grenze $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, worunter sich 57,8% der Patienten befanden (Abelha et al. 2005). Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von Karalapillai et al. 2009, welche eine Hypothermie unter $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ (35%) als gegeben definierte und zusätzlich eine Temperatur $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (6%) als schwere Hypothermie benannte. 2011 wurde eine weitere multizentrische Studie mit 43.158 Patienten publiziert, die bisher größte existierende Hypothermie-Studie kardiochirurgisch operierter Patienten. Hier wurde zwischen der transienten (einer Hypothermie, welche innerhalb von 24 Stunden zur Normothermie über $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ korrigiert wurde, 66% der Patienten) und persistenten Hypothermie (über 24 Stunden bestehende Hypothermie $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, Inzidenz 0,3%) unterschieden (Koralapillai et al. 2011). Eine weitere multizentrische Studie - ohne herzchirurgisch versorgte Patienten mit zuvor beschriebener Definition - schloss 50.689 Patienten ein. Davon waren 46% postoperativ hypotherm, wovon 45% der Patienten eine transiente Hypothermie aufwiesen und 1,2% eine persistierende Hypothermie, also über 24 Stunden eine Körperkerntemperatur unter $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ bestand (Koralapillai et al. 2013). Ähnlich hohe Inzidenzen wurden in einer Studie anhand 194 allgemeinchirurgischer Patienten erhoben. 57,1% der Patienten hatten eine postoperative Körperkerntemperatur kleiner $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, 41,3% kleiner $35,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 28,3% kleiner $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Kongsayreepong et al. 2003). Hannan et al. 2010 unterschieden zwischen milder Hypothermie ($34,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $35,9\text{ }^{\circ}\text{C}$) und schwerer Hypothermie ($< 34,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) bei Bypassoperationen ohne Einsatz der HLM und fanden diese zu 37,7% bzw. zu 9,0%. Insgesamt lag somit bei 46,7% der Patienten eine postoperative Temperatur unter $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ vor. Die geringste Inzidenz einer postoperativen Hypothermie stellten Insler et al. 2000 im Kollektiv bypassoperierter Patienten mit Einsatz der HLM fest. Hier wurde postoperativ bei 28,03% der Patienten eine Temperatur kleiner $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ gemessen. Bereits 1981 erfolgte eine Untersuchung der postoperativen Körperkerntemperatur bei Ankunft im Aufwachraum. Hier hatten 60% der Patienten eine Körperkerntemperatur kleiner $36\text{ }^{\circ}\text{C}$. Außerdem wurden 29% der Patienten mit einer BCT $< 35,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 13% der Patienten $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgenommen. Nach einer durchschnittlichen Aufenthaltszeit im Aufwachraum von 82 Minuten befanden sich noch 18% der Patienten weiterhin im hypothermen Bereich (Vaughan et al. 1981).

Tab. 1: Hypothermie-Studien in der Übersicht, die Tabelle zeigt Autor und Erscheinungsjahr der Studie, die Größe des Kollektivs, die Definition der Hypothermie, deren Inzidenz und die signifikanten Ergebnisse bezogen auf die Mortalität und die Liegedauer im Krankenhaus

bt: Blasentemperatur, H: Hypothermie, nos: nicht weiter spezifiziert, nu: nicht untersucht, ns: Bestandteil der Studie, jedoch nicht signifikant, pc: Pulmonalis-Katheter, signif.: signifikanter Zusammenhang, tmc: Tympanon-Kontakttemperatur, ges: Inzidenz des gesamten Kollektivs

Autoren	Jahr	Kollektiv (Messmethode)	BCT	Definiton	Inzidenz	Mortalität (%)	HLOS
Karalapillai et al.	2011	43158 (pc, 24 h-Messung) elektive kardiale OP	H transient	< 36°C, N innerhalb 24 h	66,0	ns	} 1,5
			H persistent	< 36°C, länger als 24 h	0,3	signif.	
			Normothermia	≥ 36°C			
Hannan et al.	2010	2294 (pc, vor OP, bei Ankunft auf ICU, dann alle 6 h) off-pump Herz-OP	severe H	< 34,5 °C	9,0	2,42 signif.	nu
			mild H	34,6 - 35,9 °C	37,7	1,16 ns	nu
			Normothermia	36,0 - 37,5 °C	47,4	0,64 ns	nu
			Hyperthermia	37,5 - 38,8 °C	5,6	3,13 signif.	nu
Karalapillai et al.	2009	5050 (tmc über 24h) OP nos	severe H	< 35 °C	6,0	signif. 14,7	nu
			Hypothermia	< 36°C	35	ges.: 8,9 signif.	nu
			Normothermia	≥ 36°C	5,6		nu
Abelha et al.	2005	185 (tmc), nicht kardiale OP	Hypothermia	< 35°C	57,8	ns	ns
			Normothermia	≥ 35°C			
Kongsayreepong et al.	2003	194 prospective (tmc, bei Ankunft auf ICU) OP nos	Hypothermia	< 35 °C	28,3	} 6,19 ns	ns
			Hypothermia	< 35,5 °C	41,3		ns
			Hypothermia	< 36 °C	57,1		ns
Insler et al.	2000	5701 (bt bei Ankunft auf ICU) HLM-,CABP-OP	severe H	< 35°C	3,0	ns	} 1,8
			Hypothermia	< 36°C	28,3	signif.	
			Normothermia	≥ 36°C	71,97		

1.2.2 Faktoren, die eine Hypothermie begünstigen

Eine postoperative Hypothermie birgt für den Patienten Risiken, die ein aktives Entgegenwirken erforderlich machen. Im Folgenden wird eine Reihe von Umständen beschrieben, die in unterschiedlichem Maße Einfluss auf die Körperkerntemperatur nehmen und so als unabhängige Risikofaktoren für eine Hypothermie gelten.

Eine Hypothermie resultiert aus einem Zusammenspiel einer Anästhesie-induzierten thermoregulatorischen Imbalance, einer kühlen Umgebungstemperatur im OP und operationsbedingten Einflussfaktoren, die einen Wärmeverlust provozieren. Üblicherweise entsteht ein Temperaturverlust zwischen 1-3 °C, je nach Dosis des Anästhetikums, Größe der Operation und Umgebungstemperatur im Operationssaal (Morris 1971 b). Hardy und Du Bois erklären 1937 den Einfluss der Umgebungstemperatur auf den Wärmeverlust des Körpers als erwiesen. Diesen Umstand untersuchte Dienes 1981 und erkannte, dass ein intraoperativer Wärmeverlust des Patienten in den modernen klimatisierten Operationssälen, die eine Umgebungstemperatur zwischen 19-24 °C halten, weit verbreitet ist. Er postulierte, dass eine intraoperative Temperaturverminderung um 0,5-3 °C dem Patienten nicht direkt schade, sondern dass die Probleme in der unmittelbaren Zeit nach der Operation auftreten (Dienes 1981).

Längere Operations- bzw. Anästhesiezeiten (> 2 Std.) und die Schwere des zugrundeliegenden Krankheitsbildes (gemessen am höheren ASA-Status bzw. SAPS-Score) sind Risikofaktoren für

eine postoperative Hypothermie (Insler et al. 2000, Abelha 2005). Kongsayreepong et al. (2003) ergänzten die Größe der durchgeführten Operation, Alter > 70 Jahre, eine Flüssigkeitsgabe > 4000 ml, die Kombination von epiduraler und allgemeiner Narkose sowie ein nicht durchgeführtes Temperatur-Monitoring als Risikofaktoren für eine milde postoperative Hypothermie.

Während einer Operation am Herzen wird der Thorax eröffnet. Durch diese Maßnahme geht zusätzlich Wärme mittels Evaporation, Konvektion und Radiation verloren (Severens et al. 2007). Durch die Exposition von großen Körperhöhlen, wie des Abdomens oder des Thorax, an die Umgebung wird der Temperaturverlust nochmals gesteigert (Hall 1978). Es ist gängige Theorie, dass ein Wärmeverlust des Körpers durch Evaporation bei ausgedehnten Operationen und der Eröffnung von Körperhöhlen wie z. B. des Abdomens größer ist als bei kleineren Eingriffen (Morris 1971 a). Der Wärmeverlust des Körpers setzt sich aus Konduktion an die Auflagefläche und durch die Summe aus Radiation und Konvektion der Umgebung zugewandter Körperteile zusammen. Aufgrund einer eingeschränkten Wärmeproduktion unter Allgemeinanästhesie kann der Körper den Verlust der Wärme über diese Mechanismen nicht ausgleichen (English et al. 1990). Weiterhin fehlt bei einer kardiovaskulären Operation die Angriffsfläche, einem Wärmeverlust kompensatorisch entgegenzuwirken, da in den meisten Fällen ein operativer Eingriff an den Extremitäten in der gleichen Sitzung notwendig ist, um z. B. Venen für Bypässe zu entnehmen oder eine inguinale Kanülierung durchzuführen. Aus diesem Grund können Wärmesysteme, die die Extremitäten einschließen, aus hygienischen Gründen oder aufgrund des Operationsgebietes nicht angewandt werden.

Ältere Menschen zeigen eine höhere Variationsbreite ihrer Körperkerntemperatur. Alterung ist mit einem progressiven Defizit der Wahrnehmung von Wärme und Kälte durch die Rezeptoren assoziiert. Zusätzlich ist das Vermögen, Wärme zu generieren, durch einen verminderten Metabolismus infolge abnehmender Muskelmasse eingeschränkt (El Gamal et al. 2000).

1.2.3 Auswirkungen und Komplikationen einer Hypothermie

Eine Erniedrigung der Körperkerntemperatur bis zu 20 °C senkt die metabolischen Prozesse im Körper (Lewis 1956). Bei Patienten, deren Körperkerntemperatur im Mittel um 1,1 °C während einer Operation fiel, wurde postoperativ eine durchschnittliche Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs um 80% im Gegensatz zum basalen Verbrauch festgestellt (Goldberg und Roe 1966). Im Falle einer Hypothermie wurden multiple physiologische Störungen postuliert, die zu einer erhöhten Mortalitätsrate führen (Slotman et al. 1985). Dies bestätigte eine Studie von Karalapillai et al. 2011 für den Fall einer persistierenden Hypothermie < 36 °C über 24 h. Vasokonstriktion und *Shivering* (Kältezittern) als autonome Antworten des Körpers auf eine Hypothermie haben einen ungünstigen Einfluss auf kardiochirurgisch versorgte Patienten, da durch diese eine kardiale Belastung durch erhöhten Sauerstoffverbrauch sowie eine verspätete Extubation entsteht und einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation nach sich zieht (Mort et al. 1996). Außerdem treten kardiale Ereignisse einschließlich einer instabilen Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzstillstand, Myokardischämien und ventrikulärer Tachykardien sowie eine erschwerte Wundheilung und vermehrte Wundinfektionen auf (Insler et al. 2000, Karalapillai et al. 2009). Der Patient registriert die Hypothermie als Unbehagen, die Pharmakokinetik eingesetzter intravenös applizierter Medikamente wird verlängert (Reynolds et al. 2008). Aus einer postoperativen Hypothermie entstehen weitere Komplikationen, wie zum Beispiel verlängerte Liegezeiten im Aufwachraum, auf der Intensivstation und eine Verlängerung des gesamten Krankenhausaufenthaltes und damit einhergehend ökonomische Verluste. Vermehrte Blutverluste resultieren aus einer Hypothermiebedingten Störung der Thrombozytenfunktion sowie der plasmatischen Gerinnung und führen dadurch zu einem gesteigerten Transfusionsbedarf (Rajagopalan et al. 2008).

1.3 Physiologie der Thermoregulation

Die Körperkerntemperatur des Menschen unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, ist abhängig von der physikalischen Aktivität und vom Alter und ist bei Frauen zusätzlich durch den Menstruationszyklus beeinflusst. Die Fähigkeit einer autonomen Regulation der Körperkerntemperatur eröffnet dem Menschen als homoiothermes Wesen die Möglichkeit, unabhängig von der Umgebungstemperatur eine gleichwarme Körpertemperatur aufrecht zu erhalten (Sessler 1997).

1.3.1 Wärmeproduktion

Die Gewebe des Körpers produzieren Wärme proportional zu ihrem Grundumsatz (Hynson et al. 1993). Zur Wärmeproduktion werden als Hauptsubstrate Glukose, Proteine und Fett im menschlichen Körper herangezogen. Im aeroben Stoffwechsel entstehen so Kohlendioxid und Wasser. Metabolismus ist die wichtigste innerliche Quelle der Wärmeproduktion des Menschen (Clark et al. 1954). Das *Shivering* erhöht zusätzlich die Wärmeproduktion (Burton 1956).

1.3.2 Mechanismen der Thermoregulation

O'Connor postulierte 1919, dass einem Tier drei Mechanismen zum Verlust von Wärme zur Verfügung stehen. Das Schwitzen, die Atmung und die Weitstellung der kutanen Blutgefäße. Mit Hilfe eines Kalorimeters wurde untersucht zu welchen Anteilen der menschliche Körper die produzierte Wärme abgibt. Aus den Messergebnissen wurde die These einer "neutralen Zone" geformt, in welcher der Körper genauso viel Wärme produziert, wie auch verliert. Diese Zone befindet sich innerhalb einer Umgebungstemperatur zwischen 30-32 °C. Fällt die Umgebungstemperatur, so steigt der Wärmeverlust des Menschen durch steigende Radiation und Konvektion (Hardy und Du Bois 1937).

Die Regulation der Körperkerntemperatur des Menschen hängt im Wesentlichen von afferenten thermosensitiven Sensoren ab, die die Einflüsse aus der Umgebung an das zentrale Thermoregulationszentrum - den Hypothalamus - senden. Ein großer Teil dieser thermoregulatorischen Afferenzen ist im ZNS gelegen, etwa 20% der Afferenzen wird durch periphere Thermorezeptoren gebildet. So wird eine kalte Peripherie (Haut, Gewebe des Abdomens oder des Thorax) an das zentrale Nervensystem - in die präoptische Region des Hypothalamus - gemeldet (Insler und Sessler 2006).

Diese Signale werden mit einem Schwellenwert verglichen. Wird ein bestimmter Schwellenwert über- bzw. unterschritten, so versucht der Körper seine physiologische Körperkerntemperatur zurückzuerlangen. Normalerweise wird die Körperkerntemperatur in einem definierten Rahmen konstant gehalten. Hier findet bei minimaler Temperaturänderung keine Aktivierung der thermoregulatorischen Mechanismen statt (sogenannte „*interthreshold range*“). Bei Männern und Frauen ist dieser Bereich mit 0,2 °C gleich groß (Lopez et al. 1994).

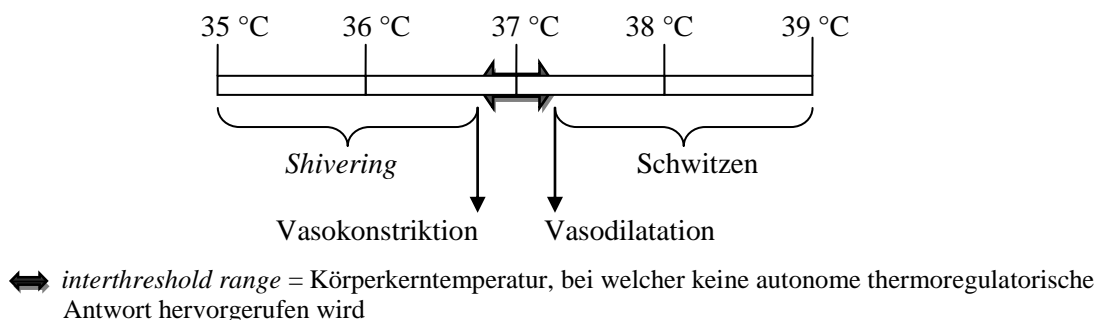


Abb.1: Thermoregulationsschwellen des erwachsenen Menschen (nach Lopez et al. 1994)

1.3.3 Physikalische Grundlagen des Wärmeverlusts

Ein Austausch der Körperwärme mit der Umgebung findet durch Konvektion, Radiation, Konduktion und Evaporation (Schwitzen und Atmung) statt. Am Wichtigsten für die Wärmeabgabe des Körpers ist mit etwa 60% die Radiation zu nennen. An zweiter Stelle steht die Konvektion. Durch Evaporation aus der Atemluft geht weniger als 10% der metabolisch produzierten Wärme verloren (Clark et al. 1954).

Innerhalb moderner Operationssäle wird die Luft bis zu 15x pro Stunde ausgetauscht, wodurch die Wärmeabgabe durch Konvektion erhöht wird und den Raum subjektiv kälter erscheinen lässt (Hart et al. 2011).

1.3.4 Innerer Wärmefluss

Burton teilte den Körper 1935 in zwei Kompartimente: einen Körperkern und eine Peripherie. Im Körperkern wird jederzeit eine gleichmäßige Temperatur um $37\text{ °C} \pm 0,2\text{ °C}$ gehalten. Innerhalb dieses Grenzbereiches greift der Körper nicht durch aktive Änderung der Thermoregulation ein (Sessler 1991). Als Körperkern werden gut durchblutete Organe im Stamm und der Kopf definiert (Burton 1935). Der Körperkern macht somit 60-80% der Körpermasse aus (Matsukawa et al. 1995 b). Gewebe, welche im Tagesverlauf durch Änderung der Umgebungsumstände (Kleidung, Witterung) und der daraus folgenden Änderung der Größe der Vasokonstriktion Temperaturschwankungen unterliegen, werden zur Peripherie gezählt. Hierzu gehören vor allem die Extremitäten. Die Temperatur im peripheren Kompartiment ist bei moderater Umgebungstemperatur im Mittel 2-4 °C kälter als der Körperkern (Burton 1935). Ein größeres Gefälle von Körperkerntemperatur zur Peripherie ist im Falle einer Vasokonstriktion zu erwarten, welche ein Abströmen von Wärme aus dem Körperinneren in die Peripherie verhindert (Sessler 2000). Der Temperaturgradient wird durch tonische thermoregulatorisch induzierte Vasokonstriktion arteriovenöser Shunts in den Fingern und Zehen aufrechterhalten (Hales et al. 1985). Im Unterschied zum Körperkern kann die Peripherie je nach Umgebungstemperatur auf diese Weise starken Schwankungen unterliegen. Um einen Steady State der Körperkerntemperatur zu erreichen muss die metabolisch produzierte Wärme wieder aus dem Körper abgeführt werden. 95% dieser Wärme wird über die Haut abgegeben, nur ein kleiner Rest geht über die Atmung verloren (Bickler und Sessler 1990).

1.4 Äußere Einflüsse auf die Körperkerntemperatur

1.4.1 Einfluss von Anästhetika auf die Körperkerntemperatur

Eine Anästhesie ändert die unter normalen Umständen vorhandenen Mechanismen der Thermoregulation. Normalerweise reagiert der Mensch bei Kälteexposition mit peripherer Vasokonstriktion oder mit einem erhöhten Metabolismus um die Körperkerntemperatur aufrecht zu erhalten. Einem anästhesierten, paralysierten Patienten fehlt diese Anpassungsfähigkeit, er wird partiell oder komplett poikilotherm und verliert Wärme an die Umgebung (Morris 1971 a). Unter einer Narkose ist die Thermoregulation in einer dosisabhängigen Form inhibiert. Die *intertreshold range* weicht unter dem Einfluss der Anästhetika von den üblichen engen Grenzen ($37 \pm 0,2$ °C) auf bis zu ± 4 °C ab (Matsukawa et al. 1995 b).

Eine Allgemeinanästhesie begünstigt eine Vasodilatation auf zwei Wegen. Die eingesetzten Narkotika reduzieren durch zentrale Inhibition die Thermoregulation und den Sympathikotonus, sodass die Schwelle der Vasokonstriktion deutlich unter die physiologische Regulation der Körperkerntemperatur sinkt (Matsukawa et al. 1995 b). Dadurch wird eine Umverteilung entlang des Temperaturgradienten in die kältere Peripherie begünstigt (Hall 1978). Die Gabe von intravenösen Anästhetika, wie z.B. Propofol, vermindert die Schwelle für die Vasokonstriktion linear zur Erhöhung der Plasmakonzentration des Anästhetikums (Sessler 1997). Der Körper bleibt so einer kalten Umgebung - wie dem Operationssaal - ausgesetzt, ohne einem Temperaturverlust entgegen zu können. Die Wärmeproduktion ohne Muskelzittern (*non-shivering*) bleibt unter Allgemeinnarkose aus, während eine Wärmeproduktion mittels Kältezittern durch Gabe von Muskelrelaxation unterbunden ist. Eine Allgemeinanästhesie reduziert die metabolische Wärmeproduktion um mindestens 30 % (Matsukawa et al. 1997).

