

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität zu Lübeck

Direktorin: Prof. Dr. Carla Nau

**Genauigkeit der Körperkerntemperaturmessung mit
nicht-invasiven Sensoren im Vergleich zur Messung mittels
Pulmonalkatheter bei herzchirurgischen Patient:innen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Georg Engelbart
aus Vorwerk

Lübeck 2022

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Kellner
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Buntaro Fujita

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.11.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	7
1.1	Hintergrund	7
1.2	Physiologie der Temperaturregulation	8
1.3	Perioperative Hypothermie.....	10
1.3.1	Pathophysiologie	10
1.3.2	Komplikationen	12
1.4	Messung der Körperkerntemperatur	13
1.4.1	Definition der Körperkerntemperatur.....	13
1.4.2	Perioperative Messorte und Genauigkeit etablierter Verfahren	14
1.4.3	Invasive Verfahren	15
1.4.4	Semi-invasive und nicht-invasive Verfahren	16
1.4.5	Pulmonalarterieller Katheter	16
1.4.6	Zero-Heat-Flux-Thermometer	18
1.4.7	Doppelsensor-Thermometer	19
1.5	Fragestellung	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Patient:innenkollektiv	22
2.1.1	Anzahl der Patient:innen.....	22
2.1.2	Rekrutierung.....	22
2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.2	Studienablauf	23
2.2.1	Vorbereitung der Patient:innen	23
2.2.2	Durchführung der Messung	24
2.2.3	Versuchsaufbau	25
2.2.4	Datenerfassung	26
2.3	Statistische Methoden	27
2.3.1	Test auf Normalverteilung und Ausreißeranalyse	27

2.3.2	Bland-Altman-Analyse	27
2.3.3	Lin's concordance correlation coefficient	28
2.3.4	Subgruppenanalyse	29
2.3.5	Nachweis von Hypo- und Hyperthermie	29
2.3.6	Datenverarbeitung	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Patient:innenrekrutierung.....	31
3.2	Nicht analysierte Patient:innendaten	32
3.3	Beschreibung der Stichprobe	32
3.4	Gesamtkollektiv.....	33
3.4.1	Normalverteilung der Differenzen	33
3.4.2	Bland-Altman-Analyse	35
3.5	Subgruppenanalysen.....	38
3.6	Hypo- und Hyperthermienachweis	39
3.6.1	Sensitivität/Spezifität	39
3.6.2	ROC-Kurven	39
3.7	Analyse einzelner Patient:innen.....	42
3.8	Mittelwert der Differenzen im zeitlichen Verlauf	44
3.9	Unerwünschte Ereignisse (SAE)	46
4	Diskussion	47
4.1	Bewertung der Ergebnisse im klinischen Kontext.....	47
4.2	Einordnung in die aktuelle Datenlage	51
4.3	Limitationen der Studie und Ausblick	55
5	Zusammenfassung.....	59
6	Literaturverzeichnis	61
7	Anhang.....	71
7.1	Anhangsverzeichnis.....	71
7.2	Anhänge	72

8	Danksagungen	78
9	Lebenslauf	79

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Thermoregulatorische Afferenzen und Efferenzen, aus Sessler et al. [1]	9
Abbildung 2: Wärmeumverteilung aus dem Körperkern, nach Bräuer et al. [20]	11
Abbildung 3: Aufbau des Zero-Heat-Flux-Sensors, nach Bair Hugger™ Produktbroschüre [82]	18
Abbildung 4: Etablierung des isothermen Tunnels, nach Bair Hugger™ Produktbroschüre [82]	19
Abbildung 5: Aufbau des Doppelsensors, nach Tcore™ Produktbroschüre [89]	20
Abbildung 6: Schematischer Aufbau des Doppelsensors, nach Kimberger [90]	20
Abbildung 7: Versuchsablauf	25
Abbildung 8: Versuchsaufbau	26
Abbildung 9: Flowdiagramm von Rekrutierung und Studienablauf gemäß CONSORT [105]	31
Abbildung 10: Histogramm Verteilung der Differenzen Doppelsensor	34
Abbildung 11: Histogramm Verteilung der Differenzen Zero-Heat-Flux	34
Abbildung 12: Box-Plot der Ausreißeranalyse nach Tukey [94] für DS und ZHF	35
Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm des Doppelsensors	37
Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm des Zero-Heat-Flux Sensors	37
Abbildung 15: ROC-Kurven Hyperthermie	40
Abbildung 16: ROC-Kurven Hypothermie	41
Abbildung 17: Regressionsanalyse Pat.-ID 2	42
Abbildung 18: Regressionsanalyse Pat.-ID 22	43
Abbildung 19: Regressionsanalyse Pat.-ID 30	43
Abbildung 20: Mittelwert der Differenzen im zeitlichen Verlauf	44
Abbildung 21: Pat.-ID 34 im zeitlichen Verlauf	45
Abbildung 22: Pat.-ID 44 im zeitlichen Verlauf	46

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Strenght-of-agreement criteria, nach McBride [102].....	29
Tabelle 2: Charakteristika nicht analysierter Patienten	32
Tabelle 3: Patient:innencharakteristika	33
Tabelle 4: Ergebnisse Bland-Altman des Gesamtkollektivs.....	36
Tabelle 5: Ergebnisse Subgruppenanalysen	38
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität für Hyper-/Hypothermie.....	39
Tabelle 7: Ergebnisse der ROC-Analyse für Hyperthermie.....	40
Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analyse für Hypothermie	41
Tabelle 9: Ergebnisse nach Messzeitpunkt	45
Tabelle 10: Studien mit invasiver Blutstrommessung als Referenz	52
Tabelle 11: Studien mit sonstigen Referenzverfahren.....	54

III. Abkürzungsverzeichnis

ART	Arterielle Messung
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AUC.....	Area-under-the-curve
BA-Analyse	Bland-Altman-Analyse
BMI	Body-Mass-Index
CAB	Coronary artery bypass
CRF.....	Case report form
DS	Doppelsensor
HZV	Herzzeitvolumen
IQR.....	Interquartile range
LCCC.....	Lin's concordance correlation coefficient
LoE	Level of Evidence
MBT	Mittlere Körpertemperatur
MIC-AKE.....	Minimalinvasiver Aortenklappenersatz
MIC-MKR	Minimalinvasive Mitralklappenreparatur
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass
PAK	Pulmonalarterieller Katheter
ROC.....	Receiver-operating-characteristic
SAE.....	Serious Adverse Event
T _{body}	Mittlere Körpertemperatur
T _{core}	Körperkerntemperatur
T _{DS}	Doppelsensor-Temperatur
T _{PAK}	Pulmonalarterielle Temperatur
T _{skin}	Mittlere Hauttemperatur
T _{ZHF}	Zero-Heat-Flux-Temperatur
ZHF.....	Zero-Heat-Flux-Sensor

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Hintergrund

Die akzidentelle perioperative Hypothermie ist ein in zahlreichen Studien umfänglich untersuchtes Problem in der anästhesiologischen Versorgung von Patient:innen aller operativen Fachdisziplinen. Ihre negativen Auswirkungen im Sinne einer erhöhten Rate von peri- und postoperativen Komplikationen sind seit langem bekannt und mit hoher Evidenz beschrieben. Eine Störung der physiologischen Thermoregulation sowie eine Wärmeumverteilung vom Körperkern in die kühlere Peripherie tritt sowohl bei Patient:innen in Vollnarkose [1] als auch bei Patient:innen unter Regionalanästhesie [2] auf. Die Inzidenz der perioperativen Hypothermie wird zwischen 20 % und 70 % angegeben [3-5], wobei flächendeckende Daten hierzu fehlen. Trotzdem ist die Überwachung des wichtigen Vitalparameters Körperkerntemperatur nach wie vor häufig mangelhaft und die Prävention und Behandlung der perioperativen Hypothermie trotz eindeutiger Empfehlungen und guter Datenlage nur unzureichend umgesetzt. Eine Umfrage unter 316 europäischen Krankenhäusern ergab, dass eine Temperaturüberwachung lediglich bei 25 % der Patient:innen in Vollnarkose und 6% der Patient:innen in Regionalanästhesie erfolgte [6]. Die aktuelle deutschsprachige Leitlinie zur Vermeidung perioperativer Hypothermie sieht vor, dass die Körpertemperatur intraoperativ grundsätzlich mindestens alle 15 Minuten mit einem geeigneten Verfahren gemessen werden soll und alle Patient:innen mit einer zu erwartenden Operationsdauer von über 30 Minuten aktiv gewärmt werden sollen [7]. Ferner ist die Messung der Körperkerntemperatur Teil des Qualitätsindikators „Temperatur-Management“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin [8]. Die Wahl eines adäquaten Messverfahrens stellt dabei häufig eine Abwägung zwischen Genauigkeit, Invasivität und Praktikabilität dar. Ein Grund für die bis dato unzureichende Implementierung der Empfehlungen, insbesondere bei Patient:innen in Regionalanästhesie und bei kleineren Eingriffen in Vollnarkose, könnte sein, dass die wenig-invasiven Verfahren häufig eine unzureichende Messgenauigkeit aufweisen bzw. eine gute Compliance der Patient:innen erfordern. Dieses Problem betrifft neben dem intraoperativen Bereich auch das Monitoring von Patient:innen im Aufwachraum und ausgewählter Patient:innen auf der Intensivstation. Ein ideales Verfahren zur Erfassung der Körperkerntemperatur bei Patient:innen ohne Sedierung oder Vollnarkose, würde kontinuierlich, wenig invasiv und möglichst genau messen. Daher setzen neuere Technologien auf die transcutane Bestimmung der Körperkerntemperatur mittels Oberflächensensoren, welche sich der sogenannten Zero-Heat-Flux- bzw. Doppelsensor-Technik bedienen, die auf der Stirn angebracht werden. Derzeit verfügbar sind die Systeme Tcore™ (Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) und Bair Hugger™ (Fa. 3M, Saint Paul, Minnesota, USA). Die Genauigkeit dieser

Verfahren wurde im zurückliegenden Jahrzehnt bereits von einigen Studien untersucht, welche durchaus vielversprechende Ergebnisse in Hinblick auf die Messgenauigkeit geliefert haben. Als Goldstandard für die Bestimmung der Körperkerntemperatur ist die Messung in der Pulmonalarterie definiert [9-12]. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nur wenige Vergleichsstudien beider Sensoren mit der pulmonalarteriellen Blutstrommessung vor. Diese wurden vornehmlich intraoperativ bei herzchirurgischen Patient:innen durchgeführt. Hierbei zeigten sich durchaus heterogene Ergebnisse mit zum Teil relevanten Abweichungen von den allgemein als klinisch akzeptabel definierten Grenzen von $\pm 0,5$ °C. Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit soll die Validität der genannten nicht-invasiven Verfahren erstmals gleichzeitig in einem intensivmedizinischen Setting im Vergleich mit dem Goldstandard untersucht werden.