Während einer Anästhesie bleibt die Möglichkeit zu schwitzen erhalten, tritt jedoch durch die zuvor beschriebene veränderte Thermoregulationsschwelle erst in einem höheren Temperaturbereich als unter physiologischen Bedingungen auf (Washington et al. 1993).

1.4.2 Temperaturverlauf bei Operation an einer HLM

Eine Operation am blutleeren, stehenden Herzen wurde durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine möglich. Erstmals im Jahr 1953 operierte John Gibbon ein menschliches Herz einer 18-jährigen Frau mit einem großen atrialen Septumdefekt mit Unterstützung durch eine HLM (Hill 1982). Durch einen extrakorporalen Bypass als Ersatzkreislauf übernimmt diese künstlich die Funktion von Herz und Lunge und stellt so während des Eingriffs die Perfusion und Oxygenierung der Gewebe des gesamten Körpers sicher.

Zwischen dem venösen System (Vena cava superior und inferior) und dem arteriellen System wird

ein Umgehungskreislauf geschaffen, welcher über spezielle Pumpen (Roller- und Zentrifugalpumpen) einen kontinuierlichen Fluss des Blutes aufrecht erhält. Ein zwischengeschalteter Oxygenator führt Sauerstoff zu und entzieht dem Blut Kohlenstoffdioxid. Der künstliche Herzstillstand wird durch Applikation einer kardioplegen Flüssigkeit herbeigeführt. Es existieren kalte (4 °C) und körperwarme Kardioplegien unterschiedlicher pharmakologischer Zusammensetzung, welche dem Körper mittels Kanülen über zwei verschiedene Wege zugeführt werden. Retrograd über den Sinus coronarius und antegrad über die proximale Aorta ascendens. Diese Lösungen führen zu einem verminderten Sauerstoffverbrauch und einer verlängerten Ischämietoleranz der Herzmuskelzellen (del Nido et al. 1985).

Ein System zur Thermoregulation senkt die Temperatur des arteriell zugeführten Blutes und schafft auf diese Weise eine milde Hypothermie zur Protektion der menschlichen Gewebe, vor allem des zentralen Nervensystems als vulnerabelstes Organ bei Sauerstoffmangel (Nathan et al. 1995). Normalerweise wird eine Senkung der Körperkerntemperatur zwischen 30-32 °C angestrebt und nach abgeschlossener Operation erfolgt eine Wiedererwärmung vor Diskonnektion von der HLM auf eine physiologische BCT auf 36 bis 37 °C (Nathan und Polis 1995).

1.4.3 Entstehung eines postoperativen *Afterdrops*

Nachdem die Herz-Lungen-Maschine diskonnektiert wurde, wird der Körper wieder der eigenen Thermoregulation überlassen. Die unter normalen Verhältnissen auftretende Vasokonstriktion - als Antwort auf einen Temperaturverlust - ist durch die Anästhesie unterbunden (Matsukawa et al. 1995 b). Aus diesem Grund wird, neben dem Verlust von Körperwärme an die Umgebung, die zuvor zugeführte Wärme aus dem Körperkern in die Peripherie umverteilt und der *Afterdrop* entsteht - analog zur Umverteilung der Wärme während der Induktion einer Allgemeinanästhesie - trotz kutaner Wärmezufuhr (Sessler 2000). Die Größe des *Afterdrops* hängt von der Masse der vorhandenen Wärme im Körperkern ab, welche zur Peripherie geleitet werden kann. Wird postoperativ ein konvektives oder konduktives Wärmesystem genutzt, bleibt der *Afterdrop* klein (Hynson und Sessler 1992). Pujol et al. (1996) halten die synchrone Messung der Tympanaltemperatur und der Hauttemperatur des Beines für geeignete Parameter zur Beurteilung einer adäquaten Erwärmung während eines kardiopulmonalen Bypasses. Kliniker versuchen diesen *Afterdrop* möglichst gering zu halten, da er das postoperative Risiko für Komplikationen erhöht.

1.5 Folgen einer postoperativen Hypothermie

Eine postoperative Hypothermie birgt Risiken, die unterschiedliche Organsysteme betreffen. Im Allgemeinen ziehen diese Komplikationen einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und somit auch vermehrte Kosten für das Gesundheitssystem nach sich (Reynolds et al. 2008).

1.5.1 Kardiale Morbidität

Kardiale Komplikationen werden besonders bei Hochrisikopatienten durch eine Hypothermie verdreifacht (Doufas 2003). Ein Zusammenhang zwischen einer postoperativen Hypothermie und einer Myokardischämie besteht unabhängig vom Alter der Patienten (Nathan und Polis 1995). Patienten mit kardialer Vorerkrankung, deren Körperkerntemperatur postoperativ unter 36 °C sank, erlitten signifikant häufiger ventrikuläre Tachykardien, instabile Angina pectoris oder einen Herzstillstand (6,3% vs. 1,4% der normothermen Patienten). Das Risiko einer kardialen Komplikation konnte durch Erhalt der Normothermie um 55% gesenkt werden (Frank et al. 1997).

1.5.2 Shivering

Muskelzittern einer nackten Versuchsperson trat bei Außentemperaturen unter 27 °C auf. Hierbei stieg der Sauerstoffbedarf der Versuchsperson nicht an, bis diese das Muskelzittern auch subjektiv bemerkten (Hardy und Du Bois 1937). Während des *Shivering*s steigt der Metabolismus des Körpers um 100-150%, während dieser die produzierte Wärme nur zu 10-15% abgibt und somit versucht, die erzeugte Wärme zu erhalten und den Körper im Falle einer Hypothermie wieder zu erwärmen. *Shivering* wurde durch Senkung der Körperkerntemperatur unter 36 °C (zwischen 35-36 °C) erzeugt. Die Schwelle zum *Shivering* liegt 1 °C unter der Schwelle der Körperkerntemperatur bei der eine Vasokonstriktion ausgelöst wird (Lopez et al. 1994).

1.5.3 Einfluss auf den Gerinnungsstatus

Enzyme haben ein bestimmtes Temperaturoptimum. Entsteht während einer Operation ein Temperaturverlust des Körperkerns werden die Enzyme in ihrer Funktion eingeschränkt. Die Enzyme der Gerinnungskaskade sind davon betroffen, wie auch die Funktion der Thrombozyten. Somit werden sowohl der extrinsische als auch der intrinsische Weg der Koagulation durch eine Hypothermie beeinflusst. Schon eine milde Hypothermie (< 1 °C) erhöht den Blutverlust um ca. 16% und erhöht zusätzlich das relative Risiko einer Transfusion um durchschnittlich 22% (Rajagopalan et al. 2008). Verschiedene Faktoren tragen zu einer Koagulopathie hypothermer Patienten bei. Hier sind die Dysregulation der Gerinnungsfaktoren und der Thrombozyten, die Aktivierung der Fibrinolyse und ein Endothelschaden zu nennen (Kirkpatrick et al. 1999). In einer Studie von Wolberg et al. 2004 wurde beobachtet, dass Defekte in der Hämostase zwischen 33 bis 37 °C vor allem durch eine gestörte Plättchenfunktion (Adhäsion und Aggregation) bedingt sind, wohingegen die Enzymaktivität in diesem Temperaturbereich nur leicht reduziert ist. Unter 33 °C

tragen sowohl eine eingeschränkte Plättchenfunktion als auch die verminderte Enzymaktivität der Koagulationskaskade zur Koagulopathie bei. Die Blutungszeit als Faktor, welcher von einer suffizienten Plättchenadhäsion abhängig ist, ist unter einer Hypothermie prolongiert (Michelson et al. 1999). Die durchschnittliche Größe von Plättchenaggregaten war bei 33 °C verglichen mit der Größe bei 37 °C um 40 % verringert. Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich bei 33 °C in Bezug auf die Plättchenadhäsion (Wolberg et al. 2004). Sowohl bei Normothermie als auch bei Hypothermie zeigt sich eine negative Korrelation von Blutungszeit und der Hauttemperatur des geschädigten Areals. Bei Wiedererwärmung des Pavians - dem Versuchstier der Studie - auf normotherme Temperaturen, war die Dysfunktion der Thrombozyten reversibel. Eine weitere Erwärmung über den Punkt der Normothermie hinaus brachte bei den Untersuchungen keine weitere Verkürzung der Blutungszeit. Die Plättchendysfunktion ist durch die verminderte Produktion des Thromboxan B2 begründet, welche ebenso eine Temperaturabhängigkeit aufweist (Valeri et al. 1987).

1.5.4 Blutverluste

Hb-relevante Blutverluste und darauf folgende Bluttransfusionen treten, bedingt durch eine Koagulopathie nach HLM-OP, häufig auf. Ein Zusammenhang mit einem erniedrigten Fibrinogenwert und einer Notwendigkeit großer Mengen Blutprodukte (> 5EK's) zu transfundieren wurde postuliert (Karkouti et al. 2013). In einem Vergleich zwischen perioperativ gewärmten Patienten vs. Patienten, die keine Unterstützung durch wärmende Devices erhielten, wurde ein signifikant geringerer Blutverlust bei perioperativ erhaltener Normothermie und damit verbunden eine seltenere Indikation zur Transfusion nachgewiesen (Hofer et al. 2005). Dieser Effekt einer Hypothermie ließ sich ebenfalls bei operativen Eingriffen am Kniegelenk nachweisen. Intra- und postoperativ verloren hypotherme Patienten signifikant mehr Blut als normotherme Patienten (Schmied et al. 1996).

1.5.5 Wundinfektionen

Das Risiko einer Wundinfektion steigt bei einer BCT < 35 °C antiproportional zur gemessenen Körperkerntemperatur um 221% pro Grad Celsius (Seamon et al. 2012). Ein Verlust von nur 1,9 °C der Körperkerntemperatur verdreifacht das Auftreten von Infektionen der Operationswunde und verlängert den Krankenhausaufenthalt um 20% (Kurz et al. 1996). Nach Untersuchungen im Tiermodell wurde postuliert, dass diese Infektionen zum einen begründet in einer Hypothermiebedingten Affektion der Antikörper- und Zell- vermittelten Immunität liegt, zum anderen ist die Sauerstoffverfügbarkeit im peripheren Wundgewebe durch eine Hypothermie herabgesetzt (Jönsson et al. 1988).

2 Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

2.1.1 Studiendesign

Diese Arbeit untersucht die Auswirkungen einer postoperativen milden Hypothermie nach herzchirurgischem Eingriff unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Dabei sollen retrospektiv die Auswirkungen bezüglich des *Outcome* der operierten Patienten mit einer postoperativen milden sowie moderaten Hypothermie beurteilt werden. Außerdem wird untersucht, welche prä- und intraoperative Faktoren einen Einfluss auf die Entstehung einer milden postoperativen Hypothermie haben.

Die postoperative Hypothermie wurde definiert als das Temperaturminimum innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme auf der Intensivstation, welches mit Hilfe eines Blasenkatheters mit integriertem Thermometer (Foley Catheter Temp. Sensor Fc 400-18, Respiratory Support Products, Melinckrodt Medical) gemessen wurde.

2.1.2 Studienort

Das gesamte Patientenkollektiv wurde in der Abteilung Thorax-Herz-Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen operiert und postoperativ auf der operativen Intensivstation 0118 der Klinik für Anästhesiologie versorgt.

2.1.3 Studienzeitraum

Die in der Studie ausgewerteten herzchirurgischen Operationen an der Herz-Lungen-Maschine wurden vom 18.12.2003 bis 30.11.2006 durchgeführt. Während dieses Zeitraums unterzogen sich etwa 2500 Patienten dieser Art der Operation.

2.2 Datenerhebung

Das Patientenkollektiv dieser Studie besteht aus 1824 Patienten, die im Zeitraum vom 18.12.2003 bis zum 30.11.2006 in der Universitätsmedizin Göttingen an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Dabei umfassten die Eingriffe Bypass-Operationen, Herzklappen-Operationen sowie kombinierte Eingriffe aus Bypass- und Klappenoperationen.

Von insgesamt 174 in der Datenbank erhobenen Parametern stammen 52 aus dem präoperativen, 27 aus dem intraoperativen und 95 aus dem postoperativen Zeitraum. Relevant für den Bereich der Hypothermie waren 24 präoperative, 15 intraoperative Parameter, deren Signifikanz zunächst univariat auf die zu untersuchenden *Outcome*-Parameter (s.u.) getestet wurde. Signifikante Parameter wurden in die Studie eingeschlossen.

2.2.1 Ausschlusskriterien

Für einzelne ebenfalls signifikante Parameter ergaben sich Ausschlusskriterien:

- sehr geringes Auftreten: Einsatz des Cell-Saver bzw. der IABP, Gabe von Tranexamsäure
- nahezu vollständig eingesetzt im Kollektiv: Gabe von Aprotinin
- Ersatz durch weitere getestete Größe: OP-Dauer, HLM-Dauer, Ischämiezeit (ersetzt durch Reperfusionzeit), Gabe von kolloidalen Lösungen (ersetzt durch Gabe von kristalloiden Lösungen), Z.n. Reanimation, Einsatz der IABP (im Euro-SCORE enthalten)

Aus diesen Parametern wurden 18 prä- und intraoperative Variablen, die Zielgröße postoperative Körperkerntemperatur und acht postoperative Parameter in die Analyse aufgenommen.

Patienten mit einer Körperkerntemperatur $< 32\text{ °C}$ und $\geq 38,5\text{ °C}$ innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme auf die Intensivstation wurden vom untersuchten Kollektiv ausgeschlossen. Aortenbogensersatz-Operationen wurden vom Studienkollektiv ausgeschlossen, da diese intraoperativ an der Herz-Lungen-Maschine zur Neuroprotektion in eine tiefe Hypothermie ($< 32\text{ °C}$) versetzt werden. Außerdem führte eine inkomplette Datenerfassung der Zielparameter in den Datenquellen, sowie ein kardiochirurgischer Eingriff ohne Herz-Lungen-Maschine zum Ausschluss der Patienten. Eine in der gleichen Sitzung durchgeführte Thrombendarteriektomie der Arteria carotis führte nicht zum Ausschluss.

2.2.2 Datensammlung

2.2.2.1 Elektronische Patientenakte

Zur Anfertigung des Patientenkollektivs wurde als Grundlage das elektronische Dokumentationssystem der Kardiotechnik (Classic GISI) herangezogen. Es handelt sich dabei um eine Eigenentwicklung der Universitätsmedizin Göttingen, in welcher Patienten- und Fallnummern der Patienten gespeichert werden, die sich einer herzchirurgischen Operation an der Herz-Lungen-Maschine unterziehen. Es erfolgte eine Abfrage der Patienten- und Fallnummern, die zwischen Dezember 2003 und November 2006 an der HLM operiert wurden.

Durch Hinzunahme des Ixserve (Ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland), ein weiteres an der Universitätsmedizin Göttingen genutztes elektronisches Patienten- und Befunddokumentationssystem, wurde der stationäre Aufenthalt (Aufnahmezeitpunkt, Operation, Aufenthalt auf der Intensivstation, Entlassung oder ggf. Todestag) der Patienten ermittelt. Laborwerte werden im Ixserve gespeichert, diese konnten anhand definierter Zeitpunkte durch eine IT-Abfrage aus dem System zur Analyse bereitgestellt werden.

Intraoperative Daten wie Operationszeiten und Einsatzzeiten der HLM wurden durch den Kardiotechniker im Classic GISI dokumentiert und standen so ebenfalls zur Verfügung.

Weitere zur Auswertung verwendete Daten stammen aus dem GISI-System, einem Managementsystem für Patientendaten, welches ein eigens für die Universität Göttingen entwickeltes Datenaufzeichnungssystem darstellt. Das Göttinger Informationssystem für Intensivstation und OP - kurz GISI - speichert rechnergestützt die Dokumentation von personenbezogenen Daten. Die Dokumentation im angeschlossenen Aufenthalt auf der Intensivstation erfolgte durch das GISI, sodass wichtige Informationen (Verlaufs- und Laborparameter, Therapiepläne, Komplikationen, etc.) aus diesem System zur Auswertung genutzt werden konnten (Rathgeber et al. 1998).

Mit Unterstützung der Abteilung für Informationstechnologie der Universitätsmedizin Göttingen wurden die benötigten Daten anhand der Patienten- und Fallnummern aus den elektronischen Datenquellen abgefragt und in Form von Excel-Tabellen (Excel 2003, Microsoft, USA) zur Verfügung gestellt.

2.2.2.2 Papierbasierte Patientenakte

Weitere Patientendaten wurden aus den papierbasierten Patientenakten erhoben. Die papierbasierten Patientenakten wurden aus dem Archiv der Universitätsmedizin Göttingen bestellt und per Hand ausgelesen. Die Daten wurden in eine Microsoft Access-Datei (Access 2003, Microsoft, Redmond, USA) eingegeben und somit digitalisiert. Als Quellen dienten die Arztbriefe und Befunde der letzten Aufenthalte in der Universitätsmedizin Göttingen. Dazu gehörten

Arzt- bzw. Verlegungsbrief der zuweisenden Klinik, Anamnese- und Untersuchungsbogen der aufnehmenden Abteilung, Echokardiographie- und Herzkatheterbefunde, Anästhesie- und Operationsprotokoll und das Protokoll der Herz-Lungen-Maschine. Außerdem Befunde weiterer apparativer Untersuchungen (z.B. Lungenfunktionstest), Therapiepläne der operativen Intensivstation 0118, Entlassungs- bzw. Verlegungsbrief und evtl. die Todesbescheinigung.

2.3 Datensicherung und Anonymisierung

Die Daten aus der Access-Datei wurden in eine Excel-Datei umgewandelt. Im folgenden Schritt wurden die verschiedenen Excel-Tabellen zu einem Datensatz (Grunddatei) zusammengeführt. Zunächst wurden die Daten mit Hilfe des Patientennamens und der Patientennummer nicht anonymisiert erfasst. Bei Erstellung der Grunddatei wurden die Zielparameter doppelt-pseudonymisiert, indem jedem Patienten eine laufende Nummer zugeteilt wurde, welche im Weiteren in eine Zufallsnummer umgewandelt wurde. Über einen verschlossenen und separat aufbewahrten Studienordner kann die Zuordnung der Patienten weiterhin nachvollzogen werden.

2.3.1 Votum der Ethikkommission

Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit abgeschlossenen Krankheitsverläufen und benötigte zur Datenerhebung keinerlei aktuelle personenbezogene Nachfragen. Alle Datensätze wurden einer doppelten Pseudonymisierung unterzogen. Nach den geltenden Bestimmungen der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen ist hierfür kein Votum des Gremiums notwendig. Eine Anfrage an die Ethikkommission erfolgte unter der Antragsnummer: DOK_05_2013. Die Unbedenklichkeit des zuvor beschriebenen Vorgehens wurde durch das Gremium der Ethikkommission bestätigt.

2.4 Parameter zur Analyse

2.4.1 Körperkerntemperatur (BCT = *body core temperature*)

Die Körperkerntemperatur wurde kontinuierlich durch ein Blasenthermometer erfasst. Zur Klassifikation der Patienten wurde die maximale Körperkerntemperatur der Patienten innerhalb der ersten postoperativen Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation genutzt. Für die vorliegende Studie wurde die Körperkerntemperatur $< 36\text{ °C} / \geq 36\text{ °C}$ als Trennwert zwischen der hypothermen und normothermen Gruppe festgelegt. Dabei wurde die milde Hypothermie als Körperkerntemperatur $< 36\text{ °C}$ definiert. Bei einer Hypothermie $< 35\text{ °C}$ wurde der Terminus "moderate Hypothermie" angewandt.

2.4.2 Prädiktoren

In die Analyse wurden 18 Prädiktoren aufgenommen, deren Einfluss auf eine postoperative Hypothermie als auch auf festgelegte *Outcome*-Parameter der Patienten überprüft werden sollte. Diese Variablen sind sowohl prä- als auch intraoperativ erhobene Daten, welche im Folgenden zusammenfassend als Prädiktoren bezeichnet werden.