1.2 Physiologie der Temperaturregulation

Beim Menschen handelt es sich um ein gleichwarmes (homöothermes) Tier. Dies bedeutet, dass bei einem gesunden Individuum die Körpertemperatur unabhängig von der Umgebungstemperatur innerhalb sehr enger Grenzen reguliert wird. Als Normalbereich der Kerntemperatur sind Werte um 37 °C anzunehmen [13]. Davon abzugrenzen ist die Hauttemperatur, welche im Mittel zwischen 32-34 °C liegt. Auch die Extremitäten sind je nach Umgebungstemperatur deutlich kälter. Bei einer Raumtemperatur von ca. 20 °C kann die Temperatur der Arme beispielsweise nur 28 °C betragen [13]. Somit ist im engeren Sinne nur der Körperkern des Menschen tatsächlich homöotherm. Dabei unterliegt die Kerntemperatur einer circadianen Rhythmik mit Schwankungen im Bereich von 1 °C und den geringsten Werten um 3:00 Uhr morgens sowie einem Einfluss durch den weiblichen Zyklus um ca. 0,5 °C [11]. Generell scheint die Kerntemperatur bei Menschen weiblichen Geschlechts um ca. 0,3 °C höher zu sein als bei männlichen Individuen [14]. Darüber hinaus haben Untersuchungen an älteren Menschen gezeigt, dass im Kollektiv der über 65-jährigen die durchschnittliche Körperkerntemperatur um ungefähr 0,4 °C herabgesetzt ist [15]. Nach der gängigsten Definition beginnt der Bereich der Hyperthermie bei einer Kerntemperatur von 38 °C, die Hypothermie bei <36 °C [13]. Je nach Quelle variieren die Werte etwas – so beschreiben z.B. manche Autor:innen:innen bereits Werte ab 37,8 °C als Fieber und damit Hyperthermie [12].

Bei Säugetieren scheint das zentrale Organ der Thermoregulation und Integration thermosensorischer Afferenzen der Hypothalamus zu sein. Wie in Abbildung 1 zu sehen, bezieht er seine Informationen aus in fast allen Körpergeweben weit verbreiteten Thermosensoren, welche diese mittels A δ - (Kälterezeptoren) bzw. C-Fasern (Wärmerezeptoren) zum Diencephalon leiten. Zu jeweils ca. 20 % beeinflussen die Afferenzen aus der Haut, dem Rückenmark, den inneren Organen des Thorax und Abdomens, des Hypothalamus selbst sowie anderer Teile des Gehirns die Regulation der Körperkerntemperatur [1].

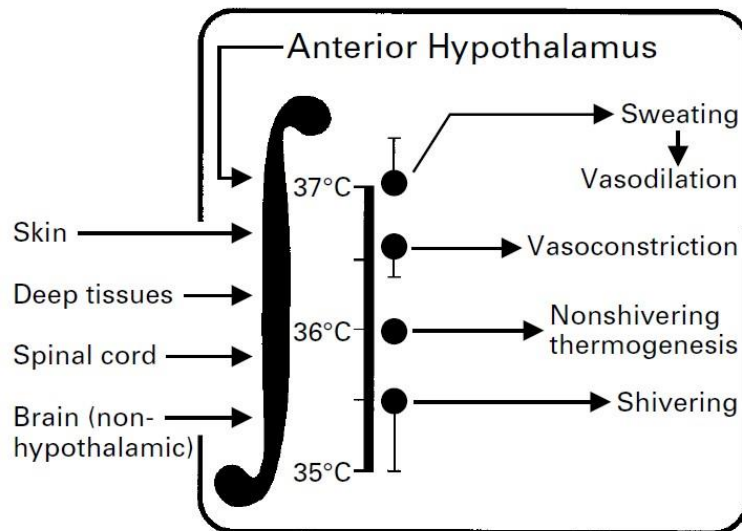


Abbildung 1: Thermoregulatorische Afferenzen und Efferenzen, aus Sessler et al. [1]

Im Falle einer Abweichung der Kerntemperatur von dem zum jeweiligen Zeitpunkt individuell vorliegenden Normwert stehen dem Menschen unterschiedliche Mechanismen der Thermoregulation zur Verfügung, die sich in Verhaltensmodifikation und autonome Efferenzen einteilen. Autonom wird die Temperatur in extrem engen Grenzen um den zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Sollwert reguliert. Der Korridor der individuellen Normothermie ist nur ungefähr 0,2 - 0,4 °C breit und bildet den sogenannten Interschwellenwertbereich (engl. interthreshold range). Er ist definiert als der Bereich zwischen dem Schwellenwert für Schwitzen und Vasokonstriktion [14]. Eine Unter- oder Überschreitung der jeweiligen Schwellenwerte triggert eine autonome thermoregulatorische Antwort zu der neben dem Schwitzen die Vasodilatation arterio-venöser Shunts sowie, bei weiter absinkender Körpertemperatur, auch das Kältezittern gehört. Absolute Schwellenwerte anzugeben ist schwierig, da gezeigt werden konnte, dass auch diese einer zirkadianen Rhythmik folgen und insbesondere die Vasokonstriktion in den frühen Morgenstunden deutlich niedrigere Schwellenwerte bei ca. 36 °C aufweist. Konsekutiv verbreitert sich zu dieser Zeit auch der Interschwellenwertbereich – die autonome Thermoregulation reagiert nachts also etwas weniger sensibel auf Temperaturschwankungen, insbesondere in Richtung Hypothermie [16].

In ihrer Effektivität unterscheiden sich die unterschiedlichen autonomen Reaktionen des Körpers stark voneinander. Schwitzen scheint ein guter Mechanismus zur Vermeidung von Hyperthermie zu sein. Bei der Evaporation von 1 g Schweiß werden ca. 2,5 kJ Wärme frei. Dies entspräche bei einer angenommenen maximalen Schweißmenge von 2 kg/h also bis zu 5000 kJ/h (und je nach Trainingszustand auch mehr). Der Grundumsatz einer durchschnittlichen 70 kg schweren Person liegt zum Vergleich bei ca. 3,6 kJ/h [13]. Allerdings wird die Effektivität dieses Systems stark vom

umgebenden Wasserdampfdruck beeinflusst, welcher wiederum von Luftfeuchtigkeit und Umgebungstemperatur abhängt. Ab einem Wasserdampfdruck von 6,3 kPa ist bei 37 °C Hauttemperatur keine Evaporation mehr möglich.

Mittels unwillkürlichen Muskelzitterns hingegen ist nur eine Steigerung der Wärmeproduktion um ca. 50 - 100 % möglich. Es setzt zudem erst bei relativ niedrigen Temperaturen bzw. schon manifester Hypothermie ein und wird daher auch als eine Art ultima-ratio des Körpers beschrieben [17].

Angesichts dieser Limitationen der autonomen Thermoregulation wird klar, dass Menschen kaum unter extremen klimatischen Bedingungen überleben könnten, hätten sie nur diese Maßnahmen zu Verfügung. Dies gilt insbesondere für den hypothermen Temperaturbereich. Daher stellt die bereits angesprochene Verhaltensmodifikation bzw. -regulation den Haupteffektor des Wärmehaushaltes dar. Sie umfasst neben der Wahl einer adäquaten Bekleidung auch die Möglichkeit des Ortwechsels bzw. des Verharrens an einem wärmeren oder kühleren Ort sowie die willkürliche Steigerung des metabolischen Grundumsatzes durch Skelettmuskelaktivität. Die Bedingungen, unter denen Verhaltensregulationen eingeleitet werden, unterscheiden sich dabei ganz maßgeblich von denen der autonomen Regulation. Es konnte gezeigt werden, dass die bewusste Temperaturwahrnehmung und damit auch das bewusste Ergreifen von Regulationsmaßnahmen zu 50 % von der Hauttemperatur abhängig ist. Die anderen beschriebenen Afferenzen und damit die eigentliche Kerntemperatur scheinen hier einen vergleichsweise geringen Einfluss zu haben [18].

Neben der oben beschriebenen Evaporation spielen im Wärmeaustausch mit der Umgebung noch weitere Mechanismen eine Rolle. Die Konvektion bezeichnet die Übertragung von Kälte oder Wärme über eine Strömung entlang der Körperoberfläche. Bei der Konduktion findet eine Wärmeleitung durch direkten Kontakt oder entlang einer unbewegten Masse statt und die Radiation beschreibt eine Abstrahlung von kalten oder warmen Objekten ggf. auch über größere Distanzen, ohne dass ein direkter Kontakt bestehen muss.

1.3 Perioperative Hypothermie

1.3.1 Pathophysiologie

Zahlreiche Studien, insbesondere aus den 1990er Jahren haben sich mit den Auswirkungen von Anästhetika, Vollnarkose und Regionalanästhesie auf die Thermoregulation befasst. Grundsätzlich konnte man hierbei zeigen, dass die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie mit den gängigen intravenösen und inhalativen Anästhetika regelhaft zu einer Störung der autonomen Thermoregulation und einem Absinken der Körperkerntemperatur führt. Dabei kommt

es insbesondere in der Initialphase nach Narkoseeinleitung zu einer medikamentös induzierten peripheren Vasodilatation und Sympatikolyse, welche wiederum eine rasche Umverteilung von Wärme aus dem zentralen Kompartiment in die Peripherie bedingt (siehe Abbildung 2). Wärmeverlust an die Umgebung spielt in dieser Phase nur eine untergeordnete Rolle, sodass das Wärmeprodukt des Körpers zu Beginn der Anästhesie nur in geringem Maße abnimmt. Die Körperkerntemperatur hingegen sinkt bereits innerhalb der ersten Stunde um rund 1,6 °C und fällt in der Folge weiter ab, bis sich der Wert nach 3 - 5 Stunden bei ca. 33 - 34 °C und nunmehr langsam einsetzender Thermoregulation stabilisiert [1, 19].

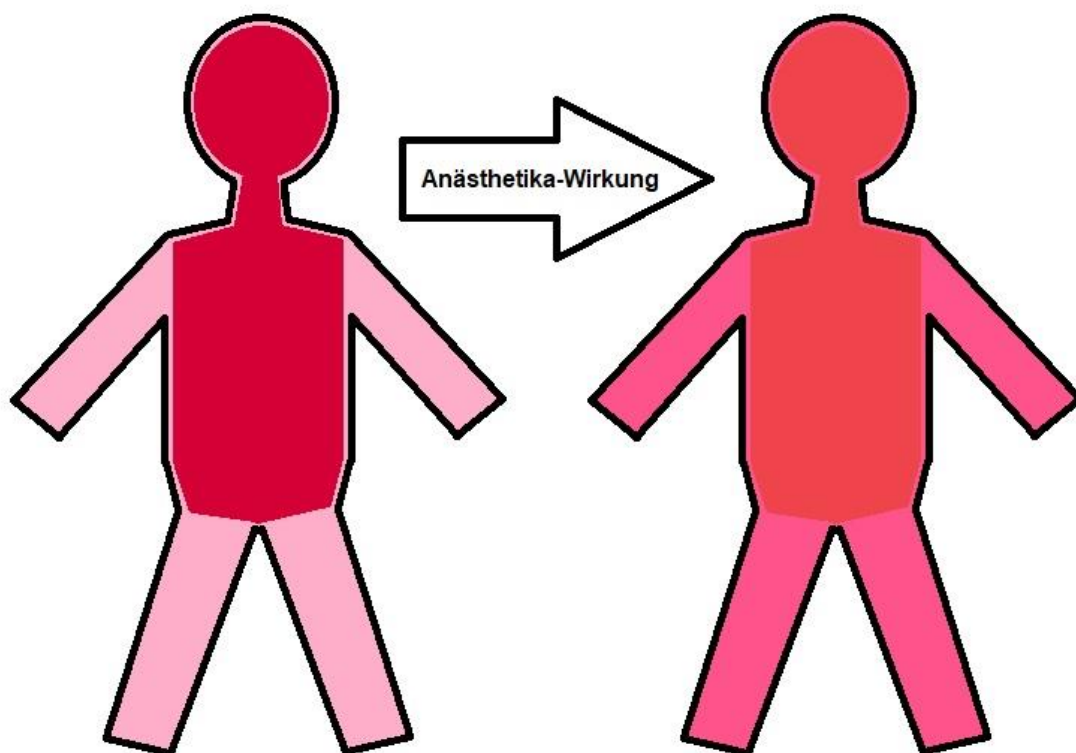


Abbildung 2: Wärmeumverteilung aus dem Körperkern, nach Bräuer et al. [20]

Die meisten Anästhetika greifen derart in die autonome Thermoregulation ein, dass sie die Schwellenwerte für Schwitzen, Vasokonstriktion und Kältezittern verändern. Während der Effekt auf die Induktion von Schwitzen nur sehr gering ausgeprägt ist und die Wärmeregulation bei Hyperthermie damit weitestgehend intakt bleibt, ist für Propofol, Dexmedetomidin, Sufentanil, Alfentanil, Desfluran und Isofluran ein deutliches Absenken der Schwellenwerte für Vasokonstriktion und Zittern nachgewiesen. Dabei verbreitert sich der Interschwellenwertbereich von den o.g. Werten um das Zehn- bis Zwanzigfache auf 2 - 4 °C [17, 21-26]. Für Midazolam hingegen ließen sich diese Effekte kaum nachweisen [27]. In Hinblick auf das etwas neuere und

mittlerweile häufig verwendete Remifentanyl gibt es keine belastbaren Daten in Bezug auf eine Veränderung der Thermoregulation. Man muss allerdings von einer den anderen Opioiden ähnlichen Wirkung ausgehen. Zumindest für Desfluran ist darüber hinaus nachgewiesen, dass, wenn die Vasokonstriktion bei Unterschreiten des Schwellenwertes eingesetzt hat, ein im Vergleich zur physiologischen Reaktion deutlich stärkerer Abfall der Kerntemperatur stattfinden muss, bis die maximale Intensität erreicht wird [25].