Tab. 2: Ursprung und Definition der präoperativen Prädiktorvariablen

Prädiktor-Variable	Definition	Datenquelle	Skalenniveau
Bypass-Operation	Alleinige Bypassoperation	Classic GISI	dichotom
Klappen-Operation	Isolierter Klappenersatz jeder Art	Classic GISI	dichotom
Kombinierte Operation	Bypass und Klappen-OP	Classic GISI	dichotom
Geschlecht	Männlich/Weiblich	Ixserv	dichotom
Katecholaminpflichtig präoperativ	Katecholamingabe vor Narkoseeinleitung	Krankenakten / GISI	dichotom
Euro-SCORE	Präoperativer Risikoscore, siehe Kap. 2.5	Krankenakten / GISI	metrisch
Alter	Patientenalter in Jahren	Ixserv	metrisch
BMI	Body-Mass-Index (kg/m ²)	GISI	metrisch
Hämoglobin-Wert	Präoperativ (g/dl)	Ixserv	metrisch
Quick	Präoperativ (%)	Ixserv	metrisch
Serum-Kreatinin	Präoperativ (mg/dl)	Ixserv	metrisch
Thrombozytenzahl	Präoperativ (n/ μ l)	Ixserv	metrisch

Tab. 3: Ursprung und Definition der intraoperativen Prädiktorvariablen

Prädiktor-Variable	Definition	Datenquelle	Skalenniveau
Reperfusionzeit HLM	Zeit der Wiedererwärmung (min)	Classic GISI	metrisch
Minimale Temperatur HLM-Maschine	Temperaturminimum in Perfusionszeit (°C)	Classic GISI	metrisch
Anzahl kristalloide Infusionen	Gabe von Vollelektrolytlösung intraoperativ	Narkoseprotokoll	metrisch
Anzahl EK's intraoperativ	Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK)	Narkoseprotokoll	metrisch
Anzahl FFP's intraoperativ	Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP)	Narkoseprotokoll	metrisch
Anzahl TK's intraoperativ	Gabe von Thrombozytenkonzentraten	Narkoseprotokoll	metrisch

2.5 Euro-SCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*)

Der Euro-SCORE wurde als Kovariable in die logistische Regression eingebunden. Er stellt einen Risikoscore zur präoperativen Risikostratifizierung dar. In dieses Punktesystem sind 17 präoperative objektivierbare Risikofaktoren integriert, die zu einem Score addiert werden. Anhand dieses Scores ist es möglich, präoperativ das Risiko der 30 Tages-Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen zu errechnen. Der Euro-SCORE ist in 3 Risikogruppen unterteilt. Niedriges Risiko (1-2 Punkte), mittleres Risiko (3-5 Punkte) und hohes Risiko (≥ 6 Punkte) (Nashef et al. 1999). Da eine Vielzahl von präoperativen Parametern einfließen, kann dieser als Maß des präoperativen Gesundheitszustandes gesehen werden.

Tab. 4: Punktesystem des Euro-SCORE (nach Nashef et al. 1999, Seite 11)

Patientendaten	Definition	Punkt- zahl
Alter	< 5 oder > 60 Jahre	1
Geschlecht	weiblich	1
Chronische Lungenerkrankung	Langzeit-Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden für Lungenerkrankung	1
Extrakardiale Gefäßerkrankung	≥ 1 der folgenden: Claudicatio, Carotisstenose > 50 %, (p)AVK Vor-OP oder geplante OP an der abdominalen Aorta, Abgänge der Aorta oder der Carotiden	2
Neurologische Erkrankung	Schwere Funktionseinschränkung im Tagesablauf - Morbus Parkinson (mit Medikation) - Zerebrale Ischämie mit Residuen - Bettlägerigkeit als Folge einer neurologischen Diagnose	2
Herzchirurgische Vor-Operation	Vor-OP mit Eröffnung des Perikards	3
Serum Kreatinin	> 2,273 mg/dl präoperativ	2
Aktive Endokarditis	Andauernde Antibiotikatherapie der Endokarditis bis zur Operation	3
Kritischer präoperativer Zustand	≥ 1 der Folgenden: ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, verhindertem plötzlichen Herztod, präoperative Herzdruckmassage, präoperative Intubation, präoperative inotrope Unterstützung, IABP, präoperatives renales Versagen (Anurie/Oligurie < 10 ml/h)	3
Instabile Angina pectoris	Nitro-Perfusor i.v. bis Ankunft im OP	2
LV-Dysfunktion	moderat oder LVEF 30-50 % schwer oder LVEF < 30 %	1 3
Vergangener Myokardinfarkt	< 90 Tage	2
Pulmonaler Hypertonus	Systolischer pulmonal arterieller Druck > 60 mmHg	2
Notfall-Operation	Operation am gleichen Arbeitstag	2
Nicht nur isolierte Bypass-Operation	Andere zusätzliche Herzoperation	2
Operation an thorakaler Aorta	Operation an Aorta ascendens, descendens oder des Aortenbogens	3
Postinfarkt-Septumruptur		4

2.6 Outcome-Parameter

Es wurden acht *Outcome*-Parameter erfasst, welche im Folgenden anhand des Median dichotomisiert wurden. Die Dichotomisierung erfolgte zum Zwecke der Anwendbarkeit einer logistischen Regression. Durch die Anwendung dieses mathematischen Verfahrens wird das Odds-Ratio als Effektschätzer ermittelt, mit Hilfe dieser wird eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse ermöglicht. Es handelt sich dabei ausschließlich um postoperative Parameter. Die Definitionen der *Outcome*-Parameter sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Tab. 5: Definition und Datenquellen der *Outcome*-Parameter

<i>Outcome</i> -Variable	Definition	Datenquelle
Mortalität ICU	Ja / Nein	Krankenakte
Liegedauer ICU	Mehr als zwei Tage Aufenthalt auf der Intensivstation	Ixserv
Beatmungsdauer	Mehr als zwölf Stunden postoperativ	Ixserv
Blutverluste in 24 h post-OP	> 600 ml	Ixserv
Anzahl Erythrozytenkonzentrate in 24 h	> 260 ml	GISI
Anzahl Thrombozytenkonzentrate in 24 h	> 0 ml	GISI
Postoperative Nierenschädigung	AKIN-Score > 1 (siehe Kap. 2.7)	Ixserv
Rethorakotomie	Ja / Nein	GISI / Krankenakte

2.7 AKIN-Score als *Outcome*-Parameter der postoperativen Nierenschädigung

Als ein *Outcome*-Endpunkt wurde die akute Nierenschädigung (englisch: *acute kidney injury*, *AKI*) gewählt. Diese Komplikation tritt häufig nach Operationen an der HLM auf und wird mit Hilfe der 2007 von Mehta et al. veröffentlichten AKIN-Kriterien (Acute Kidney Injury Network) nach verschiedenen Schweregraden klassifiziert (Mehta et al. 2007). Die AKIN-Klassifikation umfasst drei Stadien, die in der untenstehenden Tabelle im Detail beschrieben werden. Nur eines der Kriterien Kreatinin-Anstieg oder Urinausscheidung muss für ein Stadium zutreffen.

Tab. 6: AKIN-Klassifikation (nach Metha et al. 2007, R31 Seite 4)

Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	Zunahme ≥ 0.3 mg/dl, oder Zunahme $\geq 150\%$ - 200% (1.5-2fach) vom Ausgangswert	< 0.5 ml/kg pro Stunde für mehr als sechs Stunden
2	Zunahme $> 200\%$ - 300% (> 2 -3fach) vom Ausgangs- wert	< 0.5 ml/kg pro Stunde für mehr als sechs Stunden
3	Zunahme $> 300\%$ (> 3 fach) vom Ausgangswert oder Serum-Kreatinin ≥ 4.0 mg/dl mit einer akuten Zunahme um mindestens 0.5 mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie	< 0.3 ml/kg pro Stunde in 24 Stunden oder Anurie für 12 Stunden

2.8 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit MedCalc Version 12 (MedCalc Software bvba) durchgeführt. Für die deskriptive Auswertung wurde für kategorielle und dichotome Parameter Anzahl und Prozente, für metrische normalverteilte Daten Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. Für nicht-normalverteilte metrische Daten wurde die Angabe des Median und ausgewählter Quantile vorgezogen. Zur graphischen Veranschaulichung wurden Histogramme und Boxplots angefertigt. Boxplots zeigen standardmäßig den Median und die Interquartilerange (IQR), in dessen Bereich 50% der Werte liegen. Die Whiskers stellen das Minimum und Maximum der jeweiligen Werte dar.

Durch den D'Agostino-Pearson-Test und graphische Illustration wurde festgestellt, dass durch die gemessenen Parameter die Annahme der Normalverteilung nicht zu rechtfertigen ist.

Im ersten analytischen Schritt wurden die Vorhersagbarkeit und die Einflussfaktoren der postoperativen Körperkerntemperatur (im Weiteren Prädiktoren genannt, siehe Kap. 2.4.2) ermittelt.

Als Test wurde dazu die univariate Regression genutzt. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse lässt sich der Einfluss erklärender Variablen, hier der Prädiktoren, auf eine dichotome Zielvariable (BCT) untersuchen. Dabei wurde die Wahrscheinlichkeit des Eintritts der Zielvariablen (hier $BCT < 36\text{ °C}$) ermittelt (Bender et al. 2007). Die abhängige Variable (postoperative Körperkerntemperatur) lag dichotom vor. Eine Hypothermie wurde als Körperkerntemperatur $< 36\text{ °C}$ definiert, Normothermie lag analog dazu bei einer $BCT \geq 36\text{ °C}$ vor.

Im zweiten Schritt wurde mittels einer univariaten logistischen Regression untersucht, ob das Auftreten der *Outcome*-Parameter durch Prädiktoren, bzw. durch die postoperative Temperatur vorherzusagen ist. Diejenigen Prädiktoren, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die jeweiligen *Outcome*-Parameter zeigten, wurden im Weiteren in ein multivariates Modell aufgenommen, welches wiederum die Vorhersagbarkeit der *Outcome*-Parameter untersuchte. Die Parameter, die sich im multivariaten Modell als signifikant erwiesen, zeigten einen unabhängigen Einfluss auf das getestete *Outcome*. Das Odds-Ratio als Wahrscheinlichkeitsverhältnis ermöglicht es, die Art des Zusammenhanges der unabhängigen Variable mit der abhängigen Variable abzulesen (Long 1997). Die multivariate Analyse wurde mittels logistischer Regression durchgeführt. Als Methode wurde die "Backward-Testung" gewählt. Zum Ausschluss eines Parameters kam es bei einem p-Wert $p > 0,1$; bei einem $p < 0,05$ blieb der Parameter im weiteren Schritt der Analyse erhalten.

Für alle statistischen Tests wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ festgesetzt. Das bedeutet, dass ein p-Wert kleiner als 0,05 auf eine Ablehnung der Nullhypothese hindeutet.

Zur Veranschaulichung wurde für die graphische Darstellung eine Unterteilung der Körperkerntemperatur in 4 Gruppen gewählt. Da sich hier Hinweise auf einen Einfluss einer geringeren Körperkerntemperatur auf die *Outcome*-Parameter ergaben, wurde eine weitere Analyse mit Trennpunkt 35 °C analog zum zuvor beschriebenen Kollektiv durchgeführt. So ergab sich die Gruppe der moderaten Hypothermie $< 35\text{ °C}$ und die Gruppe der Patienten mit postoperativer Körperkerntemperatur $\geq 35\text{ °C}$.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das untersuchte Kollektiv umfasst 1824 retrospektiv analysierte Patientendatensätze. Die untersuchten Patienten wurden im Zeitraum vom 18.12.2003 bis 30.11.2006 operiert. 914 (50,1%) der eingeschlossenen Patienten unterzogen sich einer isolierten Bypassoperation. 314 (17,2%) Patienten unterzogen sich einer isolierten Klappenoperation und bei 596 (32,7%) Patienten wurde eine kombinierte Bypass- und Klappenoperation durchgeführt.

Das vorliegende Kollektiv besteht aus 1256 Männern (69%) und 568 Frauen (31%). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 67,5 Jahre ($\pm 0,5$). Der durchschnittliche EURO-Score lag bei 8,73 ($\pm 0,16$) Punkten. Laut Definition des Euro-SCOREs entspricht eine Punktzahl ≥ 6 Punkten der Hoch-Risiko-Gruppe. Im untersuchten Kollektiv verstarben 5,6% der Patienten nach der Operation (103 Patienten). Die Einteilung dieses Kollektivs erfolgte anhand der postoperativen Körperkerntemperatur (BCT) in zwei Gruppen. 6% der mild hypothermen Patienten starben auf der Intensivstation, in der normothermen Gruppe lag eine Mortalitätsrate von 5,3% vor.

3.1.1 Inzidenz der Hypothermie

Tab. 7: Deskriptive Statistik der Gruppeneinteilung in Normo- und Hypothermie

	Hypotherme Gruppe ($< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$)	Normotherme Gruppe ($\geq 36\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Anzahl Patienten	899	925
Inzidenz (in %)	48	52
Temperaturmaximum (1. Stunde postoperativ)	35,4 $^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,61$)	36,5 $^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,47$)

Die Patienten der mild hypothermen Gruppe (Anzahl 899) hatten als Temperaturmaximum innerhalb der ersten Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation eine maximale BCT kleiner $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, die Patienten der normothermen Gruppe (Anzahl 925) hatten eine maximale BCT von größer gleich $36\text{ }^{\circ}\text{C}$. Im Durchschnitt lag eine Temperatur von $36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,8$) vor. In der mild hypothermen Gruppe lag eine durchschnittliche Temperatur von $35,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,6$) vor, in der normothermen Gruppe dagegen eine durchschnittliche BCT von $36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,4$). Eine moderate Hypothermie ($< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$) trat postoperativ bei 127 (7%) Patienten auf.

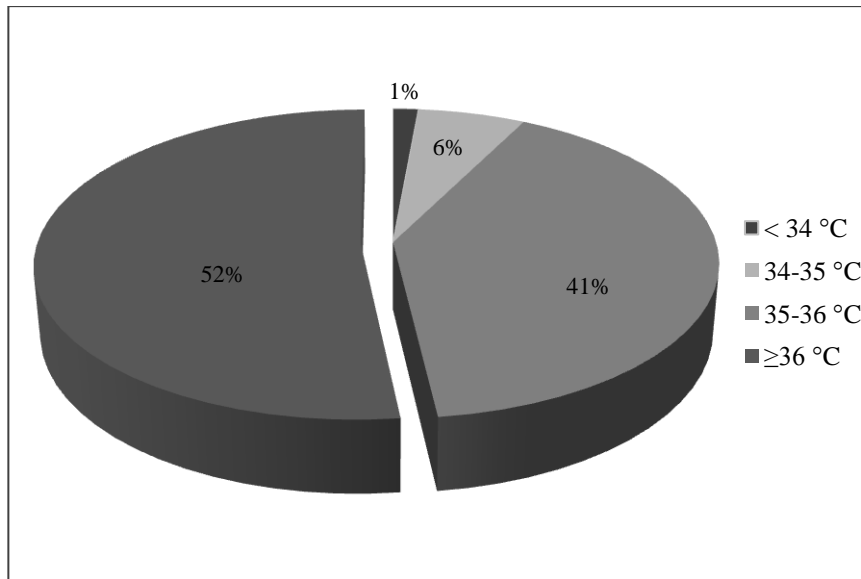


Abb.2: Inzidenz der postoperativen Körperkerntemperatur (links: Anteil der normothermen Patienten, rechts: Anteil der Patienten mit einer Hypothermie < 36 °C) im vorliegenden kardiochirurgischen Kollektiv (Verteilungen des jeweiligen Temperaturbereichs in %)

Mit einem Hypothermie-Anteil von 48% der Patienten des gesamten Kollektivs stellt sich die Inzidenz der milden Hypothermie (< 36 °C) innerhalb der einzelnen Operationsarten (alleinige Klappen-Operation, alleinige Bypass-Operation, kombinierte Operation aus klappenchirurgischem Eingriff mit Bypass-Operation) homogen verteilt dar. Somit ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Operationsarten (Bypass-OP: $p > 0,14$, Klappen-OP: $p > 0,6$, kombinierte Bypass- und Klappen-OP: $p > 0,05$) auf eine postoperative Hypothermie feststellen.

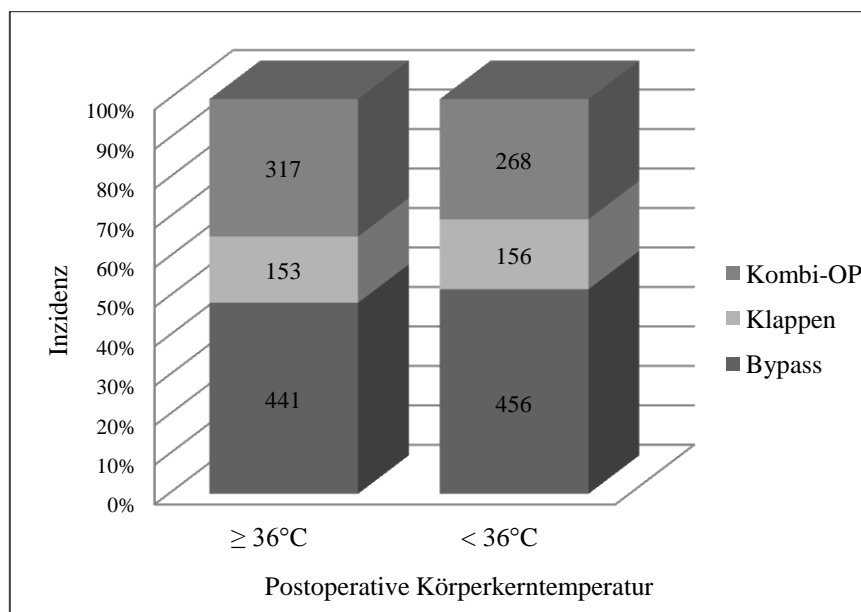


Abb.3: Häufigkeitsverteilung der drei Operationsarten innerhalb der hypothermen und normothermen Patientengruppe (in %) mit Angabe der absoluten Zahlen innerhalb der Säulen

3.2 Zusammenhang zwischen Prädiktoren und der postoperativen Körperkerntemperatur

Die im Folgenden tabellarisch aufgeführten Prädiktoren weisen einen Zusammenhang mit der Entstehung einer milden Hypothermie $< 36\text{ °C}$ bzw. einer moderaten postoperativen Hypothermie $< 35\text{ °C}$ auf. Nur diejenigen Prädiktoren mit einem signifikanten Zusammenhang in der univariaten Analyse sind in der Tabelle aufgeführt. Zusätzlich werden das Odds Ratio und das 95% Konfidenzintervall (CI) der Odds Ratio (OR) aufgeführt.

Tab. 8: Inzidenz der signifikanten Prädiktor-Variablen einer **milden postoperativen Hypothermie ($< 36\text{ °C}$) – univariate Analyse**

Prädiktor-Variablen	Körperkerntemperatur		p-Wert	Odds Ratio	95% CI
	$< 36\text{ °C}$	$\geq 36\text{ °C}$			
	Median (IQR)	Median (IQR)			
Reperfusionzeit (min)	36,0 (26,0-48,0)	40,0 (30,0-52,0)	0,0001	0,99	0,99 - 0,99
Minimale Temperatur HLM (°C)	32,4 (31,9-33,9)	32,6 (32,1-34,2)	0,0018	0,90	0,84 - 0,96
BMI (kg/m^2)	27,0 (24,0-29,0)	28,0 (25,0-31,0)	$< 0,0001$	0,94	0,92 - 0,96
Anzahl EK's intra-OP	2 (0-4)	2 (0-4)	0,0053	1,04	1,01 - 1,08
Anzahl FFP intra-OP	0 (0-0)	0 (0-0)	0,0199	1,09	1,01 - 1,19
Anzahl TK's intra-OP	0 (0-0)	0 (0-0)	0,0062	1,20	1,03 - 1,40

Mit der Entstehung einer milden postoperativen Hypothermie $< 36\text{ °C}$ waren eine kürzere Reperfusionzeit, eine niedrigere Minimaltemperatur an der HLM, ein niedrigerer BMI sowie die vermehrte Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma und Thrombozytenkonzentrate) signifikant assoziiert.