Ähnliche Effekte treten auch bei rückenmarksnahen Anästhesieverfahren auf. Für die Spinalanästhesie konnte gezeigt werden, dass sich die Schwellenwerte analog zur Vollnarkose nach unten bzw. oben verschieben, wenn auch in geringerem Ausmaß. Somit verbreitert sich auch hier der Interschwellenwertbereich deutlich [2]. Die Stärke dieses Effekts steigt sich mit der Anzahl betroffener Dermatome bzw. mit der Wirkhöhe der Anästhesie [28]. Zugleich nehmen wache Patient:innen die Veränderungen der Körpertemperatur nur unzureichend wahr. Ganz im Gegenteil scheint es so zu sein, dass es im Rahmen des initial schnellen Abfalls der Kerntemperatur durch Vasodilatation und Redistribution von Wärme zu einem subjektiv gesteigerten Wohlbefinden kommt [29]. Der Grund hierfür dürfte in dem Umstand liegen, dass die bewusste Wahrnehmung von Temperaturveränderungen sich wie bereits angesprochen zu einem Großteil aus den thermosensorischen Afferenzen der Haut speist, deren Durchblutung in der Initialphase deutlich gesteigert ist.

1.3.2 Komplikationen

Der Eingriff in die Thermoregulation und die damit einhergehende perioperative Hypothermie stellt also eine typische Nebenwirkung einer Allgemein- oder rückenmarksnahen Regionalanästhesie dar. Bereits der Bereich der milden Hypothermie (33 – 36 °C) ist mit einem erhöhten perioperativen Komplikationsrisiko assoziiert.

So verdreifacht eine milde Hypothermie die Inzidenz von postoperativen Wundinfektionen und verlängert die Hospitalisierungsdauer um ca. 20 % [30]. Ein effektives präoperatives Wärmen der Patient:innen (engl. prewarming) mittels konvektiver Verfahren reduziert hingegen die Infektionsraten dramatisch von 14 % auf 5 % [31].

Hypothermie beeinflusst die Aktivierung der Gerinnung [32] und reduziert die Plättchenfunktion in vivo und in vitro [33], was in der Konsequenz den perioperativen Blutverlust und den Bedarf für Bluttransfusionen erhöht [34].

Bei kardiovaskulären Risikopatient:innen verdreifacht sich die Inzidenz von kardialen Komplikationen und das Auftreten von ventrikulären Tachykardien [35]. Die Metabolisierung der

meisten in der Anästhesie benutzten Medikamente, einschließlich Muskelrelaxantien und Propofol, ist herabgesetzt [36].

Die Hypothermie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Shivering dar [37]. Dieses tritt regelhaft bei hypothermen Patient:innen nach Allgemeinanästhesie auf und führt zu einem deutlich gesteigerten Sauerstoffverbrauch [38]. Die Inzidenz postoperativen Shiverings, unabhängig vom Narkoseverfahren, liegt bei 34 % [39]. Es geht ferner mit starker adrener Aktivierung, also Vasokonstriktion und Hypertension [40], sowie Unwohlsein einher [41].

Dies erklärt die Beobachtung, dass auch milde Hypothermie die postoperative Erholungszeit im Aufwachraum signifikant verlängert – unabhängig von der Körpertemperatur als Verlegungskriterium [42].

Es gibt ausgewählte Patient:innengruppen, welche von kontrollierter, bewusst initiiert Hypothermie profitieren könnten. So wird z.B. während mancher Herz- und Aorten Chirurgie die Körperkerntemperatur regelhaft auf 28 °C oder niedriger reduziert, um Hirn und Myokard vor Ischämiefolgen zu schützen. In Tierversuchen konnte ein neuroprotektiver Effekt der Hypothermie nachgewiesen werden [43, 44]. Das Konzept der nach Reanimation therapeutisch induzierten Hypothermie bleibt auch nach aktuellen Publikationen kontrovers und scheint eher keine Verbesserung des Outcomes zu erbringen [45].

1.4 Messung der Körperkerntemperatur

1.4.1 Definition der Körperkerntemperatur

Die „Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences (IUPS Thermal Commission)“ definiert den thermischen Körperkern als die Gewebe, welche in ihrem Temperaturverhältnis untereinander stabil und unbeeinflusst von zirkulatorischen Veränderungen bzw. Wärmeabgabe an die Umgebung sind [46]. Diese Eigenschaften zeichnen beim gesunden Menschen in der Regel die thorako-abdominalen Organe sowie das Gehirn aus. Dem gegenüber stehen die der Umwelt ausgesetzten und der autonomen Thermoregulation unterworfenen Extremitäten und die Körperhülle. Dabei müssen, je nach metabolischer Aktivität, nicht unbedingt alle Organe die gleiche Temperatur aufweisen. Kommt es, z. B. im Rahmen einer Laparotomie, zu einer Freilegung innerer Organe, sind die Grundvoraussetzungen für die oben genannte Definition a priori nicht mehr gegeben.

Idealerweise bezeichnet also die Körperkerntemperatur T_{core} die mittlere Temperatur der Gewebe des Körperkerns. Dies lässt zumindest erste Rückschlüsse auf geeignete Messorte zu.

Davon abzugrenzen ist die mittlere Körpertemperatur T_{body} (MBT), definiert als die Summe der Produkte aus Wärmekapazitäten und Temperatur aller Gewebe, geteilt durch die Gesamtwärmekapazität des Körpers.

Da dies real nur schwierig zu messen ist, hat sich in der Praxis eine Abschätzung der MBT mittels empirischer Formel nach Burton etabliert [47]:

$$T_{body} = a * T_{core} + (1 - a) * T_{skin}$$

Hierbei beschreibt der Koeffizient a den Beitrag der Körperkerntemperatur zur MBT. Dieser wurde ursprünglich mit $a = 0,64$ beschrieben, steigt aber in sehr warmen Umgebungen bis auf 0,79 an [17, 48]. Es konnte eine gute Korrelation zwischen geschätzter und gemessener MBT gezeigt werden [49].

Die mittlere Hauttemperatur T_{skin} schließlich ist der Mittelwert verschiedener Temperaturmessungen der Haut an unterschiedlichen Körperteilen, wobei die Messwerte je nach Größe bzw. Fläche der Körperregion unterschiedlich gewichtet werden. Eine Vereinfachung stellt die Formel nach Ramanathan dar [50]:

$$T_{skin} = 0,3 * (T_{chest} + T_{upper\ arm}) + 0,2 * (T_{thigh} + T_{calf})$$

1.4.2 Perioperative Messorte und Genauigkeit etablierter Verfahren

Für ein effektives perioperatives Wärmemanagement ist eine möglichst genaue Bestimmung der Körperkerntemperatur essentiell. Hierfür stehen zahlreiche unterschiedliche Messorte zur Verfügung, welche aber nicht alle eine hinreichende Genauigkeit aufweisen oder invasiver sind, als wachen oder analgosedierten Patient:innen zumutbar wäre.

Als klinisch akzeptable Abweichung ist ein Temperaturunterschied von $\pm 0,5$ °C gegenüber dem Goldstandard definiert, was auch dem Bereich der zirkadianen Schwankungsbreite entspricht [17]. In Kenntnis der Physiologie und der Rolle des Hypothalamus als zentrales Integrationsorgan der Thermoregulation wurde postuliert, dass die Messung der Hirn- bzw. der Hypothalamustemperatur die genaueste Bestimmung der Körperkerntemperatur darstellen müsste [12]. Im Allgemeinen wird allerdings die Messung der Körperkerntemperatur in der Arteria pulmonalis mittels pulmonalarteriellen Katheters (PAK) als Goldstandard der Temperaturmessung verwendet [9, 12]. Manche Autor:innen fassen den Begriff weiter und schließen auch die Messung in der Arteria iliaca, dem distalen Ösophagus und der Membrana typani durch Kontaktthermometer ein [10].

Die AWMF S3 Leitlinie „Vermeidung perioperativer Hypothermie“ empfiehlt die intraoperative Temperaturmessung sublingual, oro-/nasopharyngeal, ösophageal, in der Harnblase sowie mittels Tympanon-Kontaktsensors mit einem hohen Evidenzgrad von Ia (Level of Evidence, LoE). Alternativ

empfiehlt diese neben der intraoperativen Messung mittels Zero-Heat-Flux- oder Doppelsensor-Thermometer auch dessen perioperativen Einsatz als Alternative zur sublingualen Messung mit LoE IIb [7].

Die britischen NICE-Guidelines „Hypothermia: prevention and management in adults having surgery“ empfehlen darüber hinaus die rektale und die axilläre Messung, allerdings nicht die oro- oder nasopharyngeale [51].

1.4.3 Invasive Verfahren

Die Messung mittels Ösophagusthermometer benötigt grundsätzlich eine korrekte Platzierung unmittelbar hinter dem Herzen – idealerweise unter Zuhilfenahme eines Ösophagusstethoskops [52]. Das Verfahren ist auch im direkten Vergleich zum PAK untersucht und weist eine gute Korrelation auf [53, 54]. Es wird in Übersichtsarbeiten in der Regel als sehr genau angenommen [12, 20]. Allerdings ist dieses Verfahren bei wachen Patient:innen als ungeeignet einzustufen.

Aufgrund der aufwändigeren Platzierung der ösophagealen Sonde wird in der klinischen Praxis häufig auf den Nasopharynx als Messort ausgewichen. Intraoperativ kommt dieses Verfahren in Deutschland mit Abstand am häufigsten zur Anwendung [55]. Der Nasopharynx ist während der meisten Operationen durch die Anästhesisten:innen gut zu erreichen und die Sondenlage kann bei Dislokationen leicht korrigiert werden. Die anatomische Nähe zur Arteria carotis interna lässt eine gute Annäherung an die wahre Körperkerntemperatur vermuten. Eine korrekte Platzierung ist auch hier Voraussetzung für ein gutes Messergebnis, gelingt in Untersuchungen jedoch in über der Hälfte der Fälle nicht [56]. Die Genauigkeit ist ebenfalls im Vergleich zum PAK untersucht [57, 58] und wird als gut bewertet.