Tab. 9: Inzidenz der signifikanten Prädiktor-Variablen einer **moderaten postoperativen Hypothermie (< 35 °C)** – **univariate Analyse**

Prädiktor-Variablen	Körperkerntemperatur		p-Wert	Odds Ratio	95% CI
	< 35 °C	≥ 35 °C			
	Median (IQR)	Median (IQR)			
Minimale Temp. HLM (°C)	32,0 (31,6-32,7)	32,5 (32,0-34,1)	< 0,0001	0,71	0,62 - 0,80
BMI (kg/m ²)	26 (24 - 29)	27 (25 - 30)	0,0126	0,95	0,91 - 0,99
Anzahl EK's intra-OP	3 (2 - 5)	2 (0 - 4)	< 0,0001	1,11	1,06 - 1,16
Anzahl FFP intra-OP	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,0041	1,15	1,05 - 1,29
Anzahl TK's intra-OP	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,0152	1,18	1,03 - 1,35
Euro-SCORE-Summe	9 (7 - 11)	8 (6 - 11)	0,0041	1,08	1,02 - 1,13
Katecholamine präOP	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,0163	3,04	1,23 - 7,55

Eine geringere minimale Temperatur während des Kreislaufs an der HLM, ein niedrigerer BMI, eine höhere Summe des Euro-SCOREs sowie die vermehrte Gabe von EK, FFP und TK intraoperativ und die präoperative Abhängigkeit von Katecholaminen zeigten in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung einer moderaten postoperativen Körperkerntemperatur (< 35 °C).

3.3 Veranschaulichung der Inzidenz der *Outcome*-Parameter

Im Folgenden werden die *Outcome*-Parameter bezogen auf eine weitere Unterteilung der Körperkerntemperatur ($< 34\text{ °C}$, $34 - < 35\text{ °C}$, $35 - < 36\text{ °C}$, $\geq 36\text{ °C}$) dargestellt. Es handelt sich um das Maximum der Körperkerntemperatur, gemessen innerhalb der ersten Stunde postoperativ nach Ankunft auf der Intensivstation.

Tab. 10: Prävalenz der postoperativen Körperkerntemperatur (BCT)

Maximum der BCT	$< 34\text{ °C}$	$34 - < 35\text{ °C}$	$35 - < 36\text{ °C}$	$\geq 36\text{ °C}$
Anzahl der Patienten	26	111	740	947
	877			

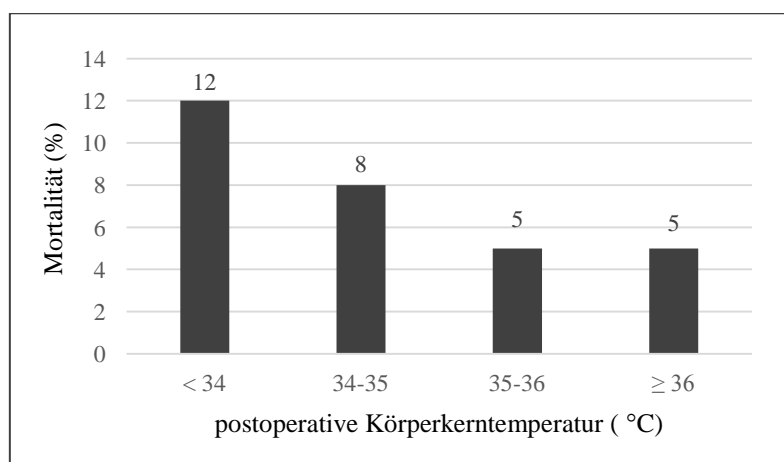


Abb. 4: Inzidenz der Mortalität (%), Einteilung nach postoperativer Körperkerntemperatur, Referenz der Prozentangaben ist die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Temperaturgruppe

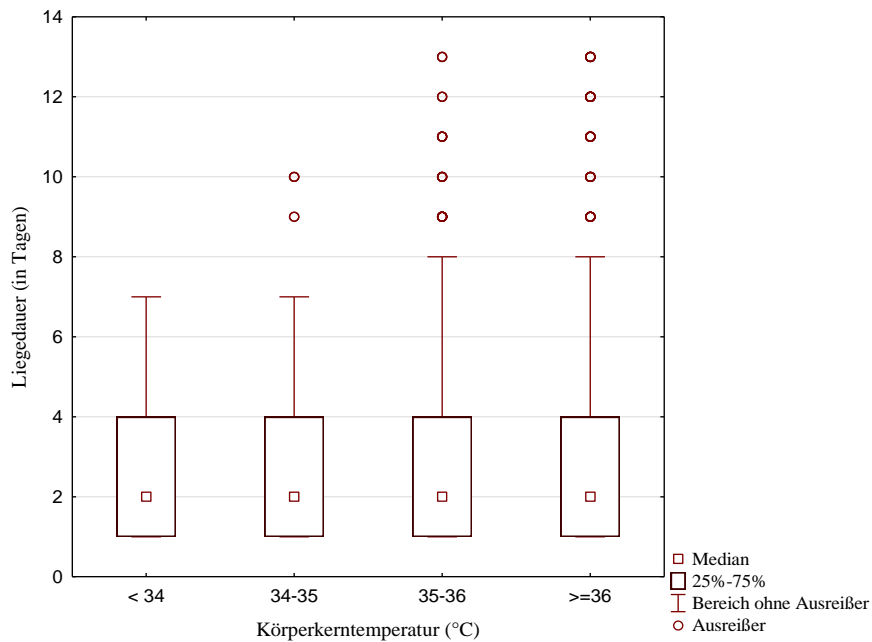


Abb. 5: Box- und Whiskers-Plot, Liegedauer auf Intensivstation (in Tagen) unterteilt nach der postoperativen Körperkerntemperatur. Die Box stellt die 25. und 75. Perzentile dar, der Punkt den Median, die Whiskers zeigen den gesamten Wertebereich ohne Ausreißer, die Kreise stellen die Ausreißer dar.

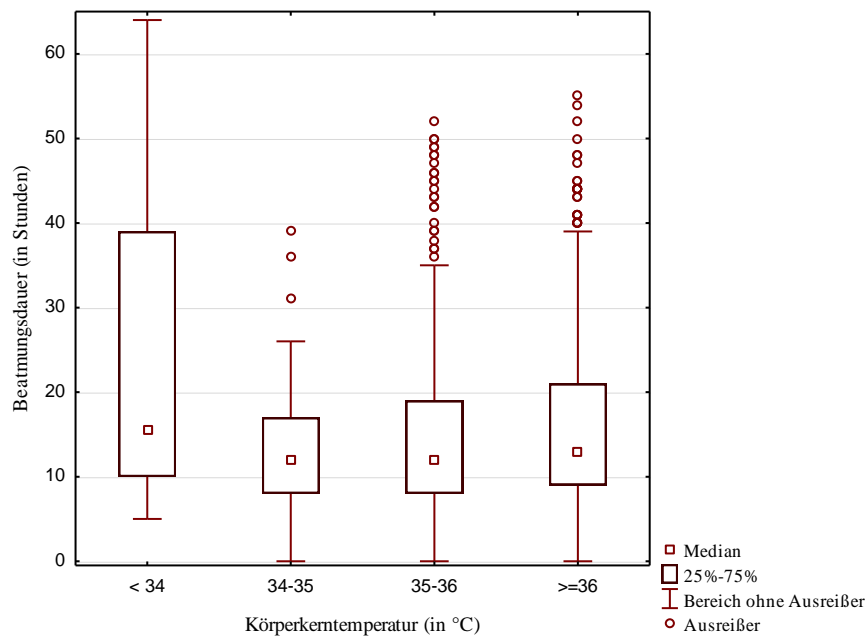


Abb. 6: Box- und Whiskers-Plot: Beatmungsdauer in Stunden abhängig von der postoperativen Körperkerntemperatur. Die Box stellt die 25. und 75. Perzentile dar, der Punkt den Median, die Whiskers zeigen den gesamten Wertebereich ohne Ausreißer, die Kreise stellen die Ausreißer dar.

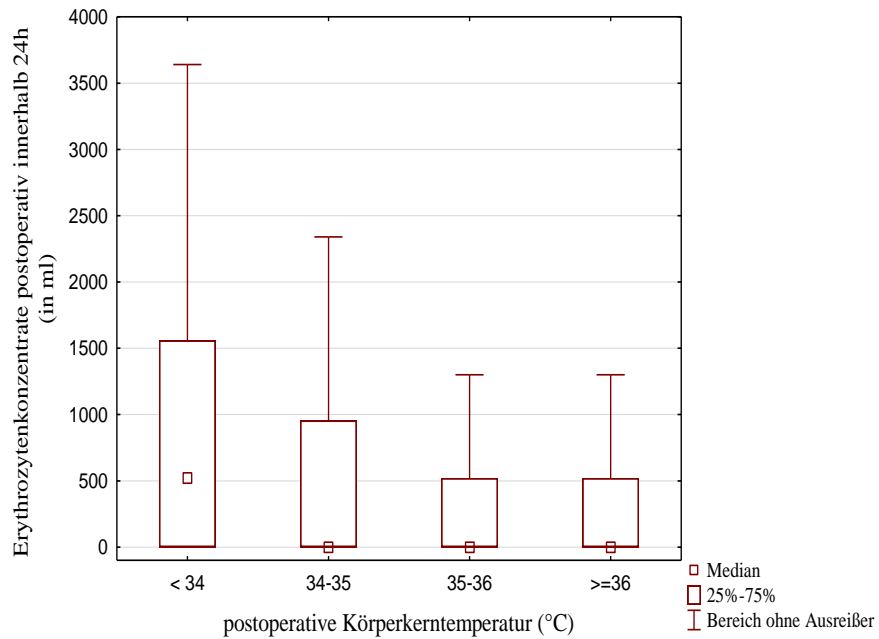


Abb. 7: Box- und Whiskers-Plot: Blutverluste innerhalb der ersten 12 h postoperativ (in ml) kategorisiert nach dem Maximum der Körperkerntemperatur innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme auf der Intensivstation. Die Box stellt die 25. und 75. Perzentile dar, der Punkt den Median, die Whiskers zeigen den gesamten Wertebereich ohne Ausreißer.

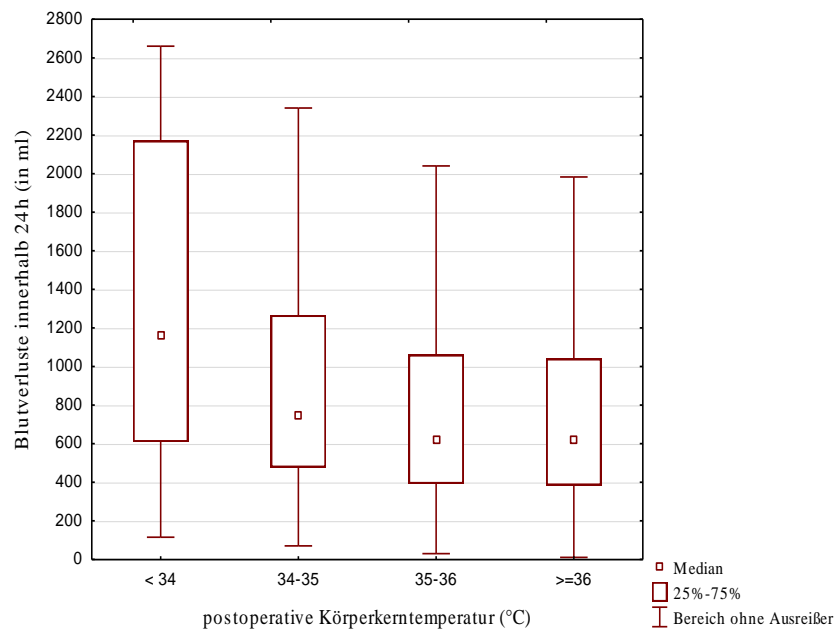


Abb. 8: Box- und Whiskers-Plot: Gabe von Erythrozytenkonzentraten postoperativ (in ml). Die Box stellt die 25. und 75. Perzentile dar, der Punkt den Median, die Whiskers zeigen den gesamten Wertebereich ohne Ausreißer.

Tab. 11: Inzidenz der Rethorakotomie innerhalb der unterschiedlichen Gruppen der postoperativen Körperkerntemperatur, Rethorakotomien (in %), Referenz der Prozentangabe der Rethorakotomien ist die jeweilige Temperaturgruppe

Maximum der Körperkerntemperatur	Inzidenz der Rethorakotomie			
	< 34 °C	34 - < 35 °C	35 - < 36 °C	≥ 36 °C
Anzahl der Patienten	26	111	740	947
Anzahl der Rethorakotomien n (%)	1 (4%)	16 (14%)	54 (7%)	57 (6%)
Anzahl der Rethorakotomien bei Pat. < 36 °C, n (%)	71 (8%)			

Unterteilt man die Patienten in die untersuchten Temperaturgruppen, so ergibt sich folgendes Bild:

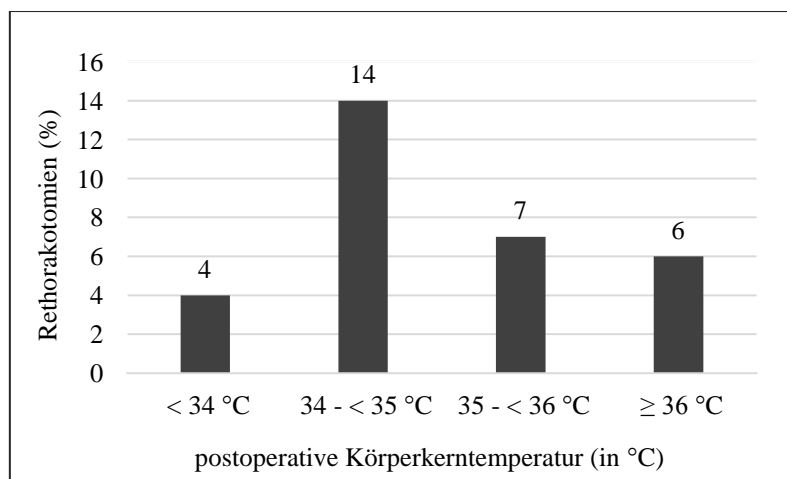


Abb. 9: Inzidenz der Rethorakotomie unterteilt in die unterschiedlichen Temperaturgruppen. Referenz der Darstellung in Prozent ist die Patientenanzahl in der jeweiligen Temperaturgruppe.

3.4 Untersuchung des Einflusses der postoperativen Körperkerntemperatur (BCT) auf das *Outcome* der Patienten

3.4.1 Prävalenz und deskriptive Statistik der *Outcome*-Parameter

Tab. 12: Prävalenz und Häufigkeitsverteilung der *Outcome*-Parameter unterteilt in **postoperative Normo- und milde Hypothermie (< 36 °C) - univariate Analyse**

<i>Outcome</i> -Variable	BCT < 36 °C			BCT ≥ 36 °C			p
	n	Median oder N (%)	25.-75. Perzentile	n	Median oder N (%)	25.-75. Perzentile	
Mortalität	899	54 (6,0)		925	49 (5,3)		0,4393
Liegedauer <i>ICU</i> (in Tagen)	897	2	1 - 4	920	2	1 - 4	0,2864
Beatmungsdauer postoperativ (h)	899	13	9 - 19	925	13	8 - 20	0,0962
Blutverluste in 24h post-OP (ml)	880	650	407,5 - 1120	909	625	385 - 1040	0,0216
Anzahl Erythrozytenkonzentrate in 24h (ml)	899	0	0 - 520	925	0	0 - 520	0,1379
Anzahl Thrombozytenkonzentrate in 24h (ml)	898	0	0 - 0	925	0	0 - 0	0,0005
AKIN-Score	708	0	0 - 1	752	0	0 - 1	0,0371
Rethorakotomie	899	71 (7,9)		925	57 (5,5)		0,308

3.4.2 Untersuchung des Einflusses der postoperativen Hypothermie auf das *Outcome* der Patienten (univariate Analyse)

Bei denen als *Outcome* beschriebenen Ereignissen handelt es sich im Speziellen um:

- die Mortalität innerhalb der Liegezeit auf Intensivstation
- eine Liegedauer über zwei Tage auf Intensivstation
- eine postoperative maschinelle Beatmungsdauer von mehr als 12 Stunden
- Blutverluste aus den Drainagen über 600 ml innerhalb von 12 Stunden postoperativ
- die Gabe von Erythrozytenkonzentraten > 260 ml innerhalb von 12 Stunden
- die Anzahl Thrombozytenkonzentrate postoperativ (\geq ein Konzentrat)
- AKIN-Score ≥ 1
- eine Rethorakotomie

Die folgenden Tabellen veranschaulichen den Einfluss der milden bzw. moderaten postoperativen Hypothermie auf die *Outcome*-Parameter. Nur signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Hypothermie und Normothermie sind aufgeführt.

Tab. 13: Signifikante Resultate der univariaten logistischen Regression: Einfluss der postoperativen milden Hypothermie (< 36 °C) bezogen auf die *Outcome*-Parameter mit zugehörigem Odds-Ratio (OR) und Konfidenzintervall (CI)

Zielvariable	p-Wert	OR	95% CI
Blutverluste (ml)	0,0216	1,15	1,02 - 1,30
Anzahl Thrombozytenkonzentrate (ml)	0,0005	1,79	1,32 - 2,44
AKIN-Score	0,0371	0,63	0,40 - 0,98

Tab. 14: Signifikante Ergebnisse der **univariaten logistischen Regression**: Signifikant beeinflusste *Outcome*-Parameter durch eine **moderate postoperative Hypothermie (< 35 °C)**

Zielvariable	p-Wert	OR	95% CI
Liegedauer (in Tagen)	< 0,0001	2,13	1,49 - 3,04
Blutverluste (ml)	0,0027	1,74	1,21 - 2,50
Anzahl Thrombozytenkonzentrate (ml)	0,0016	3,16	1,55 - 6,46
Rethorakotomie	0,0017	2,01	1,17 - 3,46

Die Wahrscheinlichkeit, postoperativ Thrombozytenkonzentrate zu erhalten, war für Patienten der mild hypothermen Gruppe um den Faktor 1,79 höher als in der normothermen Gruppe. Von den Patienten (2,8% des Gesamtkollektivs), die mindestens ein Thrombozytenkonzentrat erhielten, waren 37% postoperativ normotherm und 63% mild hypotherm (< 36 °C). Bei Patienten mit einer moderaten postoperativen Hypothermie < 35 °C zeigte sich der postoperative Transfusionsbedarf mit einer 3-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit deutlicher gegenüber den Patienten mit entsprechend höherer Körperkerntemperatur.

Eine milde postoperative Hypothermie war mit einer erhöhten Inzidenz von höheren Blutverlusten (> 600 ml in den ersten 12 Stunden postoperativ) assoziiert. So lag die Inzidenz des Blutverlustes > 600 ml postoperativ bei Patienten mit BCT \geq 35 °C bei 50%, zwischen 34 - < 35 °C bei 61%. Die Inzidenz für Patienten mit BCT < 34 °C betrug 76%. Moderat hypotherme Patienten hatten gegenüber den Patienten mit BCT > 35 °C ein 1,74-fach erhöhtes Risiko mehr als 600 ml Blut zu verlieren.

Ein signifikanter Zusammenhang ist zwischen der milden postoperativen Hypothermie (< 36 °C) und dem AKIN-Score ($p = 0,0371$) zu erkennen. Es zeigt sich im Patientenkollektiv, dass der Anteil der normothermen Patienten, die postoperativ einen AKIN-Score > 1 aufweisen, gegenüber der mild hypothermen Gruppe um 23% erhöht ist.

Für Patienten, die eine Körperkerntemperatur < 35 °C aufwiesen, war die Wahrscheinlichkeit, mehr als 2 Tage auf der Intensivstation zu liegen, verdoppelt gegenüber postoperativ mild hypothermen, bzw. normothermen Patienten. Die Wahrscheinlichkeit für eine Rethorakotomie war für Patienten mit BCT < 35 °C gegenüber Patienten mit höherer BCT verdoppelt.

3.4.3 Multivariate Analyse

Im Folgenden sind die *Outcome*-Parameter mit ihren unabhängigen Prädiktoren beschrieben, die sich in der multivariaten Analyse als signifikant herausstellten. Zuvor beschriebene Prädiktoren und die milde postoperative Hypothermie, welche univariat einen signifikanten Einfluss auf den *Outcome*-Parameter zeigten, gingen als unabhängige Variablen in die multivariate Analyse ein. Eine direkte Aussage aus den errechneten Werten lässt sich im Einzelnen über das im *Outcome*-Parameter beschriebene Ereignis treffen.

Ein unabhängiger Zusammenhang einer milden Hypothermie ($< 36\text{ °C}$) mit dem *Outcome* ließ sich bei folgenden Parametern beschreiben: Blutverluste $> 600\text{ ml}$ in den ersten 12 Stunden postoperativ, Anzahl der Thrombozytenkonzentrate postoperativ und Akin-Score ≥ 1 . Der Ergebnisteil ist auf die multivariaten Systeme beschränkt, in denen die milde postoperative Körperkerntemperatur $< 36\text{ °C}$ einen unabhängigen Einfluss zeigte.

3.4.3.1 Blutverluste $> 600\text{ ml}$ innerhalb von 12 Stunden

Tab. 15: Signifikante Faktoren der multivariaten Analyse bezogen auf die postoperativen Blutverluste

Parameter	Odds Ratio	95% CI	P-Wert
Maximale BCT 1 Stunde postoperativ ($^{\circ}\text{C}$)	0,88	0,76 - 1,02	0,0934
Klappen- vs. Bypassoperation	0,53	0,38 - 0,73	0,0001
Reperfusionzeit (min)	1,01	1,00 - 1,01	0,0057
Anzahl EK's intraoperativ	1,10	1,04 - 1,17	0,0005
Menge kristalloider Infusionen (in ml)	1,11	1,01 - 1,20	0,0213
Geschlecht	0,67	0,51 - 0,88	0,0035
Gabe von PPSB auf Intensivstation	4,15	1,32 - 12,99	0,0146

Die postoperative Körperkerntemperatur verblieb mit einem p-Wert $< 0,1$ im multivariaten Modell. Je geringer die postoperative Körperkerntemperatur, desto mehr Blut verlor der Patient.

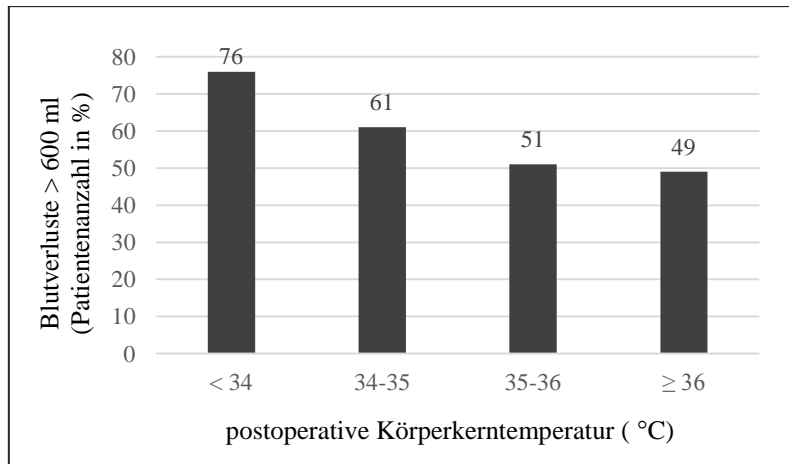


Abb. 10: Inzidenz der Blutverluste größer 600 ml in den ersten 12 Stunden postoperativ innerhalb der Temperaturgruppen in %, Referenz der Prozentangaben ist die jeweilige Temperaturgruppe

In der Analyse zeigte sich bei einer alleinigen Bypassoperation gegenüber einer Klappenoperation ein erhöhtes Risiko ($1/0,53 = 1,89$ fach) einen postoperativen Blutverlust über 600 ml in 12 Stunden zu erleiden. Der Verlust von > 600 ml Blut trat bei einer alleinigen Klappenoperation signifikant seltener auf (OR 0,53) als bei einer Bypassoperation.

Blutverluste > 600 ml in den ersten 12 Stunden postoperativ waren bei Männern gegenüber Frauen in der Analyse mit einer OR: $1/0,67 = 1,49$ erhöht.

Ein signifikanter Einfluss auf die Menge der postoperativen Blutverluste war für eine längere Reperfusionzeit, eine erhöhte Anzahl der intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate und eine größere Menge der verabreichten kristalloiden Infusionen nachweisbar.

Die intraoperative Gabe von PPSB (Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren) ist signifikant mit einem Blutverlust über 600 ml verbunden. Patienten, die postoperativ mehr als 600 ml Blut verloren, erhielten signifikant häufiger PPSB ($p = 0,0146$).

Patienten mit einer postoperativen Hypothermie hatten im untersuchten Patientenkollektiv einen Trend zu einem vermehrten Blutverlust. Der Unterschied zur normothermen Gruppe war mit einem p von $> 0,09$ nicht signifikant.

3.4.3.2 Anzahl Thrombozytenkonzentrate postoperativ (≥ 1 Konzentrat)

Tab. 16: Signifikante Einfluss-Variablen in der multivariaten logistischen Regression bezogen auf die Anzahl der postoperativ verabreichten Thrombozytenkonzentrate

Parameter	Odds Ratio	95% CI	P-Wert
Maximale BCT 1. Stunde postoperativ (°C)	0,64	0,43 - 0,97	0,0345
Euro-SCORE-Summe	1,25	1,13 - 1,38	< 0,0001
Reperfusionzeit (in min)	1,02	1,01 - 1,03	< 0,0001
Anzahl EK's intraoperativ	1,12	1,05 - 1,19	0,0011

Unabhängiger Risikofaktor für die Gabe von mindestens einem Thrombozytenkonzentrat waren postoperativ hypotherme Patienten, eine längere Reperfusionzeit, eine höherer Euro-SCORE und eine intraoperative Bluttransfusion.

Patienten, die postoperativ ein Thrombozytenkonzentrat erhielten, waren zu 63% hypotherm und zu 37% normotherm. Je geringer die postoperative Körperkerntemperatur, desto größer war die Wahrscheinlichkeit der Transfusion mindestens eines Thrombozytenkonzentrats.

Im Median wurden die Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhielten, 31 Minuten länger an der Herz-Lungen-Maschine reperfundiert. Der Euro-SCORE lag bei 11 versus 8 Punkten als bei Patienten, die kein Thrombozytenkonzentrat erhielten. Erhielten Patienten intraoperativ vermehrt Erythrozytenkonzentrate (im Median 5,5 Konserven), so hatten sie gegenüber Patienten mit geringerer Transfusionsmenge ein erhöhtes Risiko (OR 1,12), postoperativ auch mindestens ein Thrombozytenkonzentrat zu benötigen.

3.4.3.3 AKIN-Score

Der *Outcome*-Parameter AKIN-Score wird zur Beurteilung der postoperativen Nierenfunktion herangezogen. Ein *Cutoff-point* wurde nach Median bei $\text{AKIN} \geq 1$ gewählt. Die Werte in der Tabelle zeigen das Odds Ratio für eine Gruppenzugehörigkeit bei $\text{AKIN} \geq 1$ an.

Tab. 17: Signifikante Einfluss-Variablen in der multivariaten logistischen Regression bezogen auf die Höhe des AKIN-Scores

Parameter	OR	95% CI	P-Wert
Maximale BCT 1 Stunde postoperativ (°C)	0,56	0,34 - 0,91	0,0202
Kombinierte Operation vs. Bypass-OP	0,52	0,29 - 0,90	0,0205
Euro-SCORE-Summe	1,08	1,01 - 1,17	0,0418

Patienten mit einer postoperativen Temperatur $< 36\text{ °C}$ entwickelten signifikant seltener einen AKIN-Score ≥ 1 (OR = 0,56). 4,7% der Patienten hatte eine Punktzahl ≥ 1 im AKIN-Score, davon waren 62% zuvor normo- und 38% mild hypotherm.

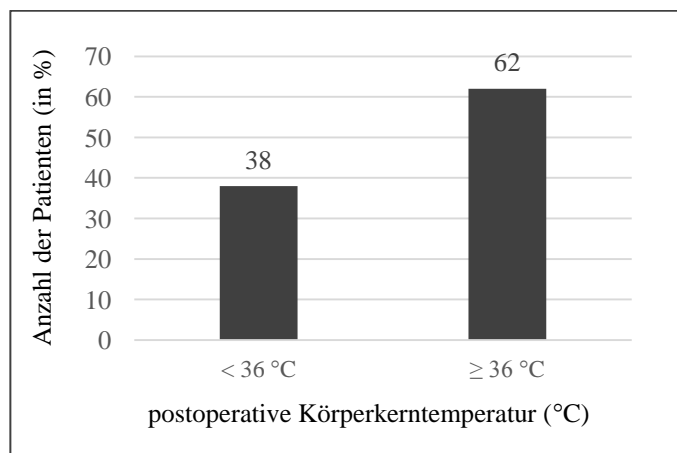


Abb. 11: Inzidenz (in %) des AKIN-Scores ≥ 1 bei Patienten mit postoperativer Temperatur $< 36\text{ °C}$ und $\geq 36\text{ °C}$

Signifikante unabhängige Einflussfaktoren für einen AKIN-Score ≥ 1 war eine alleinige Bypass-operation gegenüber einer kombinierten Operation.

4 Diskussion

4.1 Ziele und wesentliche Ergebnisse der Studie

4.1.1 Inzidenz

Die Inzidenz der milden postoperativen Hypothermie in dieser Studie beträgt 48%. Bei 41% der Patienten lag eine postoperative Körperkerntemperatur zwischen 35,0-35,9 °C vor, 7% der Patienten wiesen eine moderate Hypothermie < 35,0 °C auf (siehe Kap. 4.7.1).

4.1.2 Prädiktoren

Ziel dieser Studie war es, Prädiktoren für die Entstehung einer akzidentellen postoperativen Hypothermie zu finden, die schon vor der herzchirurgischen Operation auf das erhöhte Risiko eines Temperaturverlusts hinweisen. Die Kenntnis der Prädiktoren soll Aufmerksamkeit schaffen, einer akzidentellen postoperativen Hypothermie vorzubeugen.

In der univariaten Analyse stellte sich heraus, dass Patienten mit einem höheren BMI vor einem verstärkten Auskühlen bis hin zur Hypothermie geschützt waren ($p < 0,0001$). Es wurden intraoperative Faktoren untersucht, um deren Einfluss und Beeinflussbarkeit herauszuarbeiten und im Weiteren modifizieren zu können. Auf diese Weise sollen die Nebenwirkungen einer postoperativen Hypothermie (siehe auch Kap. 1.6) wie verlängerte Liegezeiten, beeinträchtigte Pharmakokinetik, veränderte Blutgerinnung, etc. verhindert oder positiv beeinflusst werden. Als signifikanter Einflussfaktor einer milden Hypothermie < 36 °C zeigte sich die Dauer der Reperfusionzeit ($p = 0,0001$). Bei kürzerer Reperfusionsdauer und somit geringerer Zeit der Wiedererwärmung durch die Herz-Lungen-Maschine trat eine postoperative Hypothermie signifikant häufiger auf. Eine niedrigere Körperkerntemperatur während des Einsatzes der Herz-Lungenmaschine begünstigte die Entstehung einer Hypothermie ($p = 0,0018$). Weiterhin trug die Anzahl transfundierter Blutprodukte (EK, TK, FFP) signifikant zur Ausbildung einer milden Hypothermie < 36 °C bei ($p = 0,005-0,02$).

Für die oben genannten Parameter - minimale Temperatur während des extrakorporalen Kreislaufs und Transfusionen von EK/TK/FFP intraoperativ - war ein signifikanter Einfluss auf den akzidentellen postoperativen Temperaturverlust und die Entstehung einer moderaten Hypothermie < 35 °C nachweisbar. Zudem trat die moderate postoperative Hypothermie < 35 °C bei präoperativ schwerer vorerkrankten Patienten sowie präoperativ katecholaminpflichtigen Patienten signifikant häufiger auf.

4.1.3 Outcome

Ein Ziel war es, den Einfluss einer postoperativen Hypothermie auf das *Outcome* der Patienten zu bestimmen, um den Stellenwert der akzidentellen postoperativen Hypothermie einordnen zu können. Der Einfluss und die Wechselwirkung prä- und intraoperativer Prädiktoren, inklusive der postoperativen Körperkerntemperatur, auf insgesamt acht *Outcome*-Parameter wurde ermittelt. Dadurch soll der weitere Verlauf abschätzbar werden und bei bestimmten präoperativen Parameterkonstellationen vermeidbare Risiken reduziert werden. In der multivariaten Analyse zeigte die milde postoperative Hypothermie einen unabhängigen Einfluss auf die Menge der postoperativen Blutverluste und die Gabe von Thrombozytenkonzentraten. Wiesen Patienten eine postoperative Körperkerntemperatur $< 36\text{ °C}$ auf, so entstand signifikant häufiger ein Blutverlust von mehr als 600 ml innerhalb von 12 Stunden postoperativ ($p = 0,0216$). Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erfolgte im postoperativ hypothermen Kollektiv signifikant häufiger ($p = 0,0005$). Die postoperative Hypothermie hatte einen protektiven Einfluss auf die Entstehung des Nierenversagens. Hypotherme Patienten wiesen signifikant seltener ein AKIN-Score größer 1 auf, den Stadien eines Nierenversagens entsprechend ($p = 0,0371$). Für die übrigen *Outcome*-Parameter (Mortalität, Liegedauer, Beatmungsdauer, Gabe von EK, Rethorakotomie) ließ sich kein unabhängiger Einfluss durch die milde postoperative Hypothermie nachweisen.

Die postoperativ moderate Hypothermie $< 35\text{ °C}$ beeinflusste die Menge der Blutverluste ($p = 0,0027$) und die Gabe der Thrombozytenkonzentrate ($p = 0,0016$) signifikant. Die Wahrscheinlichkeit, postoperativ mehr als 600 ml Blut zu verlieren bzw. mindestens ein Thrombozytenkonzentrat zu erhalten, war für Patienten mit postoperativer Körperkerntemperatur $< 35\text{ °C}$ 1,7fach bzw. dreifach erhöht. Der protektive Effekt auf die Nierenfunktion ließ sich für das Patientenkollektiv der moderaten Hypothermie nicht nachweisen. Die Liegedauer auf der Intensivstation ($p < 0,0001$) länger als zwei Tage und eine Rethorakotomie ($p = 0,0017$) trat im Vergleich zu Patienten mit physiologischer Körperkerntemperatur doppelt so häufig auf.

4.2 Patientenkollektiv

Der Untersuchung liegt ein kardiochirurgisches Kollektiv zugrunde. Hier finden sich, wie in Kap. 1.5.2/3 beschrieben, Besonderheiten im intraoperativen Temperaturverlauf. Anästhesie, Umgebungstemperatur im Operationssaal sowie der Einsatz der HLM nehmen Einfluss auf einen Verlust an Körperwärme. Bypass-, Klappen- und kombinierte Herzchirurgie wird in tiefer Hypothermie durchgeführt, sodass die Körperkerntemperatur im Median während der Zirkulation über die Herz-Lungen-Maschine auf Temperaturen um 32 °C gesenkt wird. Im Anschluss folgt eine Wiedererwärmung auf physiologische Körperkerntemperaturen vor Abgang von der HLM (Nathan und Polis 1995). Der *Afterdrop* nach einer kardiochirurgischen Operation ist ein bekanntes Phänomen und in der Literatur mit Inzidenzen zwischen 28-66% beschrieben (Insler et al. 2000, Karalapillai et al. 2011).

Durch die Wahl eines einheitlichen Kollektivs sind die Patienten der verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffe miteinander vergleichbar. Zum einen durch einen identischen Operationszugang, den Einsatz der HLM und zum anderen durch den aus dem Operationsgebiet entstehenden Wärmeverlust aufgrund von Evaporation, Radiation, Konduktion und Konvektion (Severens et al. 2007, Hall 1978).

Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der postoperativen Hypothermie zwischen den Operationsarten alleinige Bypasschirurgie, Klappenoperation oder eine kombinierte Klappen- und Bypassoperation, sodass das gewählte Patientenkollektiv in Bezug auf die Hypothermieinzidenz trotz unterschiedlicher Operationsarten als ein einheitliches Kollektiv bezeichnet werden darf.

Einen Vorteil bietet die Größe des Kollektivs mit 1824 untersuchten Fällen. Schon kleine Unterschiede zwischen dem normothermen und hypothermen Kollektiv können erkannt werden. Gleichzeitig stellt sich bei minimalen Unterschieden die Frage ob diese auch eine klinische Relevanz aufweisen oder einen statistisch nachweisbaren Effekt liefern.

4.3 Hypothermie-Definition

Die Definition einer postoperativen Hypothermie ist in der Literatur nicht einheitlich gewählt. In einem großen Teil der publizierten Arbeiten wird innerhalb der kardiochirurgischen Eingriffe eine Körperkerntemperatur unter 36 °C als Hypothermie definiert (Insler et al. 2000, Hannan et al. 2010). Eine Körperkerntemperatur < 35 °C wird durch Insler et al. und Karalapillai et al. bereits als schwere Hypothermie beschrieben. Hannan et al. hingegen definieren eine schwere Hypothermie bei einer Körperkerntemperatur unter 34,5 °C. In der vorliegenden Studie wurde zur Vergleichbarkeit eine Anlehnung an den größten Konsens der genannten vorangegangenen kardiochirurgischen Publikationen (Insler et al. 2000, Hannan et al. 2010 und Karalapillai et al. 2011) gewählt. Es wurde eine kontinuierliche Ableitung der Körperkerntemperatur mittels Blasenkatheter mit integrierter Temperatursonde durchgeführt. Zur Einteilung in die Gruppen Normo- vs. Hypothermie wurde die höchste Temperatur innerhalb einer Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation gewählt. So wurde ein Patient mit einer Körperkerntemperatur < 36 °C innerhalb einer Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation als mild hypotherm und bei einer BCT < 35 °C als moderat hypotherm deklariert. Normothermie lag bei Patienten vor, deren maximale Temperatur bis zu einer Stunde nach Ankunft auf Intensivstation ≥ 36 °C betrug. Nach Ankunft auf der Intensivstation wurde die Temperaturmessung angeschlossen und die Aufzeichnung begonnen. Dabei wurde zum Teil zunächst die Raumtemperatur detektiert. Bis zur validen Messung der Körperkerntemperatur verging zusätzlich Zeit, sodass aus technischen Gründen die höchste Körperkerntemperatur in der ersten Stunde auf der Intensivstation zur Auswertung verwendet wurde. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um Patienten nicht fälschlicherweise als hypotherm zu

deklarieren. Die Anzahl der Patienten, deren Körperkerntemperatur durch diese Annäherung die Grenze von 36 °C bereits über- oder unterschritten und somit fehlerhaft eingruppiert wurde, ist retrospektiv nicht nachzuvollziehen.

4.4 Messmethodik

Die Körperkerntemperatur wurde intra- und postoperativ mittels kontinuierlicher Blasenkatheter-sonde erfasst. Während der Wiedererwärmungsphase an der HLM, in welcher dem Körper in einer kurzen Zeit viel Wärme zugeführt wird, entspricht die Messung durch einen Blasenkatheter der Messung durch einen Pulmonalis-Katheter nur im Falle einer hohen Urinproduktion (Horrow und Rosenberg 1988). Die Messung mittels Urinkatheter ist in der medizinischen Praxis auf der Intensivstation anerkannt, da diese mit einer Abweichung von $(0.02 \pm 0.21 \text{ °C})$ nach dem Pulmonalis-Katheter die genaueste Messung der Körperkerntemperatur bei kritisch kranken Patienten liefert. Axilläre wie auch tympanale Messungen wiesen gegenüber der Blasentemperatur Abweichungen zwischen 0,5-1,2 °C auf (Nonose et al 2012). Als Goldstandard in der Literatur wird ein Pulmonalis-Katheter genannt. Jedoch ist diese Art der Messung nicht praktikabel, da die invasive Anlage Risiken birgt und somit nicht standardmäßig erfolgt. Aus diesem Grund stellte die Messung der Körperkerntemperatur über einen Blasenkatheter zum Zeitpunkt der Datensammlung für das gewählte Patientenkollektiv die Methode der Wahl dar (Bräuer et al. 1997).

Für folgende Studien ist eine zeitgleiche Messung der Hauttemperatur sinnvoll, um den Zeitpunkt einer Vasodilatation zu erfassen, die Peripherie des Patienten präziser zu erwärmen und somit einen *Afterdrop* zu verringern. Bei Patienten mit kutaner Wärmezufuhr konnte der *Afterdrop* des Körperkerns um 60% vermindert werden. Vor allem eine Verkleinerung des Kern-zur-Peripherie-Gradienten wird als Erklärung dafür angenommen (Rajek et al. 2000).