Das Einbringen eines Blasenkatheters ist bei vielen Eingriffen aus chirurgischer Indikation, aufgrund der erwarteten Operationsdauer oder zur Flüssigkeitsbilanzierung auf der Intensivstation notwendig. Bei Verwendung eines entsprechend ausgestatteten Systems kann hierüber eine Temperaturmessung erfolgen. Die Platzierung ist in der Regel unkompliziert und die Dislokationsgefahr gering. Das Verfahren stimmt gut mit der pulmonalarteriellen Messung überein [53, 57-61], ist allerdings abhängig vom OP-Gebiet und der Urinausscheidungsrate [62]. Bei Unterbaueingriffen ist die vesikale Temperaturmessung aufgrund der Lagebeziehung nicht geeignet.

Traditionell ist auch die rektale Temperaturmessung ein Standardverfahren, dass insbesondere bei Kindern noch regelhaft zur Anwendung kommt. Auf eine ausreichend tiefe Platzierung der Sonde ist zu achten und eine intraoperative Dislokation mit folgendem Messfehler verläuft häufig unbemerkt. Die Genauigkeit ist im Vergleich zum PAK akzeptabel [53, 63], es findet sich in der

Literatur aber ein heterogeneres Bild mit durchaus klinisch relevanten Abweichungen [57]. Im Gegensatz zu anderen invasiven Methoden überschätzt das Verfahren die wahre Körperkerntemperatur häufiger [54, 64]. Starke Limitationen hat die rektale Messung darüber hinaus bei schnellen Temperaturmessungen aufgrund einer hohen zeitlichen Latenz [65].

1.4.4 Semi-invasive und nicht-invasive Verfahren

Unter den verschiedenen nicht-invasiven Verfahren ist die orale Temperaturmessung in der hinteren sublingualen Tasche das klassischste. Die Platzierung gelingt bei wachen und kooperativen Patient:innen problemlos, ist aber auch unter Narkose ohne Einbußen der Validität möglich [66]. Das Verfahren ist allerdings nicht für kontinuierliche Messungen geeignet. Es liegen zahlreiche Vergleichsstudien zum PAK vor und eine Übersichtsarbeit von Hooper et al. aus dem Jahr 2006 bescheinigt der sublingualen Messung eine insgesamt sehr gute Genauigkeit [67].

Ein im klinischen Alltag bei wachen Patient:innen sehr häufig angewandtes Verfahren ist die Tympanon-Infrarotmessung über den Gehörgang. Sie ist nicht-invasiv und liefert schnelle Ergebnisse. Leider hat sich die Technik in einer Vielzahl von Vergleichsstudien als nicht verlässlich erwiesen. Die bereits genannte Arbeit von Hooper et al. betrachtet insgesamt 20 Vergleichsstudien mit PAK als Referenzmethode und hebt hervor, dass hiervon nur die Hälfte zu dem Schluss kommt, dass die Methode eine adäquate Messung der Körperkerntemperatur ermöglicht [67], ein neueres Review bestätigt diese negativen Ergebnisse auch im Vergleich zu anderen Messverfahren [68]. Folgerichtig ist die Tympanon-Infrarotmessung zum perioperativen Monitoring der Körperkerntemperatur nicht geeignet.

Im Gegensatz zur Infrarot-Messung soll die Körperkerntemperatur bei der Tympanon-Kontaktmessung mittels in den Gehörgang eingeführter Sonde gemessen werden. Obwohl theoretisch nur semi-invasiv, wird es auch aufgrund einer potenziellen Perforationsgefahr [69] und der zum Teil schwierigen Sondenplatzierung heute außerhalb von Studien kaum angewandt. Die meisten Autor:innen stehen dem Verfahren positiv gegenüber [10, 12, 70]. Bei korrekter Platzierung ergibt sich eine gute Korrelation mit ösophagealer Temperaturmessung [71].

Die lange Zeit als Standardverfahren fungierende axilläre Messung wurde mehrfach als zu ungenau beschrieben [54, 57, 59, 60, 63, 72, 73]. Bezüglich der relativ neuen, nicht-invasiven temporalarteriellen Messung, kam eine große Metaanalyse zu dem Schluss, dass diese zu ungenau sei [74] – sie wird daher ebenfalls nicht empfohlen.

1.4.5 Pulmonalarterieller Katheter

Ein pulmonalarterieller Katheter (PAK, syn. Swan-Ganz-Katheter) ist ein invasives Überwachungsinstrument, welches erstmals 1970 zur Anwendung kam. Er dient primär der

Ableitung und Berechnung hämodynamischer Überwachungsparameter wie dem Schlag- und Herzzeitvolumen, dem pulmonalarteriellen Druck, dem pulmonalkapillären Verschlussdruck und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung [75]. Zudem kann die Blutstromtemperatur gemessen werden – wobei eine Temperaturmessung niemals die alleinige Indikation für die Verwendung eines PAK darstellt.

Der PAK wird über eine transvenöse Schleuse idealerweise in die Vene jugularis interna auf der rechten Seite eingebracht und zunächst in die Vena cava superior vorgeschoben. An der Spitze befindet sich ein aufblasbarer Ballon, nach dessen Blockung der Katheter mit dem Blutstrom bis in die Pulmonalarterie eingeschwemmt wird. Neben dem Lumen zur Insufflation des Ballons verfügen die Katheter über einen proximalen Schenkel zur Ableitung des pulmonalarteriellen Drucks sowie einen distalen, zentralvenösen Schenkel. In der Nähe des Blockerballons befindet sich ein Thermistor zur kontinuierlichen Messung der Bluttemperatur in der Arteria pulmonalis und stellt insofern das für diese Studie wichtigste Element des PAK dar. Darüber hinaus verfügt die in dieser Studie verwendete neuere Generation von PAK über eine fieberoptische Messung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung sowie eine kontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels pulmonalarterieller Thermodilution. Für letztere ist eine Heizspirale in dem Katheter verbaut, welche semi-kontinuierliche Wärmeboli abgibt. Deren Verdünnungseffekt wird anschließend automatisch durch den zentral liegenden Thermistor aufgezeichnet und dient dem Überwachungsmonitor zur Berechnung des HZV.

Perioperative Indikationen umfassen neben der Überwachung von (potenziell) hämodynamisch instabilen herzchirurgischen Patient:innen unter anderem große allgemeinchirurgische Operationen mit hohen Volumenumsätzen, Eingriffe bei Patient:innen mit schwerer Herzinsuffizienz, insbesondere bei kardiogenem Schock oder Rechtsherzversagen, sowie das Vorliegen eines pulmonalarteriellen Hypertonus [75].

Zu den bekannten Komplikationen des Verfahrens gehören [75, 76]:

- Herzrhythmusstörungen
- Schlingen- und Knotenbildung
- Ruptur des Blockerballons
- Lungeninfarkt
- Ruptur oder Dissektion eines Astes der A. Pulmonalis
- Schädigung von Trikuspidal- und/oder Pulmonalklappe
- Myokardperforation
- Katheter-assoziierte Infektionen und Endokarditis

Da Belege für eine relevante Outcomeverbesserung durch den Einsatz des PAK bislang fehlen, wird das Verfahren angesichts der möglichen schwerwiegenden Komplikationen zunehmend zurückhaltend eingesetzt [77, 78].

1.4.6 Zero-Heat-Flux-Thermometer

Die sogenannte Zero-Heat-Flux-Technik (ZHF) zur Messung der Körperkerntemperatur wurde erstmals in den 1970er Jahren beschrieben und seither weiterentwickelt [79, 80]. Seit einigen Jahren ist mit dem Bair Hugger™ (ehemals SpotOn™, Fa. 3M, Saint Paul, Minnesota, USA) ein kommerziell vertriebener ZHF-Sensor verfügbar, dessen Genauigkeit mittlerweile in mehreren Studien untersucht wurde. Die verfügbaren Publikationen zeigen hierbei allerdings heterogene Ergebnisse. Als Referenzmethoden kommen neben dem PAK auch die ösophageale, die vesikale und die rektale Messung zum Einsatz. Eine 2020 erschienene Metaanalyse von Conway et al., die insgesamt 16 Studien mit 952 Patient:innen und 314.137 Datenpaare auswertet, zieht das Fazit, dass die ZHF-Messungen eine Abweichung von ± 1 °C aufweisen können. Bei klinischen Entscheidungen, die eine höhere Genauigkeit benötigen, solle auf eine andere, invasive Technik ausgewichen werden [81].

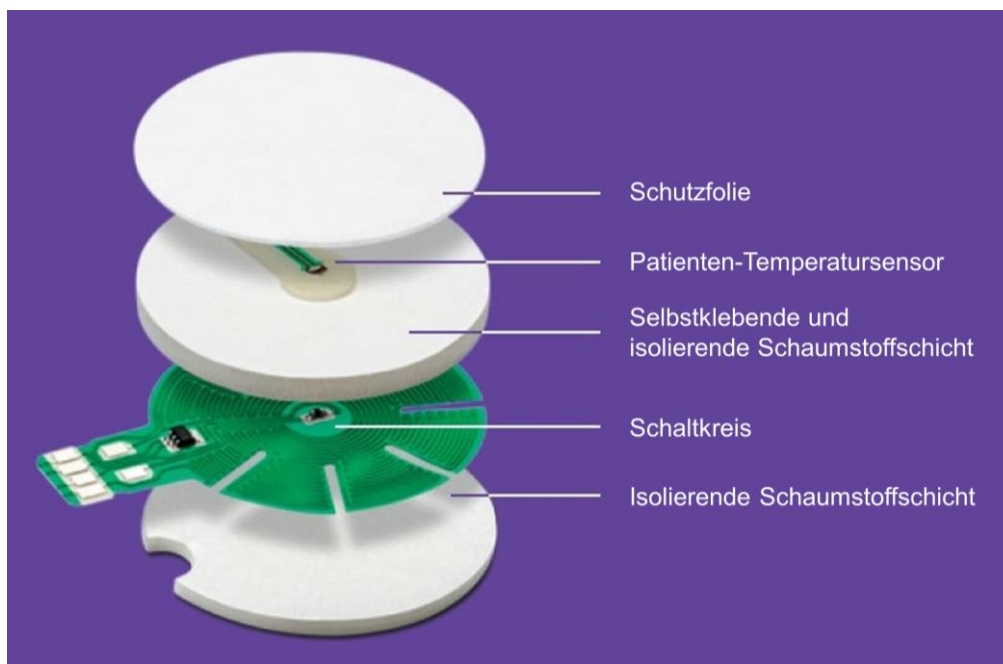


Abbildung 3: Aufbau des Zero-Heat-Flux-Sensors, nach Bair Hugger™ Produktbroschüre [82]
Mit freundlicher Genehmigung; Beschriftung gemäß Vorgabe Fa. 3M

Der nicht-invasive Sensor besteht aus zwei Isolatoren, zwei Thermistoren sowie einem Heizelement und einer kreisrunden Klebefläche von ca. 4 cm Durchmesser. Der erste Thermistor befindet sich direkt unterhalb des ersten Isolators und wird mittels der Klebefläche auf der lateralen Stirn der Patient:innen befestigt. Oberhalb des Isolators liegt das Heizelement, in welches der zweite Thermistor integriert ist. Dieses ist wiederum vom zweiten Isolator bedeckt, welcher den Sensor

nach oben hin abschließt (siehe Abbildung 3). Es handelt sich bei dem Sensor inklusive des Heizelements um Einwegmaterial.

Aufgrund des Heizelementes benötigt der Sensor eine externe Stromversorgung. Nach Inbetriebnahme erwärmt sich das Heizelement bis zur Equilibrierung mit der an der Haut gemessenen Temperatur, sodass kein Wärmefluss zwischen den beiden Thermistoren mehr messbar ist. Hierdurch soll unterhalb des Sensors ein isothermer Tunnel entstehen und ein thermisches Gleichgewicht nicht mit der Haut selbst, sondern mit den darunterliegenden Geweben erreicht werden (siehe Abbildung 4). Dies soll die Messung der Körperkerntemperatur 1 - 2 cm unterhalb der Hautoberfläche ermöglichen [83].



Abbildung 4: Etablierung des isothermen Tunnels, nach Bair Hugger™ Produktbroschüre [82]
Mit freundlicher Genehmigung; Beschriftung gemäß Vorgabe Fa. 3M

Je nach initialer Hauttemperatur benötigt der Sensor einige Minuten bis zum Erreichen des Equilibriums, welches durch das Anzeigen eines stabilen Messwertes durch den zugehörigen Monitor signalisiert wird.

1.4.7 Doppelsensor-Thermometer

Die Messung der Körpertemperatur mittels eines Doppelsensors (DS) ist ebenfalls ein relativ neues Verfahren, das seit etwas mehr als 10 Jahren in klinischen Studien erprobt wird. Ein zugelassenes Modell wird unter dem Namen Tcore™ vertrieben (Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland). Während erste Untersuchungen, die den Sensor mit ösophagealer, vesikaler und rektaler Messung verglichen, zunächst vielversprechende Ergebnisse geliefert hatten [84-86], ließ sich diese Messgenauigkeit späteren Arbeiten nicht sicher reproduzieren. Insbesondere im Vergleich mit der Blutstromtemperatur (PAK oder Arteria femoralis Katheter) waren die Resultate je nach Studiensetting sehr unterschiedlich [87, 88]. Verglichen mit dem ZHF-Thermometer, der in den zurückliegenden drei Jahren intensiv evaluiert wurde, ist die verfügbare Evidenz beim DS-Thermometer bisher noch etwas geringer.

Im Aufbau unterscheidet sich der DS vom ZHF insofern, dass kein Heizelement enthalten ist. Es wird daher auch keine externe Stromzufuhr benötigt. Zwischen zwei Thermistoren ist ein Isolator mit bekanntem Wärmeleitkoeffizienten verbaut. Die Adhäsionsfläche ist eher oval geformt (siehe

Abbildung 5) und hat eine Länge von ca. 5,8 cm sowie eine Breite von ca. 5 cm. Der Sensor wird analog zum ZHF auf der lateralen Stirn der Patient:innen platziert. Der DS ist ebenfalls Einwegmaterial.



Abbildung 5: Aufbau des Doppelsensors, nach Tcore™ Produktbroschüre [89]
Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA

Die Ermittlung der Körperkerntemperatur (T_{core}) erfolgt bei der DS-Methode im Gegensatz zum ZHF mathematisch nach der folgenden Formel:

$$T_{core} = T_{h1} + \frac{k_s}{k_g} * (T_{h1} - T_{h2})$$

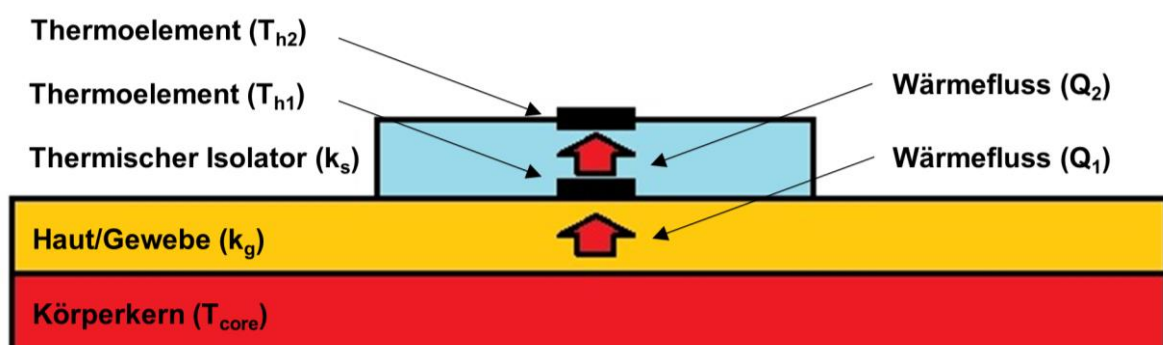


Abbildung 6: Schematischer Aufbau des Doppelsensors, nach Kimberger [90]

Dabei misst der untere Thermistor zunächst die Hauttemperatur (T_{h1}) und der weiter außen gelegene die Temperatur hinter dem Isolator (T_{h2}). Der Wärmeleitkoeffizient (k_s) des Isolators ist bekannt, der Wärmeleitkoeffizient (k_g) des Gewebes wurde auf Basis empirischer Daten

kalkuliert ($k_g = 45 \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$) [85]. Dabei wird davon ausgegangen, dass der Wärmefluss durch den Sensor (Q_2) dem Wärmefluss durch das Gewebe entspricht (Q_1) [90]. Siehe auch Abbildung 6.

1.5 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die neuen nicht-invasiven Temperatursensoren Bair Hugger™ (ZHF) und Tcore™ (DS) in Hinblick auf ihre Genauigkeit bei der Bestimmung der Körperkerntemperatur im intensivmedizinischen Setting zu evaluieren. Es wird untersucht, ob die Systeme im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie valide Ergebnisse im Vergleich mit dem Goldstandard der Körperkerntemperaturmessung mittels Pulmonalkatheter liefern. Die zu überprüfende Hypothese lautet, dass die Messung aus klinischer Sicht der pulmonalarteriellen Temperatur gleichwertig ist. Als akzeptable Abweichung zum Referenzverfahren sind $\pm 0,5 \text{ °C}$ definiert – wobei sich 95 % der Messwerte innerhalb dieser Grenzen bewegen sollen.

Sekundäre Wirksamkeitsparameter sind die Sensitivität und Spezifität für Hypo- und Hyperthermie, die Abweichung der ZHF- und DS-Sensoren untereinander sowie die Messgenauigkeit innerhalb von Subgruppen des Patient:innenkollektivs, welche nach Geschlecht, BMI, Atemwegssicherung und Körperkerntemperatur gebildet werden.

Dies ist die erste Arbeit, die parallel die Genauigkeit beider Sensoren in einem herzchirurgischen Patient:innenkollektiv auf der Intensivstation untersucht. Es sollen neue Erkenntnisse hinsichtlich der Anwendbarkeit und Verlässlichkeit der Sensoren unter Bedingungen des klinischen Alltags gewonnen werden. Schlussendlich soll die Studie einen Beitrag zur Klärung der offenen Frage leisten, ob ZHF- und DS-Sensoren ein adäquater nicht-invasiver Ersatz für gängige Methoden der Körperkerntemperaturmessung sind und damit eine Lücke in der perioperativen Überwachung von Patient:innen zur Vermeidung akzidenteller Hypothermie schließen können.

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie zum Vergleich der nicht-invasiven Temperaturmessung mittels Zero-Heat-Flux- bzw. Doppelsensor mit der pulmonalarteriellen Blutstromtemperatur. Durchführende Institution war die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die Studie wurde durch ein Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck legitimiert (Aktenzeichen 20-090 vom 09. April 2020) und in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki entworfen und durchgeführt [91]. Eine Registrierung erfolgte beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS-ID: DRKS00027003). Bei der Einwilligung und Datenverarbeitung wurden die Vorgaben der DSGVO vollumfänglich beachtet [92].

Alle Patient:innen hatten vor Beginn der Studie sowohl den Aufklärungsbogen für eine Vollnarkose und die Anlage eines Pulmonalkatheters als auch den Einwilligungsbogen für die Studie unterschrieben. Es bestand die Möglichkeit, dass eingeschlossene Patient:innen gleichzeitig im Rahmen ihrer operativen Versorgung und des stationären Aufenthaltes an weiteren Observationsstudien teilnahmen.

2.1 Patient:innenkollektiv

2.1.1 Anzahl der Patient:innen

Die Kalkulation der Anzahl der einzuschließenden Patient:innen erfolgte vor Studienbeginn mittels MedCalc Sample Size Calculator (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien) für einen Bland-Altman Plot. Als Typ I Fehler (α) wurde 0,05 angenommen und als Typ II Fehler (β) 0,2. Der zu erwartende Mittelwert aller Differenzen (engl. mean bias) zwischen den beiden Messverfahren wurde auf Basis der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten mit $-0,07\text{ }^{\circ}\text{C}$ geschätzt und die erwartete Standardabweichung auf $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hieraus ergab sich eine Anzahl an Messpaaren von $n=629$. Um die Reliabilität der Daten zu verbessern, wurde diese Anzahl auf $n = 1600$ erhöht, aufgeteilt auf je 40 Messungen pro Sensor und Patient, weshalb mindestens 40 Patient:innen in die Studie eingeschlossen werden mussten.

2.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patient:innen erfolgte zwischen November 2020 und April 2021 in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. In der Regel wurden die Patient:innen am Vortag der Operation entweder im Rahmen des Prämedikationsgesprächs durch die zuständigen Anästhesist:innen oder aber in einem gesonderten Gespräch durch an der Studie beteiligte ärztliche Mitarbeitende mündlich und schriftlich aufgeklärt.

Die Patient:innen bestätigten durch Unterschrift ihre Bereitschaft zur Teilnahme und bekamen das unterschriebene Informationsblatt in Kopie ausgehändigt.

Im Laufe der Studie wurden insgesamt 46 Patient:innen eingeschlossen und mit der Untersuchung begonnen (siehe Abbildung 9).

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patient:innen, welche sich einem herzchirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen und bei denen die Anlage eines PAK aus anästhesiologischer Sicht indiziert war konnten prinzipiell in die Studie eingeschlossen werden. Die Patient:innen mussten das 18. Lebensjahr vollendet haben und in der Lage sein, eine informierte Einwilligung zu erteilen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patient:innen, bei denen sich der pulmonalarterielle Katheter aus anatomischen oder operativen Gründen nicht platzieren ließ bzw. nicht indiziert war, darüber hinaus solche Patient:innen, die eine notfallmäßige herzchirurgische Operation noch am Tag der Aufnahme benötigten.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Vorbereitung der Patient:innen

Im Vorfeld der herzchirurgischen Operation wurde bei allen Patient:innen zunächst ein Standardmonitoring etabliert, bestehend aus EKG, Pulsoxymetrie (beide via IntelliVue MX750 Monitor, Modell 866471, Fa. Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Niederlande) und Anlage einer arteriellen Blutdruckmessung (Arrow® Seldinger Arterial Catheter 20G, Modell SAC-00820, Fa. Teleflex Medical Europe Ltd, Westmeath, Ireland). Nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie und Intubation der Patient:innen erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters (Arrow® Five-Lumen Catheter: 9.5 Fr., Fa. Teleflex Medical Europe Ltd, Westmeath, Ireland) sowie einer 9F Schleuse (Arrow-Flex® Sheath: 9 Fr., Modell SI-09903-E, Fa. Teleflex Medical Europe Ltd, Westmeath, Ireland) nach Klinikstandard, in der Regel in die Vena jugularis interna rechts. Über die einliegende Schleuse wurde den Patient:innen ein pulmonalarterieller Katheter (Swan-Ganz Advanced Technology Katheter, CCombo RVEDV, Modell 774F75, Fa. Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA) zur perioperativen hämodynamischen Überwachung angelegt, sofern dieser aus anästhesiologischer Sicht indiziert war. Nach Beendigung der herzchirurgischen Operation wurden die Patient:innen medikamentös sediert, intubiert und beatmet auf die interdisziplinäre operative Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin übernommen.

Die weitere intensivmedizinische Versorgung erfolgte unabhängig vom Ablauf der Untersuchung nach Maßgabe des Behandlerteams auf der Intensivstation. Der Zeitpunkt des Sedierungsendes

und der Extubation der Patient:innen wurde ausschließlich nach klinischen Kriterien gewählt und durchgeführt. Die regelrechte Lage des PAK wurde mittels charakteristischer pulmonalarterieller Pulskontur verifiziert und im Verlauf mittels Röntgenthorax bestätigt. Eine bereits erfolgte Röntgenkontrolle war allerdings kein Kriterium für den Beginn der Messung. Aufgrund des einliegenden PAK bewahrten alle Patient:innen Bettruhe und wurden nicht mobilisiert.