4.5 Limitationen der Methodik

4.5.1 Retrospektives Studiendesign

Die Studie basiert auf retrospektiv erhobenen Daten, welche zum Teil in Form von Papierakten und zum Teil elektronisch gespeichert vorlagen. Durch die Größe des Kollektivs und den Zeitraum, den die Studie umfasst, sind viele unterschiedliche Anästhesisten und damit auch Vorgehensweisen an den Prozeduren (Operation und Intensivstation) beteiligt, sodass es auf diese Weise zu Verzerrungen kommen kann. Weiterhin ist eine retrospektive Studie wie diese auf eine korrekte Dokumentation angewiesen, sodass es nicht nachweisbar ist, falls Versäumnisse ("*missing data*") oder fehlerhafte Dokumentationen vorliegen. Details können weder im Voraus definiert noch während der Durchführung kontrolliert werden.

Sogenannte "SOP" (*Standard operation procedures*) sollen ein standardisiertes Vorgehen und eine Qualitätskontrolle ermöglichen und damit wiederum vergleichbare Situationen schaffen. Diese waren zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung noch nicht implementiert.

4.5.2 Diskussion der Methode

Zur Auswertung wurde die logistische Regression als statistisches Verfahren eingesetzt. Sie dient der Analyse von Beziehungen einer oder mehrerer unabhängiger Prädiktorvariablen. (Backhaus 2008, Bortz und Schuster 2010). Mittels logistischer Regression werden zum einen Zusammenhänge beschrieben und erklärt, zum anderen können aus dieser Prognosen abgeleitet werden mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Ereignisse in der Zukunft auftreten (Backhaus 2008, S.12). Dabei "beeinflusst der Prädiktor den vorherzusagenden Parameter nicht im kausalen Sinn, sondern kann lediglich als Indikator für das Kriterium des beschriebenen *Outcomes* verwendet werden" (Bortz und Schuster 2010, S. 184). Kausale Zusammenhänge können nur in der klinischen Interpretation vermutet werden.

Die Parameter Mortalität und Rethorakotomie haben durch ihre Natur nur zwei Ausprägungsmöglichkeiten, für alle weiteren *Outcome*-Parameter mussten künstliche Schnittpunkte zur Dichotomisierung festgelegt werden um sie mittels logistischer Regression auszuwerten. Die Wahl des Medians als Schnittpunkt stellt die verbreitetste Methode der Dichotomisierung dar. Durch diese Maßnahme wird eine Masse von Messwerten auf zwei Betrachtungen eingeschränkt. Daraus entsteht zum einen ein Verlust an Genauigkeit und zum anderen kann nur eine Aussage über das zutreffende Ergebnis formuliert werden, ohne den Einfluss der den Schnittpunkt umgebenden Werte berücksichtigen zu können (Irwin und McClelland 2003). In der vorliegenden Studie wurden die *Outcome*-Punkte ebenfalls am Median orientiert dichotomisiert.

Für den *Outcome*-Punkt Hypothermie wurde 36 °C bzw. 35 °C als Schnittpunkt zwischen milder bzw. moderater Hypo- und Normothermie gewählt. Eine noch genauere Unterteilung in mehrere

Temperaturgruppen wurde aufgrund der sinkenden Inzidenz bei niedrigerer Körperkerntemperatur und somit zunehmend ungleichgroßer Gruppengröße unterlassen. Um einen Trend für den Betrachter darzustellen wurde in der deskriptiven Statistik die Einteilung in 4 Temperaturgruppen vorgenommen ($< 34\text{ °C}$, $34\text{-}35\text{ °C}$, $35\text{-}36\text{ °C}$, $> 36\text{ °C}$).

4.6 Erfassung der Hypothermie

Die Einteilung in das hypotherme bzw. normotherme Kollektiv erfolgte anhand der maximalen Körperkerntemperatur, die bis zu einer Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation aufgezeichnet wurde. Hiermit lässt sich einerseits eine Aussage über den aktuellen Zustand nach Operation treffen, allerdings fehlt die Information über den Zeitraum, wie lange der Patient weiterhin eine hypotherme Körperkerntemperatur aufwies und inwiefern dieser Verbleib im hypothermen Status Einfluss auf das *Outcome* nahm. Studien, die sich mit einer persistierenden Hypothermie beschäftigten (Slotman et al. 1985, Karalapillai et al. 2011), konnten einen Zusammenhang mit einer Hypothermie über 8 Stunden bzw. 24 Stunden und einer erhöhten Mortalitätsrate nachweisen (Slotman et al. 1985, Karalapillai et al. 2011). In der vorliegenden Studie ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität nachweisen.

Zur Temperaturmessung wurde eine Blasenkathetersonde genutzt, welche eine kontinuierliche Körperkerntemperatur aufzeichnet. Die Sonde ist durch einen geblockten Blasenkatheter vor einer Dislokation geschützt, bietet somit eine gute Stabilität der Temporaufzeichnung und liefert valide Messwerte (Bräuer et al. 1997).

Patienten, die postoperativ eine Temperatur $\geq 38,5\text{ °C}$ entwickelten, wurden aus dem zu untersuchenden Kollektiv ausgeschlossen. Es ist allgemein bekannt, dass Temperaturen $\geq 38,5\text{ °C}$ während und nach kardiochirurgischer Operation das *Outcome* (erhöhte Inzidenz eines akuten Nierenversagens, Mortalität) verschlechtert (Newland et al. 2013, Hannan et al. 2010). Ein Vorteil dieser Studie besteht darin, dass die Datensammlung zum Erstellen einer Datenbank stattfand und nicht mit dem alleinigen Hintergrund, eine Studie zur Hypothermie durchzuführen. Dadurch wurde das Risiko der Verzerrung verkleinert.

4.6.1 Dokumentation der Wärmetechnik

Als Limitation ist anzumerken, dass kein einheitliches Konzept zur postoperativen Wärmetherapie vorlag und die Dokumentation zu den angewandten Wärmeverfahren fehlt. Patienten, die postoperativ eine Hypothermie aufwiesen, wurden einer Wärmetherapie zugeführt. Durch eine aktive Erwärmung der Patienten kann das Spektrum der Nebenwirkung (kardiale Komplikationen, Blutung, Infektionen, Shivering, siehe Kap. 1.6) verkleinert worden sein. Neben dem positiven Effekt der Verbesserung des *Outcome* der Patienten wurden jedoch die statistisch ermittelten Ergebnisse dieser Studie auf diesem Weg beeinflusst.

4.7 Diskussion der Ergebnisse:

4.7.1 Diskussion der Hypothermie-Inzidenz

In der Literatur variieren die Angaben der Hypothermie-Inzidenz aller chirurgischen Interventionen in den letzten 15 Jahren zwischen 41% und 66%. Die Inzidenz der milden postoperativen Hypothermie in dieser Studie beträgt 48%. Bei 41% der Patienten lag die postoperative Körperkerntemperatur zwischen 35,0-35,9 °C, bei 7% der Patienten eine BCT < 35,0 °C (moderate Hypothermie) vor.

In der größten multizentrischen Studie kardiochirurgisch operierter Patienten lag die Hypothermie-Inzidenz (< 36 °C) mit 66% höher (Karalapillai et al. 2011). Hier wurde zwischen der transienten (einer Hypothermie, welche innerhalb von 24 Stunden zur Normothermie über 36 °C korrigiert wurde, 66% der Patienten) und persistenten Hypothermie (über 24 Stunden bestehende Hypothermie < 36 °C, Inzidenz 0,3%) unterschieden. Ein möglicher Grund könnte in einer genaueren Messung mittels Pulmonalis-Katheter (Lefrant et al. 2003) und einer kontinuierlichen Erfassung der Körperkerntemperatur über 24 Stunden gelegen haben. Deutlich niedriger lag die Inzidenz mit 28% einer postoperativen Hypothermie < 36 °C bei bypassoperierten Patienten mit Einsatz der HLM (Insler et al. 2000). Die Temperatur wurde dabei einmalig bei Ankunft auf der Intensivstation durch eine Blasenkatheter-Temperatursonde aufgezeichnet. Ein Temperaturverlust im weiteren Abstand zur Operation und somit ggf. höhere Inzidenz des *Afterdrop* ist nicht erfasst. Im Patientenkollektiv von Insler et al. wurden ausschließlich Bypassoperationen durchgeführt, sodass die Operationszeit vergleichsweise (im Median 32 Minuten) kürzer und die Temperaturverluste möglicherweise geringer ausfielen. Zudem wurden Patienten, die eine BCT < 36 °C bei Ankunft auf der Intensivstation aufwiesen, mittels Heizdecken gewärmt bis eine Temperatur > 36 °C erreicht war. Der Zeitraum über den die Hypothermie vorlag, bzw. das Wiederherstellen der Normothermie wurde ebenfalls nicht ermittelt.

Vereinbar mit der hier vorliegenden Hypothermie-Inzidenz mit 48% (41% milde Hypothermie, 7% moderate Hypothermie) ist eine Studie über Bypassoperationen ohne HLM (Hannan et al. 2010), welche eine Hypothermie-Inzidenz von 46,7% der Patienten zeigt. Es lag ebenfalls eine Trennung zwischen milder Hypothermie (34,6 °C-35,9 °C) und schwerer Hypothermie (< 34,5 °C) vor. Diese trat bei 37,7% bzw. 9,0% der Patienten auf. Die hypothermen Patienten beider Studien waren schwerer vorerkrankt, älter und wiesen einen geringeren BMI auf.

Mit 41% liegt die Hypothermie-Inzidenz bei nicht herzchirurgisch operierten Patienten etwas niedriger (Karalapillai et al. 2009). Diese definierten eine Hypothermie unter 36 °C (35%) und benannten zusätzlich eine BCT < 35 °C (6%) als schwere Hypothermie. Diese Aufteilung ist ebenfalls vergleichbar mit den vorliegenden Zahlen. Eine milde Hypothermie < 36 °C lag bei 41% der Patienten vor.

Abelha et al. untersuchten allgemein chirurgisch versorgte Patienten und definierten eine Hypothermie erst bei BCT kleiner $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ als gegeben (Abelha et al. 2005). Mit einem Anteil von 57,8% postoperativ hypothermen Patienten lag die Inzidenz höher. Karalapillai und Story bildeten 2008 die Hypothese, dass Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen, wärmer auf der Intensivstation ankommen, als Patienten mit allgemein chirurgischen, gynäkologischen oder orthopädischen Eingriffen. Sie sahen ein aktives Erwärmen der Patienten an der Herz-Lungen-Maschine als Grund dafür. Im vorliegenden Kollektiv liegt keine Vergleichsmöglichkeit zum allgemein chirurgischen Patientenkollektiv vor. Feststellen lässt sich, dass die Inzidenz der Hypothermie entsprechend der Hypothese von Karalapillai und Story in der vorliegenden Arbeit mit 48% bzw. 7% bei $\text{BCT} < 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ geringer ist als nach Literaturlage bei Patienten, die allgemein chirurgisch operiert wurden.

4.7.2 Prädiktoren einer akzidentellen postoperativen Hypothermie im klinischen Kontext:

4.7.2.1 Einsatzzeit der HLM - Reperfusionzeit

Als Prädiktoren einer Hypothermie ergaben sich die Einsatzzeit der HLM und die Zeit der Wiedererwärmung am extrakorporalen Kreislauf. Die absolute Zeit des extrakorporalen Bypasses (HLM-Zeit) korrelierte in der Analyse mit der Dauer der Reperfusionzeit. Da die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine kongruente Ergebnisse zur Reperfusionzeit lieferte, wurde die Analyse auf den Parameter "Reperfusionzeit" beschränkt. Auffällig ist, dass die Reperfusionzeit einen signifikanten Zusammenhang zu jedem untersuchten *Outcome*-Parameter zeigt. Damit wird die Bedeutung und der große Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf jegliches untersuchtes *Outcome* der Patienten deutlich. Aufgrund des hohen Risikoprofils muss ein möglichst begrenzter Einsatz der HLM angestrebt werden. Auf diesem Wege kann der Operateur eine Vielzahl von potentiell negativen Auswirkungen durch Veränderung eines Parameters beeinflussen. Gleichzeitig ist die Länge der Einsatzzeit der Herz-Lungen-Maschine kein willkürlich beeinflussbarer Parameter und einer Verkürzung der HLM-Zeit sind durch die nötige Operationszeit, je nach Komplexität und Kompliziertheit des jeweiligen chirurgischen Eingriffs, Grenzen gesetzt.

Die OR der Reperfusionzeit bezogen auf die Entstehung einer postoperativen milden Hypothermie lag bei 0,99, sodass trotz einer eindeutigen Signifikanz ($p = 0,0001$) die statistische Eindeutigkeit des Einflusses zu vernachlässigen ist. Die Reperfusionzeit und damit die Zeit der Wiedererwärmung war im normothermen Kollektiv im Median 5 Minuten länger als im hypothermen Kollektiv. Klinisch ist die Beeinflussbarkeit der postoperativen Hypothermie eindeutig nachgewiesen. Je länger die Dauer der Operation, desto häufiger trat eine postoperative Hypothermie auf und hielt bis zu vier Stunden postoperativ an (Slotman et al. 1985). Abelha et al. 2005 wiesen diesen Zusammenhang für die Dauer der Anästhesie größer drei Stunden und Kongsyreepong et al. 2003 für die absolute Operationszeit über zwei Stunden nach.

4.7.2.2 Intraoperative Gabe von Blutprodukten

Die Menge der intraoperativ transfundierten Blutprodukte (EK, TK, FFP) zeigte statistisch einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer milden und moderaten postoperativen Hypothermie. Ein vergleichbarer Effekt wurde für kristalloide Flüssigkeiten nachgewiesen. Die Gabe von einem Liter Kochsalzlösung (4 °C) und Exposition gegen Raumtemperatur senkt die Körpertemperatur bei gesunden Probanden um 1 °C (Moore et al 2008). Die Infusion von kalter Infusionslösung führt abhängig von der Temperatur und Infusionsmenge physikalisch zur Hypothermie. Blutprodukte liegen in der Praxis in gekühltem Zustand oder bei Raumtemperatur vor und können auf diese Weise eine postoperative Hypothermie begünstigen.

4.7.2.3 Body-Mass-Index

Ein in der Literatur bekannter protektiver Effekt des BMI vor einem Wärmeverlust des Körpers konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Im Median lag ein BMI von 27 kg/m² (hypotherme Patienten) versus 28 kg/m² im normothermen Kollektiv vor ($p < 0,0001$). Ein höherer BMI war mit einer geringeren Hypothermieinzidenz verbunden.

In der Literatur wird der Zusammenhang von BMI und Hypothermieinzidenz beschrieben. Die Körperkerntemperatur fiel bei 60% nicht-adipöser Frauen, welche sich einer abdominal-chirurgischen Operation unterzogen. Im Vergleich war bei nur 10% der adipösen Frauen der relative Wärmeverlust so hoch, dass es zur Hypothermie kam. Ein signifikanter Verlust der Körperkerntemperatur ereignete sich ausschließlich bei den nicht-adipösen Frauen. Auch postoperativ wurde nur bei den nicht-adipösen Frauen ein Temperaturverlust festgestellt (Fernandes et al. 2012). Pathophysiologisch lässt sich dieses Phänomen durch eine größere Isolationsschicht, die vor einem Wärmeverlust schützt, erklären. Außerdem liegt ein verringerter Kern-zur-Peripherie-Gradient vor, da adipöse Menschen durch ein größeres Angebot an Reserven in einem permanenten Vasodilatations-Status verbringen und somit wärmere periphere Extremitäten aufweisen (Kurz et al. 1995). Abelha et al. 2005 und Kongsyreepong et al. 2003 kamen zum gleichen protektiven Ergebnis bei Patienten mit einem erhöhten BMI. Klinisch ist dieser Effekt mit nur einem Punkt Unterschied (27 vs. 28 kg/m²) zwischen den beiden Kollektiven zu vernachlässigen, und so kann dies als allein statistisch relevant bezeichnet werden.

4.7.2.4 Alter der Patienten

Im Jahr 1956 stellte John Lewis seine Vermutung auf, dass jüngere Patienten eine Operation unter Hypothermie besser tolerieren. In der vorliegenden Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen einem höheren Alter und der Entstehung einer Hypothermie gefunden. Eine Möglichkeit besteht darin, dass der Altersdurchschnitt bei 67,5 Jahren lag und nur 6,4%/19,6% der Patienten $\leq 50/60$ Jahre alt waren. Somit konnte das Ergebnis nicht durch ein jüngeres Kollektiv beeinflusst und kein Unterschied zwischen den Temperaturgruppen nachgewiesen werden. Weiterhin liegt eine schiefe Altersverteilung mit einem medianen Alter von 69 Jahren im Kollektiv vor; aus diesem Grund wurden vor allem Patienten im höheren Alter untersucht, wodurch keine Unterschiede zu einem jüngeren Kollektiv deutlich werden konnten. Im Gegensatz dazu war der Einfluss des Alters auf die postoperative Hypothermie bei Insler et al. signifikant. Das mediane Alter der Patienten betrug 64,3 Jahre (Insler et al. 2000).

4.7.3 Signifikant beeinflusste *Outcome*-Faktoren

4.7.3.1 Blutverluste

In der univariaten Analyse ließ sich sowohl im mild hypothermen als auch im moderat hypothermen Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang mit einem postoperativen Blutverlust über 600 ml nachweisen ($p = 0,0221/p = 0,0061$). Eine milde Hypothermie ($< 1\text{ °C}$) erhöht den Blutverlust um ca. 16% und erhöht zusätzlich das relative Risiko einer Transfusion um durchschnittlich 22% (Rajagopalan et al. 2008). Vergleichbare Ergebnisse lieferte die vorliegende Studie, so stieg die Inzidenz der Blutverluste über 600 ml je 1 °C sinkender BCT um 2% ($35\text{-}36\text{ °C}$), 10% ($34\text{-}35\text{ °C}$), 15% ($< 34\text{ °C}$) gegenüber der nächst höheren Gruppe BCT (siehe Abb. 10). Der mediane Blutverlust war deutlich temperaturabhängig und stieg je niedriger die BCT war (1160 ml ($< 34\text{ °C}$), 745 ml ($34\text{-}35\text{ °C}$), 625 ml ($35\text{-}36\text{ °C}$)). Nach herzchirurgischer Operation weisen bis zu 58% der Patienten eine Transfusionsbedürftigkeit auf. Bei Patienten, welche eine Transfusion mit Erythrozyten erhielten, trat gegenüber Patienten, die keine Transfusion erhielten, eine signifikant erhöhte 30-Tages- und Langzeitmortalität auf (Bhaskar et al. 2012).

Die multivariate Analyse bestätigte den signifikanten Einfluss einer milden postoperativen Hypothermie auf postoperative Blutverluste ($p = 0,0221$). Je niedriger die postoperative Körperkerntemperatur, desto größer die Inzidenz der Blutverluste über 600 ml in den ersten 12 Stunden postoperativ. Ein vergleichbares Ergebnis wurde von Insler et al. 2000 veröffentlicht. Patienten nach Bypass-Operation mit Unterstützung durch die HLM erhielten bei Auftreten einer postoperativen Hypothermie $< 36\text{ °C}$ signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate.

Neben einer Hypothermie-induzierten Koagulopathie kann eine Koagulopathie und daraus folgende Blutverluste durch den Einsatz der HLM bedingt sein. Hb-relevante Blutverluste und darauf folgende Bluttransfusionen treten durch eine Koagulopathie nach HLM-OP häufig auf (Ortmann et al. 2013). Dies weist auf den Zusammenhang zwischen einer verlängerten Einsatzzeit des extrakorporalen Kreislaufs und ein damit verbundenes erhöhtes Risiko eines vermehrten Blutverlusts über 600 ml hin. Untersuchungen zeigten, dass Blutverluste nach HLM-Operation im Zusammenhang mit einem postoperativ erniedrigten Fibrinogen-Spiegel stehen (Karkouti et al. 2013). Trotz multivariater Signifikanz kann eine postoperative Hypothermie nicht als ausschließliche Ursache dieses multikausalen Geschehens angenommen werden. Die Bedeutung einzelner Faktoren wird durch Herzoperationen ohne den Einsatz einer HLM deutlich. Im Vergleich zwischen perioperativ gewärmten Patienten versus Patienten, die keine Unterstützung durch wärmende Devices erhielten, war bei postoperativ erhaltener Normothermie der postoperative Blutverlust und die damit verbundene Transfusionsbedürftigkeit signifikant geringerer (Hofer et al. 2005). Ebenfalls wurden die Auswirkungen einer Hypothermie bei operativen Eingriffen am Kniegelenk deutlich. Intra- und postoperativ verloren hypotherme Patienten

signifikant mehr Blut als normotherme Patienten (Schmied et al. 1996). Dies unterstreicht nochmals den Einfluss der Hypothermie ohne vorangegangenen Gebrauch der HLM mit therapeutischer Hypothermie.