2.2.2 Durchführung der Messung

Auf der Intensivstation erfolgten nach Übernahme aus dem OP zunächst die Reinigung und Entfettung der Haut mittels alkoholhaltiger Lösung. Hiernach wurden der ZHF (Bair Hugger™ Temperature Monitoring Patient Sensor, Modell 36000, Fa. 3M, Saint Paul, Minnesota, USA) und DS (Tcore™ Sensor, Modell MP00989, Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) voneinander gegenüberliegend auf der trockenen Stirn der Patient:innen platziert und für einige Sekunden mit der Klebefläche fest angedrückt. Es wurde darauf geachtet, dass die Klebeflächen sich nicht mit anderen Devices überlappen (z.B. NIRS- oder EEG-Monitoring), ggf. wurden störende Sensoren entfernt, sofern diese nicht zwingend medizinisch notwendig waren. Insbesondere wurde Wert auf eine supraorbital-laterale Positionierung der Sensoren gelegt, um den supranasal gelegenen Sinus frontalis auszusparen von dem erwartet wird, dass er aufgrund der Luftzirkulation Messungenauigkeiten produzieren könnte. Der PAK wurde, sofern nicht bereits durch das Stationspersonal erfolgt, mit dem bereitstehenden Überwachungsmonitor verbunden (HemoSphere™ Überwachungssystem, Fa. Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA) und die korrekte Lage wie beschrieben überprüft.

Erst nach Anlage der Klebesensoren und vollständiger Vorbereitung der Patient:innen wurden ZHF und DS zeitgleich mit einem zusätzlichen Studienmonitor (Infinity® Delta Monitor, Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) verbunden, der beide Temperatursignale gleichzeitig aufnehmen kann. Nach Anschluss übermittelte nur der DS sofort ein Signal an den Monitor, der ZHF begann aufgrund des verbauten Heizelements nach einem internen Algorithmus erst nach einer Equilibrierungszeit von mehreren Minuten mit der Datenübermittlung. Ab dem Zeitpunkt, an dem der Monitor einen Messwert beider Sensoren anzeigte, begann die Aufzeichnung der Daten.

Die Temperaturwerte des Studienmonitors wurden mittels der Software DataGrabber (Version 0.08, Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) von einem Studienlaptop (Aspire E1-531, Fa. Acer Inc., Neu-Taipéh, Taiwan) aufgenommen. Die PAK-Messungen konnten mittels eines USB-Sticks aus dem HemoSphere™-Monitor extrahiert werden. Vor Beginn der Messung wurden alle beteiligten technischen Geräte sekundengenau auf die korrekte Uhrzeit eingestellt.

Aufbau und Beginn der Messung wurden bei allen Patient:innen durch einen der beiden hierfür eingesetzten Studienärzte durchgeführt.

Die Messung wurde frühestens nach 3 Stunden und 15 Minuten beendet. In der nachfolgenden Datenverarbeitung wurde ein Intervall von 5 Minuten angelegt, sodass dieser Zeitraum einer Aufzeichnung von 40 Messpaaren entsprach (siehe 2.2.4). Technische Soft- oder Hardwareprobleme sowie patient:innenseitige Probleme, wie z.B. ein notwendiger Transport zur Diagnostik oder Operation, konnten zu einem vorzeitigen Ende der Messung führen. Die Messung wurde im Anschluss an eine solche Intervention nicht wieder aufgenommen. Der Abschluss der Messung, der Rückbau des Studienmaterials sowie die Desinfektion erfolgten durch eingewiesenes ärztliches Stationspersonal. Der zeitliche Ablauf ist in Abbildung 7 schematisch dargestellt.

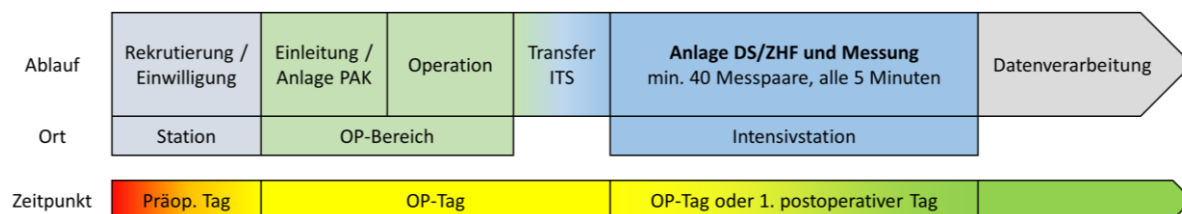


Abbildung 7: Versuchsablauf

PAK: Pulmonalarterialler Katheter; DS: Doppelsensor; ZHF: Zero-Heat-Flux-Sensor; ITS: Intensivstation

2.2.3 Versuchsaufbau

Abbildung 8 gibt einen Überblick über den Aufbau der verwendeten Messtechnik. Der ZHF war über das entsprechende Kabel zunächst mit dem separaten Stand-Alone-Monitor (Bair Hugger™ Temperature Monitoring System, Modell 37000, Fa. 3M, Saint Paul, Minnesota, USA) verbunden, welcher wiederum mit einem Adapter mit 3,5 mm/6,35 mm Klinkenanschluss (SpotOn™ Monitor Cable, Modell 90107, Fa. 3M, Saint Paul, Minnesota, USA) auf einen weiteren Adapter mit 6,35 mm/7-Pin-Konnektor geführt wurde (Temperatur Adapterkabel, Modell 5198333, Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland).

Der DS wurde direkt mit dem dafür vorgesehen Adapter mit integrierter Stromversorgung (Tcore™ Adapter, Modell MP00999, Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) verbunden.

Beide Sensoren speisten ihre Daten dann über ein Y-Stück (Y-Kabel, 7-Pin-Anschluss für 2 Temperatursonden, Modell 5592154, Fa. Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) über den Temperaturport in den Studienmonitor ein. Dieser war wiederum über ein gekreuztes LAN-Kabel mit dem Studienlaptop verbunden.

Sowohl Studienmonitor und Studienlaptop als auch der ZHF-Monitor waren auf einem extra bereitgestellten Studienwagen montiert und verfügten jeweils über eine separate externe

Stromversorgung. Der PAK-Monitor hingegen war Teil der bettseitigen Überwachungstechnik auf der Intensivstation.

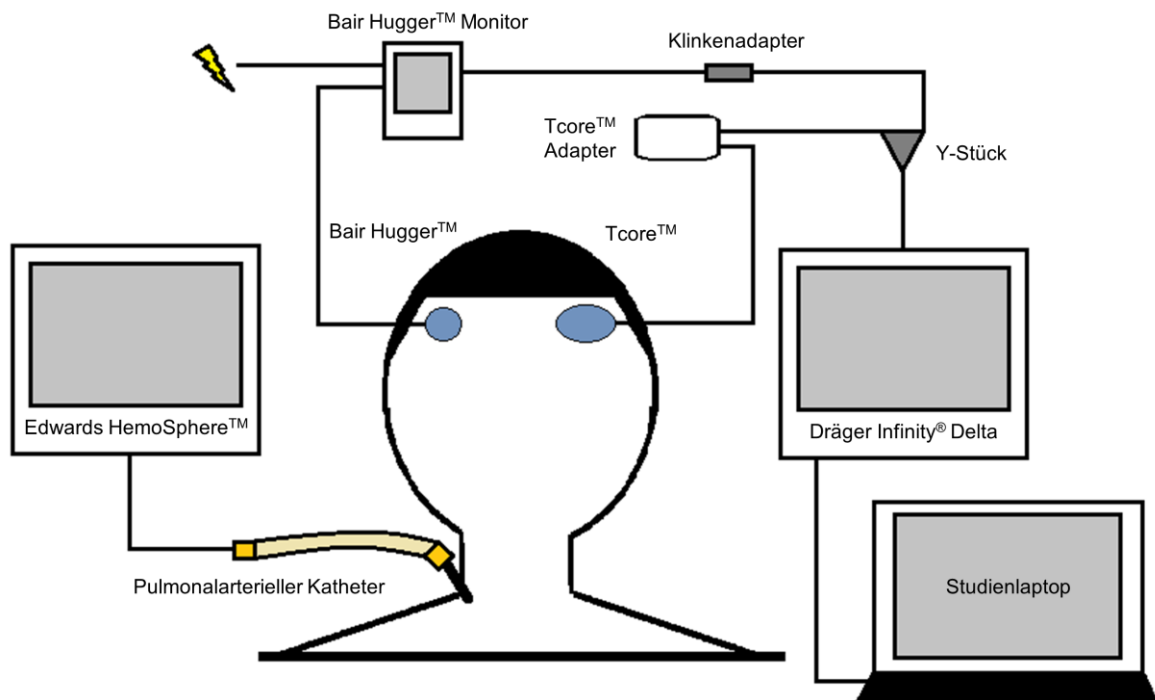


Abbildung 8: Versuchsaufbau

2.2.4 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte vollständig digital. Allen Patient:innen wurde in der Reihenfolge des Einschlusses in die Studie eine fortlaufende Studien-ID zugewiesen. In einem standardisierten Datenblatt (engl. case report form, CRF, siehe Anhang 1) in Form einer Excel-Datei (Fa. Microsoft, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) wurden folgende Basisparameter erhoben:

- Studien-ID
- Datum, Beginn und Endzeit der Messung
- Operation
- Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI
- ASA-Status
- Aktives Wärmen oder Kühlen: ja/nein und Dauer
- Unerwünschte Ereignisse (SAE)
- Zeitpunkt der Extubation

Die Temperaturmesswerte des ZHF (T_{ZHF}) und DS (T_{DS}) wurden wie beschrieben über den Studienlaptop erfasst. Das primäre durch die Software vorgegebene Intervall betrug dabei eine Sekunde. Aus dem Datensatz generierte sich nach Ende der Messung automatisch eine CSV-Datei, welche in eine Excel-Datenbank überführt wurde. Die Messwerte des PAK wurden direkt in Form einer Excel-Datenbank exportiert. Das Intervall war hierbei auf eine Minute eingestellt.

Auf dem CRF wurden neben den Basisparametern bis zu 50 Messzeitpunkte in einem 5-minütigen Intervall erfasst. Der erste Messzeitpunkt entsprach dabei dem Beginn der Messung. Das Export-Format der DataGrabber-Software erforderte eine Anpassung der Daten auf das erwünschte 5-minütige Intervall. Hierfür wurde der Mittelwert aller verfügbaren Messwerte für die entsprechende Minute (dem Messzeitpunkt) je Sensor errechnet und in den CRF übertragen. Für den PAK wurde der Wert für den jeweiligen Messzeitpunkt übertragen. Eine Anpassung war aufgrund des einminütigen Intervalls nicht notwendig.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Datenpaare der ersten 40 Messzeitpunkte aller Patient:innen in eine zentrale Datenbank zur statistischen Auswertung übertragen. Waren an einem Messzeitpunkt aufgrund technischer Probleme keine vollständigen Datenpaare verfügbar wurde die Messreihe um einige Messzeitpunkte erweitert, um 40 vollständige Datenpaare zu erreichen. Beispiel: Bei Patient X sind Messzeitpunkt 13 und 14 nicht verfügbar, daher werden auch die Messzeitpunkte 41 und 42 in die Analyse aufgenommen. Messwerte von Patient:innen, bei denen die Messung vorzeitig abgebrochen werden musste (siehe 2.2.2), wurden vor der statistischen Analyse aus der Datenbank entfernt.

Die Datenerfassung in den CRF erfolgte vollständig anonymisiert. Personalisierte Daten wie Name und Geburtsdatum wurden in einer separaten Datei getrennt von den restlichen Studiendaten gesichert.