4.7.3.2 Postoperativer Thrombozyten-Transfusionsbedarf

Postoperativ hypotherme Patienten zeigten einen signifikant höheren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten. 3,6% der mild hypothermen Patienten versus 2% der normothermen Patienten erhielten postoperativ ein oder mehr Thrombozytenkonzentrate.

Eine hypotherme Situation des Menschen, bedingt durch eine Operation oder ein Trauma, zeigt Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion. So wird die Plättchenaggregation und Adhäsion beeinflusst, was sich in der Verlängerung der Blutungszeit niederschlägt (Michelson et al. 1999, Wolberg et al. 2004).

Im multivariaten System bestätigte sich der o.g. Zusammenhang ($p = 0,0345$) und macht deutlich, dass weitere Faktoren vorhanden sind, welche die postoperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten beeinflussen (siehe Tab. 16).

In der Arbeit von Kestin et al. 1993 wurde eine Verminderung der Plättchenaktivität *in vivo* bei Patienten an der Herz-Lungen-Maschine gemessen. Zudem fand sich nur eine minimale Anzahl zirkulierender degranulierter Thrombozyten. Diese Feststellung schlägt sich in einer verlängerten Blutungszeit nieder und indiziert eine Gabe von Thrombozytenkonzentraten. An dieser Stelle muss bemerkt werden, dass dieser Zusammenhang retrospektiv nicht nachzuvollziehen ist. Es müssten Studien durchgeführt werden, in denen die Reversibilität der Blutungszeit *in vivo* untersucht wird. Ist diese reversibel, spricht der Befund eher für eine Hypothermie-induzierte Blutungszeitverlängerung mit nachfolgender Notwendigkeit der Thrombozytengabe. Ein weiterer Einflussfaktor für eine Aktivitätsminderung der Thrombozyten ist die intraoperative Gabe von Heparin, welche unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unumgänglich ist. Dieses inhibiert Thrombin, welches den wichtigsten Aktivator der Thrombozyten darstellt und hier eine zusätzliche Ursache der verminderten Thrombozytenaktivität liefert. Im Gegensatz dazu konnte keine verminderte Thrombozytenaktivität durch Gabe von Heparin *in vitro* nachgewiesen werden (Kestin et al. 1993). Diese Beobachtung spricht eher für eine Hypothermie-induzierte Verlängerung der Blutungszeit, da die Tests der Blutgerinnung immer in einer Testlösung von 37 °C durchgeführt werden und somit *in vitro* wieder in einem normothermen/physiologischen Zustand untersucht werden. Aufgrund dessen besteht die Möglichkeit eine Hämorrhagie zu übersehen (Rohrer und Natale 1992). Weiterhin kann eine Blutungszeitverlängerung durch eine Thrombozytopathie, welche primär durch den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine induzierte Hämostase entsteht, bedingt sein (Kestin et al. 1993).

Die postoperative Indikation zur Transfusion von Thrombozyten wurde signifikant ($p > 0,0001$) durch eine längere Reperfusionzeit - im Median 31 Minuten länger - beeinflusst, welche in einer kombinierten Thrombozytopenie und -pathie durch die HLM durch Kontakt des Blutes mit Fremdmaterial (Schläuche, Pumpen und Oxygenator der HLM) begründet sein dürfte (Boyle et al. 1999). Als weiterer Grund kommt ein vermehrter intraoperativer Blutverlust mit Verbrauch der Thrombozyten in Betracht. Hinweise darauf werden durch den signifikanten Einfluss der intraoperativen Gabe von Erythrozytenkonzentraten geliefert. Im Median wurden Patienten, die auch mindestens ein Thrombozytenkonzentrat postoperativ benötigten, 5,5 Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

4.7.3.3 Nierenfunktion

In Bezug auf die Nierenfunktion konnte der postoperativen milden Hypothermie $< 36\text{ °C}$ eine signifikante protektive Auswirkung ($p = 0,0371$) zugesprochen werden. Dieses Ergebnis wurde sowohl in der isolierten Betrachtung des Kreatinin-Anstiegs nachvollzogen, als auch durch eine Klassifikation des AKIN-Stadiums beobachtet. Der zytoprotektive Nutzen einer intraoperativen Hypothermie ist bekannt und in der Literatur als erfolgreiche Protektion der viszeralen Organe beschrieben (Boodhwani et al. 2009). Da sowohl postoperativ normo- als auch hypothermen Patienten zuvor dem gleichen intraoperativen hypothermen Temperaturregime unterworfen waren, war somit die Abgrenzung zu einem Effekt bedingt durch die hypotherme Perfusion an der HLM gegeben. Einschränkend muss bemerkt werden, dass es sich bei der Entstehung des akuten Nierenversagens nach HLM-Operation um ein multifaktorielles Geschehen - durch nonpulsatilen Fluss, renale Hypoperfusion, Hypothermie, Dauer des extrakorporalen Kreislaufs - handelt (Celik et al. 2005).

In der multivariaten Analyse bestätigte sich der unabhängige signifikante Einfluss der postoperativen akzidentellen Hypothermie auf die Nierenfunktion nochmals ($p = 0,0202$). Weiterhin wurde im Kollektiv ein erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen nach alleiniger Bypassoperation versus Klappenoperation ermittelt. Eine Erklärung dafür ist die durchschnittlich längere Einsatzzeit der HLM bei einer Bypassoperation verglichen mit einer Klappenoperation (im Median 41 versus 28 Minuten). Der Einsatz der HLM birgt viele Risiken, welche durch die Länge der Einsatzzeit verstärkt werden. Verschiedene Mechanismen, die eine renale Dysfunktion nach Herzoperation auslösen können, wurden vermutet. Dazu gehört ein ischämischer Schaden aufgrund von renaler Hypoperfusion oder unphysiologischer Perfusion durch einen nonpulsatilen Flow der HLM oder Hämodilution (Celik et al 2005). Ein direkter Schaden kann durch endogene inflammatorische Zytokine oder auch exogene nephrotoxische Medikation entstehen (Boyle et al. 1999).

Patienten mit einer präoperativ bereits bestehenden Einschränkung der Nierenfunktion unterliefen einem erhöhten Risiko ein postoperatives Nierenversagen auszubilden. Neben einer verlängerten

Einsatzzeit der HLM und einem erhöhten präoperativen Kreatininwert sind in der Literatur eine Vielfalt prä- und intraoperativer Risikofaktoren beschrieben, die mit einem postoperativen Nierenversagen assoziiert sind. Dazu gehört das Alter des Patienten, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, außerdem postoperative Faktoren, wie ein akutes Herzversagen, Sepsis/SIRS, der Gebrauch von nephrotoxischen Substanzen oder Vasopressoren (Cartin-Ceba et al. 2012). Diese Vorerkrankungen sind im Euro-SCORE erfasst, welcher übereinstimmend einen signifikant unabhängigen Einfluss auf die Entstehung des Nierenversagens zeigte.

Eine mögliche Erklärung des verbesserten *Outcomes* der Nierenfunktion durch eine akzidentelle postoperative Hypothermie ist eine geringere Erwärmung (Reperusionszeit) des Körpers auf die physiologische BCT durch die HLM. Dadurch wird eine kurzzeitige hypertherme Perfusion, für die die Niere besonders vulnerabel ist, vermieden. Leider liegt keine Dokumentation der BCT bei Abgang von der HLM vor, anhand derer diese Vermutung getestet werden könnte. Der Zusammenhang einer schweren Nierenschädigung durch hypertherme Perfusion wurde an einem kardiochirurgisch versorgten Kollektiv untersucht. Ein signifikanter Einfluss auf die Entstehung eines akuten Nierenversagens wurde für eine hypertherme Perfusion an der HLM und eine hypertherme BCT bei Ankunft auf Intensivstation nachgewiesen (Newland et al. 2013).

Eine Untersuchung des Einflusses der Wiedererwärmung auf die Nierenfunktion nach herzchirurgischer Operation verglich Patienten nach normo- und hypothermer Perfusion mit und ohne Wiedererwärmung. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten, die wiedererwärmt wurden, signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen erlitten. Zusätzlich waren die Patienten mit einer Wiedererwärmung auf 37 °C versus 34 °C schwerer betroffen (Boodhwani et al. 2009). Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde ein Nierenversagen als 25%ige Steigerung des Kreatinin-Werts vom Ausgangswert bzw. eine 25%ige Verminderung der Kreatinin-Clearance definiert. Durch diese Definition ist bei gleichbedeutendem Ergebnis keine direkte Vergleichbarkeit möglich. Als Kritik muss ebenso angemerkt werden, dass in der vorliegenden Studie zwar eine gängige Klassifikation gewählt wurde (AKIN-Stadien, siehe Tab. 6), jedoch keine Aussage über die Schwere des Nierenversagens getroffen werden kann. Durch die Wahl des *Outcome*-Werts AKIN-Stadium ≥ 1 , sind alle Stadien des akuten Nierenversagens erfasst und somit kann nur das Vorliegen eines akuten Nierenschadens ermittelt werden.

Für Patienten mit moderater postoperativer Hypothermie ließ sich kein Einfluss auf die Nierenfunktion nachweisen. Hier lässt sich nur postulieren, dass die protektiven Eigenschaften einer milden Hypothermie bei Körperkerntemperaturen < 35 °C durch die negativen Einflüsse einer Hypothermie relativiert werden.

4.7.3.4 Rethorakotomie

Das Patientenkollektiv, welches postoperativ eine moderate Hypothermie entwickelte, wurde signifikant häufiger einer Rethorakotomie unterzogen ($p = 0,0017$). Insgesamt 13% der Patienten mit $BCT < 35\text{ °C}$ versus 7,6% der normothermen Patienten wurden einer erneuten Operation unterzogen. Wie zuvor beschrieben traten erhöhte Blutverluste bei moderater Hypothermie des Patienten auf. Bei insgesamt 80% der Patienten, die sich einer Rethorakotomie unterziehen mussten, traten Nachblutungen auf, sie verloren in den ersten 12 Stunden postoperativ mehr als 600 ml Blut. Es handelte sich um präoperativ bereits schwerer erkrankte Patienten, im Median lag bei moderat hypothermen Patienten mit Rethorakotomie ein Euro-SCORE von 11,5 versus 8 bei Patienten mit $BCT \geq 35\text{ °C}$ (OR 1,28) vor. Patienten, welche bereits präoperativ katecholaminpflichtig waren, hatten ein dreifach erhöhtes Risiko einer Rethorakotomie (OR 2,87). Somit lässt sich das Auftreten einer Rethorakotomie als multifaktoriell beschreiben. Hannan et al. konnten zeigen, dass eine ungeplante Re-Operation bei Patienten mit schwerer Hypothermie $< 34,5\text{ °C}$ mit einer OR von 6,75 deutlich erhöht war. Bei Patienten mit postoperativer BCT von 34,6 bis 35,9 °C wurde ebenfalls eine signifikant häufigere Inzidenz einer Rethorakotomie beschrieben (OR 2,51). Ein direkter Vergleich war bei den überschneidenden Körperkerntemperaturen bei unterschiedlicher Definition der Hypothermie in der vorliegenden Studie nicht möglich. Da es sich um Bypassoperationen ohne HLM handelte, wurde die postoperative Körperkerntemperatur sowie die Notwendigkeit der späteren Reoperation nicht durch den Einsatz der HLM bzw. durch aktive Kühlung an der HLM beeinflusst. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass eine ungeplante Reoperation aufgrund von Nachblutungen ausgeschlossen wurde (Hannan et al. 2010). Für eine folgende Studie bietet es sich an, das Auftreten der Rethorakotomie ebenfalls zu differenzieren.

4.7.3.5 Mortalität

In der vorliegenden Studie verstarben 6,0% der postoperativ mild hypothermen Patienten versus 5,3% der normothermen Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation. Bei einer Gesamtmortalität von 5,6% erwies sich dies als statistisch nicht signifikant. Weder univariat noch multivariat konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen einer akzidentellen postoperativen Hypothermie und dem *Outcome*-Parameter „Mortalität“ festgestellt werden. Milde und moderate Hypothermie stellten keinen statistisch signifikanten Risikofaktor der postoperativen Mortalität dar. Lediglich ließ sich ein Trend in der graphischen Analyse feststellen, da die Inzidenz der Mortalität bezogen auf die postoperative Temperaturgruppe mit geringerer Körperkerntemperatur steigend ist. So zeigte sich eine Inzidenz von 12% bei Patienten $< 34\text{ °C}$ versus 5% bei 35-36 °C und 5% bei Patienten mit $BCT \geq 36\text{ °C}$ (siehe Abb. 4). Aufgrund ungleichgroßer Größe der Temperaturgruppen war keine statistische Signifikanz nachweisbar.

Tab.18: Hypothermie-Studien in der Übersicht, die Tabelle zeigt Autor, die Größe des Kollektivs, die Definition der Hypothermie, deren Inzidenz und die signifikanten Ergebnisse bezogen auf die Mortalität auf der Intensivstation

bt: Blasentemperatur, H: Hypothermie, nos: nicht weiter spezifiziert, nu: nicht untersucht, ns: Bestandteil der Studie, jedoch nicht signifikant, pc: Pulmonalis Katheter, signif.: signifikanter Zusammenhang, tmc: Tympanon-Kontakttemperatur, ges: Inzidenz des gesamten Kollektivs

Autoren	Kollektiv (Messmethode)	BCT	Definiton	Inzidenz (in %)	Mortalität (%)
Karalapillai et al.	43158 (pc, 24 h Messung) elektive kardiale OP	H transient H persistent Normothermia	< 36°C, N innerhalb 24h < 36°C, länger als 24h ≥ 36°C	66,0 0,3	ns signif. } 1,5
Hannan et al.	2294 (pc, vor OP, Bei Ankunft auf ICU, dann alle 6 h) off-pump Herz-OP	severe H mild H Normothermia Hyperthermia	< 34,5 °C 34,6 - 35,9 °C 36,0 - 37,5 °C 37,5 - 38,8 °C	9,0 37,7 47,4 5,6	2,42 signif. 1,16 ns 0,64 ns 3,13 signif.
Karalapillai et al.	5050 (tmc über 24h) OP nos	severe H Hypothermia Normothermia	< 35 °C < 36°C ≥ 36°C	6,0 35	signif. 14,7 ges.: 8,9 signif. 5,6
Abelha et al.	185 (tmc), nicht kardiale OP	Hypothermia Normothermia	< 35°C ≥ 35°C	57,8	ns
Kongsayreepong et al.	194 prospective (tmc, bei Ankunft auf ICU) OP nos	Hypothermia Hypothermia Hypothermia	< 35 °C < 35,5 °C < 36 °C	28,3 41,3 57,1	} 6,19 ns
Inslar et al.	5701 (bt bei Ankunft auf ICU) HLM-, CABP-OP	severe H Hypothermia Normothermia	< 35°C < 36°C ≥ 36°C	3,0 28,3 71,97	ns signif. } 1,8

Eine übereinstimmende Inzidenz der Mortalität (6,19% Verstorbene) mit einem Anteil von 63,0% postoperativ hypothermer Patienten stellten Kongsyreepong et al. 2003 bei einem allgemein-chirurgisch versorgten Kollektiv fest. Weder diese Studie noch Abelha et al. 2005 (Mortalitätsrate 8,9%) konnte zeigen, dass die Mortalität durch eine postoperative Hypothermie bei Ankunft auf ICU beeinflusst wird. Bei Abelha besteht der Unterschied, dass den Patienten systematisch postoperativ Wärme zugeführt wurde und somit Komplikationen minimiert und das *Outcome* gegebenenfalls verbessert wurde. Auch Slotman et al. konnten 1985 keine Assoziation zwischen einer postoperativen Hypothermie und der Mortalität finden. Wohingegen Slotman et al. eine erhöhte Sterblichkeit bei Verbleiben in einer postoperativen Hypothermie über 2 bzw. 4 und 8 Stunden beschrieben. Karalapillai et al. wiesen 2011 einen Zusammenhang zwischen einer persistenten Hypothermie (fortbestehende Hypothermie über 24 Stunden nach Ankunft auf Intensivstation) und der Mortalitätsrate nach (OR 6.3). Die Inzidenz der persistenten Hypothermie betrug nur 0,3%, sodass es sich bei einer Studie mit über 43.000 Patienten auch um einen ausschließlich statistisch nachweisbaren Effekt handeln dürfte. Eine transiente Hypothermie, welche bei Ankunft auf Intensivstation bestand und innerhalb von 24 Stunden korrigiert werden konnte, hatte dagegen keinen nachweisbaren Effekt auf die Mortalität (Karalapillai et al. 2011). Dies gibt einen Hinweis auf die Beeinflussbarkeit der Mortalität durch wiedererwärmende Maßnahmen. In einer weiteren Untersuchung, in welcher die Inzidenz der persistenten Hypothermie bei 1,2% lag, widerlegte Karalapillai et al. 2011 seine Aussage, hier konnte kein

signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität gezeigt werden. Die Dauer der Hypothermie wurde im vorliegenden Kollektiv nicht erfasst.

In der vorliegenden Studie bezog sich die Mortalität auf ein Versterben während der Liegezeit auf der Intensivstation. Im Median betrug die Liegezeit auf der Intensivstation zwei Tage, das Versterben während des gesamten Krankenhausaufenthaltes wurde nicht berücksichtigt. Bedauerlicherweise konnte diese Information nicht in die Untersuchung eingeschlossen werden, da keine Datenerfassung zur Mortalität während des gesamten Krankenhausaufenthaltes vorlag. Für folgende Studien wird die Untersuchung der Gesamtmortalität, sowie der Einfluss der Länge der Hypothermiezeit auf die Mortalitätsrate interessant.

4.7.3.6 Liegedauer

Die postoperative akzidentelle Hypothermie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Liegedauer auf Intensivstation. Sowohl die normotherme, als auch hypotherme Gruppe wies eine mediane Liegedauer von zwei Tagen auf. Die Erfassung der gesamten Krankenhaus-Liegedauer lag nicht vor, sodass das Ergebnis nur in Bezug auf die Liegezeit auf der Intensivstation interpretiert werden konnte.

In einer vergleichbaren multivariaten Analyse (Kongsayreepong et al. 2003) konnte weder in der univariaten, noch in der multivariaten Analyse ein Einfluss der Körperkerntemperatur auf die Länge der Liegedauer auf der Intensivstation gezeigt werden. Hier wurde, wie in der vorliegenden Arbeit, ebenfalls ein Schnittpunkt von ≥ 2 Tagen gewählt. In der Vergleichsarbeit konnte gezeigt werden, dass eine Wärmezufuhr des Patienten mittels Wärmedecke die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation beeinflusste. Dieses Ergebnis macht wiederum den Stellenwert des postoperativen Wärmeerhalts deutlich.

Die Ergebnisse von Abelha et al. 2005 wiesen keinen Zusammenhang der postoperativen Körperkerntemperatur mit der Intensiv-Liegedauer nach. Die Inzidenz der hypothermen Patienten war größer und zusätzlich mit 35 °C eine der moderaten Hypothermie entsprechenden Hypothermie-Definition gewählt. Im Gegenteil dazu war die Wahrscheinlichkeit einer Liegedauer über zwei Tage auf der Intensivstation im vorliegenden kardiochirurgischen Kollektiv verdoppelt. Dies weist auf die Bedeutsamkeit einer physiologischen Körperkerntemperatur nach Herzoperationen hin. Weiterhin zeigt es, dass das kardiochirurgische Kollektiv im Vergleich vulnerabler auf eine moderate postoperative Hypothermie mit konsekutiv verlängerter Intensivtherapie reagiert.

4.7.3.7 Euro-SCORE

In Kapitel 2.5 wurde der Euro-SCORE und seine Definition beschrieben. Der Euro-SCORE zeigte einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf sechs der acht analysierten *Outcome*-Parameter. So lag der Euro-SCORE bei verstorbenen Patienten im Median bei 12 Punkten versus 8 Punkte bei Patienten, die nicht verstarben. Auch auf die Liegedauer nahm der präoperative Gesundheitszustand signifikanten Einfluss. Im Median lag die Punktzahl um 3 Punkte höher bei Patienten, die eine verlängerte Liegezeit über zwei Tage auf der Intensivzeit benötigten. Kein Patient des untersuchten Kollektivs hatte einen Euro-SCORE kleiner drei, einem niedrigen Risiko einer postoperativen 30-Tages-Mortalität entsprechend. 345 Patienten (18,9%) wiesen 3-5 Punkte auf. In der Hoch-Risikogruppe (Euro-SCORE > 5) befanden sich 1479 Patienten (81,1%).