2.3 Statistische Methoden

2.3.1 Test auf Normalverteilung und Ausreißeranalyse

Als Voraussetzung für eine Bland-Altman-Analyse wurden die Daten zunächst visuell mittels Histogramms auf ihre Normalverteilung geprüft. Anschließend wurde das Ergebnis unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests in Kombination mit dem Lilliefors-Test [93] untersucht. Es wurde zudem eine Ausreißeranalyse nach Tukey durchgeführt [94]. Hierbei wird zunächst der Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR) bestimmt. Ausgehend von der oberen und unteren Quartile wurden Daten, die jenseits der 1,5-fachen bzw. 3-fachen IQR lagen, als Ausreißer bzw. extreme Ausreißer bezeichnet.

2.3.2 Bland-Altman-Analyse

Die Übereinstimmung zwischen den zu vergleichenden Messverfahren wurde mittels der 1983 von Bland und Altman erstmals vorgestellten Methode für den Vergleich zweier Messmethoden mit wiederholten Messungen analysiert [95, 96]. Verglichen wurde mit dem Goldstandard PAK als Referenzverfahren.

In einem Punktdiagramm wurde hierbei für jeden Messzeitpunkt die Differenz der Messwerte zwischen den zu prüfenden Messverfahren und dem Referenzverfahren (in diesem Fall: $T_{DS/ZHF} - T_{PAK}$) auf der Y-Achse gebildet und gegen den Mittelwert der beiden Methoden auf der X-Achse aufgetragen. Statt des Mittelwerts ließe sich bei Vergleich gegen einen Goldstandard auch der absolute Messwert des Referenzverfahrens verwenden [97]. Gemäß der Empfehlung von Bland und Altman zum Vergleich von Messmethoden ist aber auch ein Goldstandard nicht als fehlerfrei anzunehmen [98].

Als Teil der Bland-Altman-Analyse wurde der Mittelwert aller Differenzen (engl. mean bias, die Begriffe werden im Folgenden synonym verwendet) sowie der Übereinstimmungsbereich (engl. limits of agreement, kurz LoA) bestimmt. Für eine gute Übereinstimmung sollten 95 % der Messwerte des zu vergleichenden Verfahrens innerhalb von $\pm 1,96 \times$ Standardabweichung um den mean bias liegen. Daher spricht man auch von den 95 % LoA. Als klinisch akzeptabler Bereich wurden, entsprechend etablierter wissenschaftlicher Standards, die 95 % LoA von $\pm 0,5$ °C festgelegt [17]. Es wurde darüber hinaus der Anteil der Messwerte bzw. ihrer Differenz berechnet, der innerhalb der $\pm 0,5$ °C LoA liegt.

Es wurden die Standardabweichung sowie die 95 % Konfidenzintervalle sowohl des mean bias als auch der unteren und oberen LoA zur Abschätzung der Präzision der Ergebnisse bestimmt. Die Unterschiede des mean bias wurden mittels t-Test auf ihre Signifikanz überprüft.

Entsprechend der Methode von Bland und Altman zur Untersuchung der Übereinstimmung unter Verwendung von Messwiederholungen wurde jeder der 40 Messzeitpunkte der Patient:innen als einzelne Messung gewertet. Zur Abschätzung der Heterogenität innerhalb des Patient:innenkollektivs wurde jedoch auch der individuelle mean bias inklusive Standardabweichung der an einzelnen Patient:innen erhobenen Wertepaare bestimmt [98]. Zur visuellen Auswertung wurden zudem intraindividuelle Regressionsanalysen erstellt.

Zur Abschätzung der Übereinstimmung im zeitlichen Verlauf der Messung wurde der mean bias für jeden Messzeitpunkt berechnet und gegen diesen als Punktdiagramm aufgetragen.

2.3.3 Lin's concordance correlation coefficient

Der 1989 von Lin eingeführte Konkordanz-Korrelationskoeffizient (engl. Lin's concordance correlation coefficient, LCCC) wurde als Standardmaß für die Beurteilung der Übereinstimmung kontinuierlicher Messergebnisse verwendet [99, 100]. Er wird insbesondere in Kombination mit der Bland-Altman-Analyse für den Vergleich von Messmethoden empfohlen, da er sowohl die Assoziationsstärke als auch den Abstand der Wertepaare von der Linie der vollständigen Übereinstimmung (45° Linie in einem Streudiagramm) berücksichtigt [101].

Die Beurteilung des LCCC erfolgte durch Anwendung der Übereinstimmungsstärke-Kriterien (engl. strength-of-agreement criteria) für kontinuierliche Daten nach McBride [102].

LCCC	Übereinstimmungsstärke
>0,99	Fast perfekt
0,95-0,99	Erheblich
0,90-0,95	Mäßig
<0,90	Schwach

Tabelle 1: Strength-of-agreement criteria, nach McBride [102]
LCCC: Lin's concordance correlation coefficient

2.3.4 Subgruppenanalyse

Nach Auswertung der Gesamtdaten wurden Subgruppenanalysen für folgende Charakteristika durchgeführt:

- Patienten männlichen Geschlechts
- Patientinnen weiblichen Geschlechts
- Patient:innen mit einem Body-Mass-Index (BMI) $<30 \text{ kg/m}^2$
- Patient:innen mit einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Patient:innen, die während des Untersuchungszeitraumes oder davor extubiert wurden
- Patient:innen, die während des Untersuchungszeitraumes intubiert waren
- Messzeitpunkte mit Normothermie
- Messzeitpunkte mit Hypothermie
- Messzeitpunkte mit Hyperthermie

Dabei erfolgte der Einschluss in die ersten vier Subgruppen jeweils nach individuellen Kriterien (extubiert/intubiert, BMI, Geschlecht) und in die letzten drei je nach durch den PAK gemessener Temperatur für den einzelnen Messzeitpunkt. Es konnten bei letzteren Subgruppen daher Messzeitpunkte der gleichen Person unterschiedlich eingruppiert werden, wenn sich die Körperkerntemperatur während der Untersuchung z. B. von hypo- zu normotherm verändert hatte.

2.3.5 Nachweis von Hypo- und Hyperthermie

Es wurden sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für den Nachweis von Fieber bzw. Hyperthermie ($\geq 38 \text{ °C}$) und Hypothermie ($< 36 \text{ °C}$) für DS und ZHF berechnet.

Darüber hinaus wurde für den Vergleich der diagnostischen Güte von DS und ZHF für beide Sensoren jeweils Grenzwertoptimierungskurven (engl. receiver-operating-characteristic curve, ROC) für Hyperthermie und Hypothermie erstellt. Ausschlaggebend für die Eingruppierung in diese zwei Gruppen war wiederum die durch den PAK gemessene Körperkerntemperatur. Es wurde hierfür die Sensitivität (y) gegen die Falsch-Positiv-Rate ($x = 1 - \text{Spezifität}$) in Bezug auf Hyper- bzw.

Hypothermie für die durch die Sensoren gemessenen Temperaturen gegeneinander aufgetragen. Die Bewertung erfolgte zunächst durch Betrachtung der Kurve. Je stärker diese im Bereich von $x = 0$ und $y = 1$ verläuft, desto stärker die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen zwei Gruppen (z.B. hypertherm gegen normo-/hypotherm). Eine Kurve, die der Winkelhalbierenden entspricht, hat dementsprechend keine diagnostische Aussagekraft [103]. Zur weiteren Bewertung der Leistungsfähigkeit der Sensoren als diagnostischer Test wurde zudem die Fläche unter den ROC-Kurven berechnet (engl. area-under-the-curve, AUC) und miteinander verglichen. Die AUC ist das Integral der ROC und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei der Wert von 0,5 wiederum keine diagnostische Aussage zulässt [103].

Es wurde weiterhin der Youden Index ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) für die unterschiedlichen Messwerte jedes Sensors jeweils für den Nachweis von Hyper- und Hypothermie berechnet [104]. Bezogen auf die ROC-Kurve eignet sich der Youden Index zur Bestimmung eines „idealen“ Grenzwertes, da man mit ihm den Messwert mit dem größten Abstand zur Winkelhalbierenden bestimmt. Er kann Werte von -1 bis 1 annehmen, wobei ein Grenzwert mit einem Youden Index von 0 keine diagnostische Aussagekraft besitzt. Die Auswahl eines Grenzwertes mittels des Youden Index setzt voraus, dass man Sensitivität und Spezifität für den zu bewertenden diagnostischen Test gleich schwer gewichtet.

2.3.6 Datenverarbeitung

Die Verarbeitung der Rohdaten sowie das Erstellen von Tabellen erfolgten mittels Microsoft Excel® (Version 2019, Fa. Microsoft, Redmond, Washington, USA). Die statistischen und grafischen Auswertungen wurden mittels MedCalc® (Version 20.015, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien) und GraphPad PRISM® (Version 9, GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Einige der Grafiken wurden mit Microsoft Paint® (Version Windows® 10) und Microsoft PowerPoint® (Version 2019, beide Fa. Microsoft, Redmond, Washington, USA) erstellt oder bearbeitet.

3 Ergebnisse

3.1 Patient:innenrekrutierung

Der Einschluss der Patient:innen erfolgte vom 12.11.2020 bis zum 20.04.2021. Wie in Abbildung 9 (Flowdiagramm gemäß CONSORT [105]) ersichtlich unterzogen sich in diesem Zeitraum 221 Patient:innen einer herzchirurgischen Operation, hiervon konnten 49 Patient:innen in die Studie eingeschlossen werden.

Von den in die Studie eingeschlossenen Patient:innen wurde bei 46 die Messung begonnen. Nach der erfolgreichen Aufzeichnung von 40 vollständigen Datensätzen waren die angestrebten 1600 Messpaare erreicht und die Rekrutierung wurde beendet.

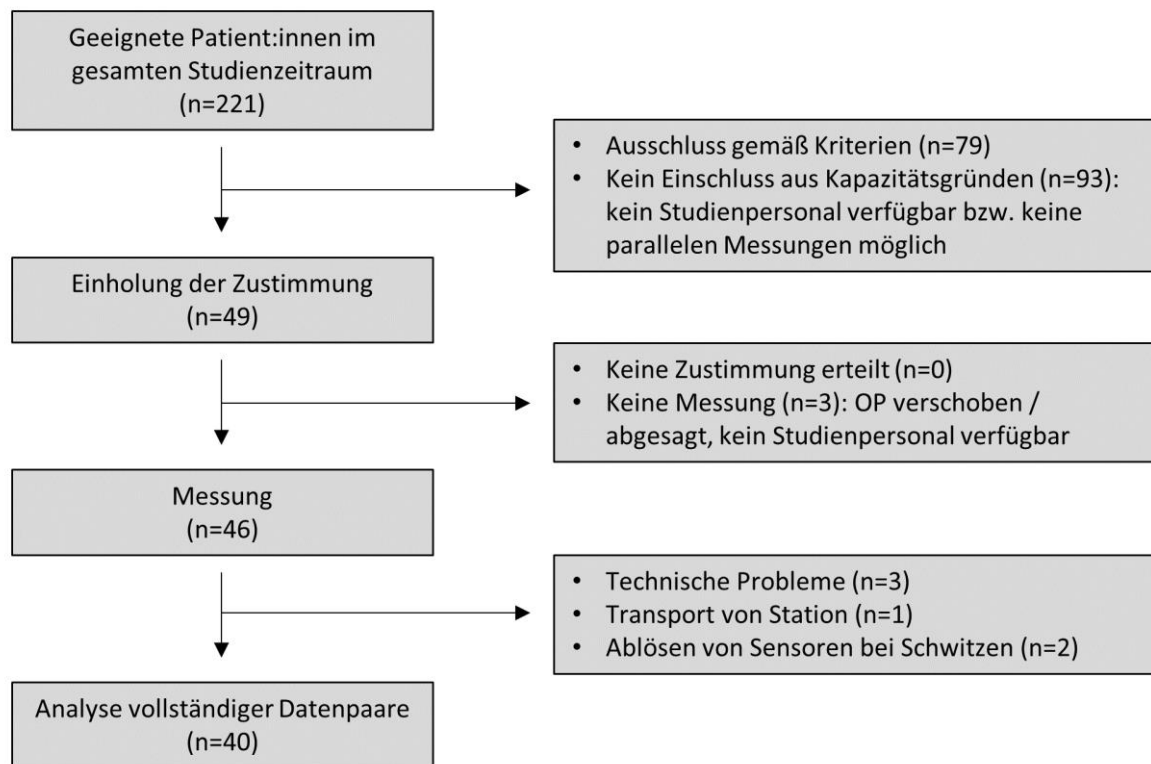


Abbildung 9: Flowdiagramm von Rekrutierung und Studienablauf gemäß CONSORT [105]