Wir konnten die Ergebnisse von Abelha et al. 2005 und Insler et al. 2000 darin bestätigen, dass ein reduzierter präoperativer Gesundheitsstatus, im vorliegenden Kollektiv durch den Euro-SCORE ermittelt, einen Prädiktor für ein negatives *Outcome* darstellte. Abelha et al. 2005 erfassten den *SAPSII-Score* (*Score of Acute Physiologic System*). Dieses System erfasst zwölf Routinemessungen physiologischer Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation. Sie konnten nachweisen, dass Patienten mit einem erhöhten SAPS II signifikant häufiger postoperativ hypotherm ($BCT \leq 35\text{ °C}$) wurden. Je schwerer die Patienten präoperativ erkrankt waren, desto größer war die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Hypothermie und postoperativ zu versterben. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Euro-SCOREs auf den Verlust der Körperkerntemperatur $< 35\text{ °C}$ ($p = 0,041$). Der Einfluss zur Ausbildung einer milden Hypothermie ($< 36\text{ °C}$) war nicht signifikant. Insler et al. 2000 integrierten einen präoperativen *Severity Score* (0-18 Punkte) in die multivariate Analyse, um den präoperativen Gesundheitszustand zu berücksichtigen. Dieser Score vergibt Risikopunkte je nach geplantem Eingriff, Vorerkrankungen und objektiv messbaren klinischen Parametern. Dabei zeigte sich: je höher die Punktzahl, desto länger die Liegezeit und desto größer die Mortalitätsrate. Hypotherme Patienten hatten ebenfalls einen präoperativ erhöhten *Severity Score*.

5 Zusammenfassung

Die postoperative Hypothermie ist eine häufige Komplikation nach chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie. Eine besondere Situation liegt bei kardiochirurgischen Patienten vor, welche mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert werden. Nach intraoperativer Kühlung wird der Patient während der Entwöhnung von der HLM bis zum Erreichen einer physiologischen Körperkerntemperatur erwärmt. Im Folgenden ist der Körper wieder auf seine autonome Regulation der Körperkerntemperatur angewiesen. Häufig tritt eine akzidentelle postoperative Hypothermie auf, welche das *Outcome* der Patienten durch Hypothermie-assoziierte Komplikationen beeinflusst. Die Inzidenz einer postoperativen akzidentellen Hypothermie nach Eingriffen an der HLM wird zwischen 28 und 66% angegeben.

Es liegen einige Studien an gemischten Patientenkollektiven vor, die den Einfluss einer postoperativen Hypothermie auf das *Outcome* der Patienten untersuchten. Hierbei wurde vor allem der Einfluss auf die postoperative Mortalität und die Länge der Liegedauer untersucht. Die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Nur wenige Autoren betrachteten weitere *Outcome*-Parameter wie z. B. die Beatmungsdauer und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Eine Publikation aus dem deutschsprachigen Raum existiert nicht.

Ziele der vorliegenden Studie waren die Bestimmung der Inzidenz einer akzidentellen Hypothermie, die Erfassung der Prädiktoren für die Entstehung einer postoperativen Hypothermie sowie die Auswirkungen der akzidentellen postoperativen Hypothermie auf das *Outcome* der Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine zu prüfen.

Dafür wurde der Zusammenhang prä- und intraoperativer Faktoren mit der Entstehung einer postoperativen Hypothermie untersucht. Die Untersuchung erfolgte an einem kardiochirurgischen Kollektiv aus 1824 Patienten (alleinige Bypass- oder Klappenoperation oder kombinierte Versorgung aus Bypass- und Klappenoperation), welche mit Unterstützung durch eine Herz-Lungen-Maschine im Zeitraum vom 18.12.2003 bis 30.11.2006 operiert wurden. Die Daten wurden anhand von papierbasierten Patientenakten und elektronisch gespeicherten Patientendaten gesammelt. Die milde postoperative Hypothermie wurde als Körperkerntemperatur (BCT) $< 36\text{ °C}$ definiert. Eine moderate Hypothermie lag bei BCT $< 35\text{ °C}$ vor. Die Zuordnung in eine milde bzw. moderat hypotherme und eine normotherme Gruppe erfolgte anhand der minimalen Körperkerntemperatur innerhalb der ersten Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation, welche mittels Blasenkatheter mit integrierter Temperatursonde aufgezeichnet wurde.

Als *Outcome*-Parameter wurde die postoperative Mortalität, die Liegedauer auf der Intensivstation über zwei Tage, Blutverluste $> 600\text{ ml}$, Gabe von Thrombozyten- ($> 0\text{ ml}$) und Erythrozytenkonzentraten ($> 260\text{ ml}$), Beatmungsdauer $> 12\text{ Stunden}$, das akute Nierenversagen und eine

Rethorakotomie definiert. Der Zusammenhang zwischen dem Prädiktor "postoperative akzidentelle Hypothermie" und den *Outcome*-Parametern wurde mittels univariater Analyse berechnet und durch das Odds Ratio die Stärke des Zusammenhangs ausgedrückt. Im weiteren Schritt schloss sich eine multivariate Analyse an, in welche prä- und intraoperative signifikante Parameter einbezogen wurden, um die Abhängigkeit der Parameter untereinander auszuschließen.

Die Hypothermie-Inzidenz betrug im vorliegenden Kollektiv 48%. Bei 41% der Patienten lag postoperativ eine milde akzidentelle Hypothermie (BCT 35,0-35,9 °C), bei 7% der Patienten eine moderate Hypothermie (BCT < 35,0 °C) vor.

Als signifikant unabhängige prä- und intraoperative Parameter für die Entstehung einer milden postoperativen Hypothermie stellte sich eine kürzere Dauer der Wiedererwärmung am extrakorporalen Kreislauf (Reperfusionzeit, $p = 0,0001$), ein niedriger BMI ($p < 0,0001$), die vermehrte Gabe von EK, FFP und TK intraoperativ ($p = 0,0053-0,0199$) und eine niedrige minimale Temperatur ($p = 0,0018$) während des Eingriffs an der HLM heraus. Ein höherer Euro-SCORE ($p = 0,0041$) sowie die präoperative Katecholamingabe ($p = 0,0163$) zeigten sich zudem als unabhängige Parameter einer moderaten Hypothermie, für die Reperfusionzeit ließ sich keine Signifikanz nachweisen.

Die univariate Analyse des Einflusses der milden Hypothermie auf die *Outcome*-Parameter ergab einen signifikanten unabhängigen Einfluss auf die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ($p = 0,0005$) und Blutverluste über 600 ml ($p = 0,0216$) sowie einen protektiven Einfluss gegenüber der Nierenfunktion ($p = 0,0371$). Diese Ergebnisse wurden durch eine multivariate Analyse bestätigt. 63% der Patienten, die ein Thrombozytenkonzentrat erhielten, hatten eine postoperative Körperkerntemperatur kleiner 36 °C. Der mediane Blutverlust war temperaturabhängig und stieg, je niedriger die Körperkerntemperatur bei Aufnahme auf der Intensivstation war. Als protektiv stellte sich die akzidentelle postoperative Hypothermie in Bezug auf die Entstehung des akuten Nierenversagens heraus. Hypotherme Patienten entwickelten signifikant seltener ein akutes Nierenversagen. Bei 4,7% der Patienten trat eine Verschlechterung der Nierenfunktion auf, von diesen hatten 38% der Patienten eine postoperative milde Hypothermie, 62% waren normotherm. Statistisch zeigte die moderate Hypothermie in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Liegedauer ($p < 0,0001$). Für Patienten mit postoperativer BCT < 35 °C war die Wahrscheinlichkeit, mehr als zwei Tage auf der Intensivstation zu liegen sowie eine Rethorakotomie ($p = 0,0017$) zu erhalten, verdoppelt gegenüber postoperativ mild hypothermen und normothermen Patienten. Für die weiteren *Outcome*-Parameter - Mortalität, Liegedauer, Beatmungsdauer, Gabe von EK, Rethorakotomie - ließ sich in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Einfluss durch eine akzidentelle milde postoperative Hypothermie nachweisen.

6 Literaturverzeichnis

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

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. 12. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2008

Bender R, Ziegler A, Lange S (2007): Logistische Regression. *Dtsch med Wochenschr* 132, e33–e35

Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF (2012): Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 94, 460–467

Bickler PE, Sessler DI (1990): Efficiency of airway heat and moisture exchangers in anesthetized humans. *Anesth Analg* 71, 415–418

Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ (2009): Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 87, 489–495

Bortz J, Schuster C: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2010

Boyle EM, Morgan EN, Kovacich JC, Canty TG, Verrier ED (1999): Microvascular responses to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13, 30-5; discussion 36-7

Bräuer A, Weyland W, Fritz U, Schuhmann MU, Schmidt JH, Braun U (1997): Bestimmung der Körperkerntemperatur. Ein Vergleich von Ösophagus-, Blasen- und Rektaltemperatur während der postoperativen Wiedererwärmung. *Anaesthesist* 46, 683–688

Burton AC (1935): Human calorimetry II: The average temperature of the tissues of the body. *J Nutr* 9, 261–280

Burton AC (1956): The clinical importance of the physiology of temperature regulation. *Can Med Assoc J* 75, 715–720

Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET (2012): Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract* 2012, 691013

Celik JB, Gormus N, Topal A, Okesli S, Solak H (2005): Effect of off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting on renal function. *Ren Fail* 27, 183–188

Clark RE, Orkin LR, Rovenstine EA (1954): Body temperature studies in anesthetized man: effect of environmental temperature, humidity, and anesthesia system. *J Am Med Assoc* 154, 311–319

Cooper TE, Trezek GJ (1971): Correlation of thermal properties of some human tissue with water content. *Aerosp Med* 42, 24–27

del Nido PJ, Wilson GJ, Mickle DA, Bush BG, Rebeyka IM, Klement P, Harding R, Tait GA (1985): The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection. A biochemical and histopathological assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89, 689–699

Dienes RS (1981): Inadvertent hypothermia in the operating room. *Plast Reconstr Surg* 67, 253–254

Doufas AG (2003): Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17, 535–549

El-Gamal N, El-Kassabany N, Frank SM, Amar R, Khabar HA, El-Rahmany HK, Okasha AS (2000): Age-related thermoregulatory differences in a warm operating room environment (approximately 26 degrees C). *Anesth Analg* 90, 694–698

English MJ, Farmer C, Scott WA (1990): Heat loss in exposed volunteers. *J Trauma* 30, 422–425

Fernandes LA, Braz LG, Koga FA, Kakuda CM, Módolo NSP, de Carvalho LR, Vianna PTG, Braz JRC (2012): Comparison of peri-operative core temperature in obese and non-obese patients. *Anaesthesia* 67, 1364–1369

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

Goldberg MJ, Roe CF (1966): Temperature changes during anesthesia and operations. *Arch Surg* 93, 365–369

Hales JR, Jessen C, Fawcett AA, King RB (1985): Skin AVA and capillary dilatation and constriction induced by local skin heating. *Pflugers Arch* 404, 203–207

Hall GM (1978): Body temperature and anaesthesia. *Br J Anaesth* 50, 39–44

Hannan EL, Samadashvili Z, Wechsler A, Jordan D, Lahey SJ, Culliford AT, Gold JP, Higgins RS, Smith CR (2010): The relationship between perioperative temperature and adverse outcomes after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139, 1568-1575.e1

Hardy JD, Dubois EF (1937): Regulation of Heat Loss from the Human Body. *Proc Natl Acad Sci U S A* 23, 624–631

- Hart SR, Bordes B, Hart J, Corsino D, Harmon D (2011): Unintended perioperative hypothermia. *Ochsner J* 11, 259–270
- Hill JD (1982): John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg* 34, 337–341
- Hofer CK, Worn M, Tavakoli R, Sander L, Maloigne M, Klaghofer R, Zollinger A (2005): Influence of body core temperature on blood loss and transfusion requirements during off-pump coronary artery bypass grafting: a comparison of 3 warming systems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129, 838–843
- Horror JC, Rosenberg H (1988): Does urinary catheter temperature reflect core temperature during cardiac surgery? *Anesthesiology* 69, 986–989
- Hynson JM, Sessler DI (1992): Intraoperative warming therapies: a comparison of three devices. *J Clin Anesth* 4, 194–199
- Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A, McGuire J (1993): Absence of nonshivering thermogenesis in anesthetized adult humans. *Anesthesiology* 79, 695–703
- Inslar SR, Sessler DI (2006): Perioperative thermoregulation and temperature monitoring. *Anesthesiol Clin* 24, 823–837
- Inslar SR, O'Connor MS, Leventhal MJ, Nelson DR, Starr NJ (2000): Association between postoperative hypothermia and adverse outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 70, 175–181
- Irwin JR, McClelland GH (2003): Negative Consequences of Dichotomizing Continuous Predictor Variables. *Journal of Marketing Research* 40, 366–371
- Jönsson K, Hunt TK, Mathes SJ (1988): Oxygen as an isolated variable influences resistance to infection. *Ann Surg* 208, 783–787
- Just B, Trévien V, Delva E, Lienhart A (1993): Prevention of intraoperative hypothermia by preoperative skin-surface warming. *Anesthesiology* 79, 214–218
- Karalpillai D, Story D (2008): Hypothermia on arrival in the intensive care unit after surgery. *Crit Care Resusc* 10, 116–119
- Karalpillai D, Story DA, Calzavacca P, Licari E, Liu YL, Hart GK (2009): Inadvertent hypothermia and mortality in postoperative intensive care patients: retrospective audit of 5050 patients. *Anaesthesia* 64, 968–972

- 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
- Karkouti K, Callum J, Crowther MA, McCluskey SA, Pendergrast J, Tait G, Yau TM, Beattie WS (2013): The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 117, 14–22
- Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, MacGregor H, Birjiniuk V, Ouimet H, Pasche B, Nelson MJ (1993): The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 82, 107–117
- Kirkpatrick AW, Chun R, Brown R, Simons RK (1999): Hypothermia and the trauma patient. *Can J Surg* 42, 333–343
- Kongsayreepong S, Chaibundit C, Chadpaibool J, Komoltri C, Suraseranivongse S, Suwannaonda P, Raksamanee E, Noocharoen P, Silapadech A, Parakkamodom S (2003): Predictor of core hypothermia and the surgical intensive care unit. *Anesth Analg* 96, 826-33
- Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M (1995): Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology* 83, 491–499
- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R (1996): Perioperative Normothermia to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection and Shorten Hospitalization. *N Engl J Med* 334, 1209–1216
- Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Benbabaali M, Lebris C, Zeitoun N, Mari C, Saïssi 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, 414-8
- Lewis FJ (1956): Hypothermia in surgery. *J Natl Med Assoc* 48, 317–322
- Long JS: Regression models for categorical and limited dependent variables (Advanced quantitative techniques in the social sciences series 7). Sage Publications, Thousand Oaks 1997
- Lopez M, Sessler DI, Walter K, Emerick T, Ozaki M (1994): Rate and gender dependence of the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds in humans. *Anesthesiology* 80, 780–788
- Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C (1995a): Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 82, 662–673

Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C (1995b): Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 82, 1169–1180

Matsukawa T, Hanagata K, Ozaki M, Iwashita H, Koshimizu M, Kumazawa T (1997): I.m. midazolam as premedication produces a concentration-dependent decrease in core temperature in male volunteers. *Br J Anaesth* 78, 396–399

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11, R31

Michelson AD, Barnard MR, Khuri SF, Rohrer MJ, MacGregor H, Valeri CR (1999): The effects of aspirin and hypothermia on platelet function in vivo. *Br J Haematol* 104, 64–68

Moore TM, Callaway CW, Hostler D (2008): Core temperature cooling in healthy volunteers after rapid intravenous infusion of cold and room temperature saline solution. *Ann Emerg Med* 51, 153–159

Morris RH (1971a): Influence of ambient temperature on patient temperature during intraabdominal surgery. *Ann Surg* 173, 230–233

Morris RH (1971b): Operating room temperature and the anesthetized, paralyzed patient. *Arch Surg* 102, 95–97

Mort TC, Rintel TD, Altman F (1996): The effects of forced-air warming on postbypass central and skin temperatures and shivering activity. *J Clin Anesth* 8, 361–370

Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 9–13

Nathan HJ, Lavallée G (1995): The management of temperature during hypothermic cardiopulmonary bypass: I-Canadian survey. *Can J Anaesth* 42, 669–671

Nathan HJ, Polis T (1995): The management of temperature during hypothermic cardiopulmonary bypass: II-Effect of prolonged hypothermia. *Can J Anaesth* 42, 672–676

Nathan HJ, Munson J, Wells G, Mundi C, Balaa F, Wynands JE (1995): The management of temperature during cardiopulmonary bypass: effect on neuropsychological outcome. *J Card Surg* 10, 481–487

Newland RF, Tully PJ, Baker RA (2013): Hyperthermic perfusion during cardiopulmonary bypass and postoperative temperature are independent predictors of acute kidney injury following cardiac surgery. *Perfusion* 28, 223–231

- 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'Connor JM (1919): The control of the physical regulation of the body temperature. *J Physiol* 52, 267–280
- Ortmann E, Klein AA, Sharples LD, Walsh R, Jenkins DP, Luddington RJ, Besser MW (2013): Point-of-care assessment of hypothermia and protamine-induced platelet dysfunction with multiple electrode aggregometry (Multiplate®) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 116, 533–540
- Pujol A, Fusciardi J, Ingrand P, Baudouin D, Le Guen AF, Menu P (1996): Afterdrop after hypothermic cardiopulmonary bypass: the value of tympanic membrane temperature monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10, 336–341
- 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
- Rajek A, Lenhardt R, Sessler DI, Brunner G, Haisjackl M, Kastner J, Laufer G (2000): Efficacy of two methods for reducing postbypass afterdrop. *Anesthesiology* 92, 447–456
- Rathgeber J, Schillings H, Kersten J, Schürgers D, Burchardi H (1998): Qualitätsmanagement und individuelle Leistungserfassung in der Intensivmedizin durch das Göttinger Informationssystem für Intensivmedizin und OP (GISI). *Anästhesiol Intensiv Notfallmed Schmerzther* 33, 58–63
- Reynolds L, Beckmann J, Kurz A (2008): Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 22, 645–657
- Rohrer MJ, Natale AM (1992): Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 20, 1402–1405
- 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
- Seamon MJ, Wobb J, Gaughan JP, Kulp H, Kamel I, Dempsey DT (2012): The effects of intraoperative hypothermia on surgical site infection: an analysis of 524 trauma laparotomies. *Ann Surg* 255, 789–795
- Sessler DI (1991): Central thermoregulatory inhibition by general anesthesia. *Anesthesiology* 75, 557–559
- Sessler DI (1997): Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 336, 1730–1737

Sessler DI (2000): Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 92, 578–596

Sessler DI (2001): Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 95, 531–543

Sessler DI (2008): Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 109, 318–338

Severens NM, van Marken Lichtenbelt WD, Frijns AJ, van Steenhoven AA, de Mol BA, Sessler DI (2007): A model to predict patient temperature during cardiac surgery. *Phys Med Biol* 52, 5131–5145

Slotman GJ, Jed EH, Burchard KW (1985): Adverse effects of hypothermia in postoperative patients. *Am J Surg* 149, 495–501

Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD (1987): Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 205, 175–181

Vaughan MS, Vaughan RW, Cork RC (1981): Postoperative hypothermia in adults: relationship of age, anesthesia, and shivering to rewarming. *Anesth Analg* 60, 746–751

Washington DE, Sessler DI, Moayeri A, Merrifield B, McGuire J, Prager M, Belani K, Hudson S, Schroeder M (1993): Thermoregulatory responses to hyperthermia during isoflurane anesthesia in humans. *J Appl Physiol* 74, 82–87

Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M (2004): A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 56, 1221–1228

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. T. Perl für die Idee und die freundliche Überlassung meines Promotionsthemas. Des Weiteren möchte ich mich für seine geduldige Unterstützung, die hilfreiche Diskussion sowie für seine konstruktive Kritik und sein Interesse an meiner Arbeit bedanken.

Herzlich danken möchte ich Herrn PD Dr. med. D. Heise für die motivierende Einarbeitung in die statistische Auswertung.

Überdies möchte ich mich besonders bei der Abteilung für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen für die fachkundige und hilfreiche Beratung bedanken.