3.2 Nicht analysierte Patient:innendaten

Insgesamt sechs Patient:innen wurden nach erfolgreicher Rekrutierung und begonnener Messung nicht in die Datenanalyse eingeschlossen, da die Datensätze unvollständig waren. Bei einem Patienten (Pat.-ID 1) war aufgrund einer falschen Konfiguration am PAK-Monitor keine Extraktion der Temperaturdaten möglich, bei einem weiteren (Pat.-ID 3) endete die Datenübertragung der DS/ZHF Temperaturen durch ein Umschalten des Studienlaptops in den Ruhemodus. In zwei Fällen (Pat.-ID 36 + 38) löste sich der ZHF aufgrund exzessiven Schwitzens von der Stirn der Patienten und ließ sich nicht replatzieren. Aufgrund eines Transports zur dringlichen CT-Diagnostik musste eine weitere Messung vorzeitig beendet werden (Pat.-ID 41). Schließlich kam es in einem letzten Fall (Pat.-ID 45) zu einer unbemerkten Unterbrechung der Stromversorgung des ZHF-Monitors. Die spezifischen Patientencharakteristika können Tabelle 2 entnommen werden.

ID	Alter [Jahre]	Sex	BMI [kg/m ²]	Operation	Mittelwert Temp (SD) [°C]	Bereich Temp [°C]	Vollständige Datensätze	Probleme
1	60	m	27,8	n. a.	/	/	0	Technik
3	54	m	26,5	n. a.	37,7 (0,2)	37,4-38,1	19	Technik
36	57	m	34,9	MIC-MKR	38,6 (0,1)	38,3-38,7	6	Schwitzen
38	66	m	36,7	OPCAB	38,5 (0,3)	38,0-38,9	33	Schwitzen
41	69	m	26,9	AKE + Asc.	38,1 (0,1)	37,9-38,1	20	Transport
45	61	m	27	OPCAB	37,5 (0,2)	37,7-37,9	13	Technik

Tabelle 2: Charakteristika nicht analysierter Patienten

BMI: Body-Mass-Index; SD: Standardabweichung; n.a.: nicht angegeben; OPCAB: Off-pump coronary artery bypass; MIC-MKR: Minimalinvasive Mitralklappenreperatur; AKE: Aortenklappenersatz; Asc.: Aorta ascendens Ersatz

3.3 Beschreibung der Stichprobe

Das untersuchte Kollektiv war mehrheitlich männlich und die meisten Patient:innen wiesen einen BMI von kleiner 30 kg/m² auf. Alle eingeschlossenen Patient:innen wurden präoperativ als ASA-Klasse 3 eingestuft. Operativ wurde die Hälfte der Patient:innen mittels Koronarbypass ohne Herz-Lungen-Maschine (engl. off-pump coronary artery bypass, OPCAB) versorgt. Weitere OP-Verfahren umfassten unter anderem den konventionellen Koronarbypass mit Herz-Lungen-Maschine (engl. coronary artery bypass, CAB), den minimalinvasiven Aortenklappenersatz (MIC-AKE), die Kombination aus Aortenklappenersatz und CAB sowie die minimalinvasive Mitralklappenreperatur (MIC-MKR). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patient:innen lag zu Beginn oder im Verlauf der Messung eine Störung der Körpertemperatur im Sinne einer Hypo- oder Hyperthermie vor, jedoch wurde nur eine kleine Minderheit auf ITS aktiv mittels konvektiver Verfahren gewärmt.

Die entsprechenden Patient:innencharakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Eine detaillierte Aufstellung der einzelnen Parameter aller analysierten Patient:innen findet sich im Anhang 2.

	Mittelwert (SD)	Bereich	
Alter [Jahre]	68,3 (8,6)	52-83	
Temperatur [°C]	37,2 (0,8)	34,6-39,0	
BMI [kg/m²]	28,7 (5,7)	20,7-45,0	
	Anzahl	Anteil [%]	P
Patient:innen gesamt	40	100	
Geschlecht			
Männlich	26	65	0,0727
Weiblich	14	35	
BMI [kg/m²]			
BMI ≥ 30	12	30	0,0204
BMI < 30	28	70	
Atemweg auf ITS			
Extubiert	30	75	0,0052
Intubiert	10	25	
Temperatur			
jemals hypertherm	13	32,5	0,7014
jemals hypotherm	10	25	
Operation			
OPCAB	20	50	
CAB	2	5	
MIC-AKE	4	10	
AKE + CAB	5	12,5	
MIC-MKR	3	7,5	
Andere / Kombinationen	6	15	
Aktive Wärmung auf ITS	3	7,5	

Tabelle 3: Patient:innencharakteristika

BMI: Body-Mass-Index; SD: Standardabweichung; OPCAB: Off-pump coronary artery bypass;

CAB: Coronary artery bypass, MIC-MKR: Minimalinvasive Mitralkappenreperatur; AKE: Aortenklappenersatz;

MIC-AKE: Minimalinvasiver-Aortenklappenersatz

3.4 Gesamtkollektiv

3.4.1 Normalverteilung der Differenzen

Der Kolmogorov-Smirnov-Test konnte eine Normalverteilung der Daten nicht bestätigen ($D = 0,0583$ bzw. $D = 0,1424$, p -Wert jeweils $<0,0001$). Eine logarithmische Transformation der Daten veränderte das Ergebnis diesbezüglich nicht. Die genauen Eckdaten lassen sich Anhang 3 entnehmen.

Aufgrund der Struktur der Daten und visuellen Bewertung der Histogramme (Abbildung 10 und Abbildung 11) gingen wir von einer hinreichenden Normalverteilung der Differenzen ($T_{DS}-T_{PAK}$ bzw. $T_{ZHF}-T_{PAK}$) als Voraussetzung für die BA-Analyse aus. Die Differenzen des ZHF weisen dabei eine linksschiefe Verteilung und Spitze (leptokurtische Verteilung) zwischen $-0,5$ bis $0,0$ °C auf.

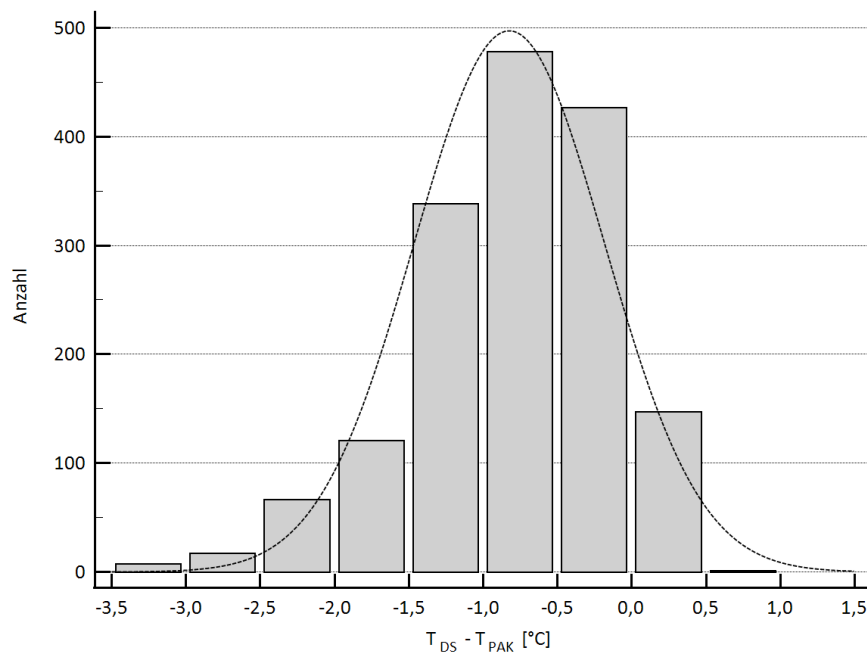


Abbildung 10: Histogramm Verteilung der Differenzen Doppelsensor
 T_{DS} : Doppelsensor-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur

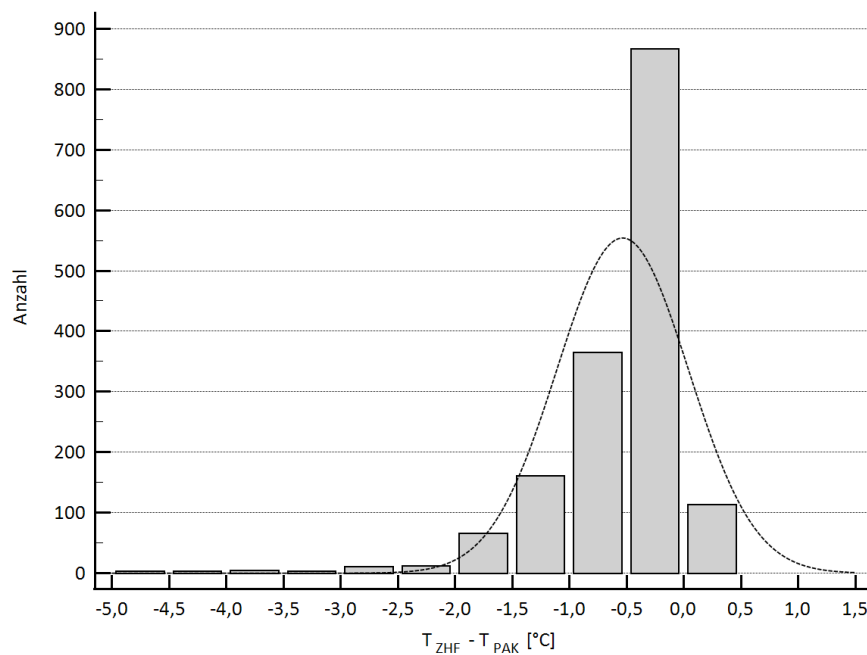


Abbildung 11: Histogramm Verteilung der Differenzen Zero-Heat-Flux
 T_{ZHF} : Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur

Die Ausreißer-Analyse nach Tukey klassifizierte für den DS 32 Differenzen als Ausreißer (engl. outside values). Diese verteilten sich auf sechs Patient:innen, wobei Pat.-ID 44, ID 34 und ID 23 mit einer Anzahl von 14, 10 und 5 Ausreißern überproportional vertreten waren. Für den ZHF fanden sich 84 Ausreißer in acht Patient:innen, darunter 24 extreme Ausreißer (engl. far-out values). Dabei zeigte sich eine Häufung bei Pat.-ID 44, 34 und 17. Die Anzahl der Ausreißer betrug hier 13, 12 und 23 bzw. der extremen Ausreißer 10, 13 und 1. Im Anhang 4 und Anhang 5 sind die Daten hierzu

tabellarisch zusammengefasst. Die Ausreißer beider Sensoren waren ausnahmslos im negativen Bereich verortet. Abbildung 12 stellt die Verteilung der nochmals grafisch dar.

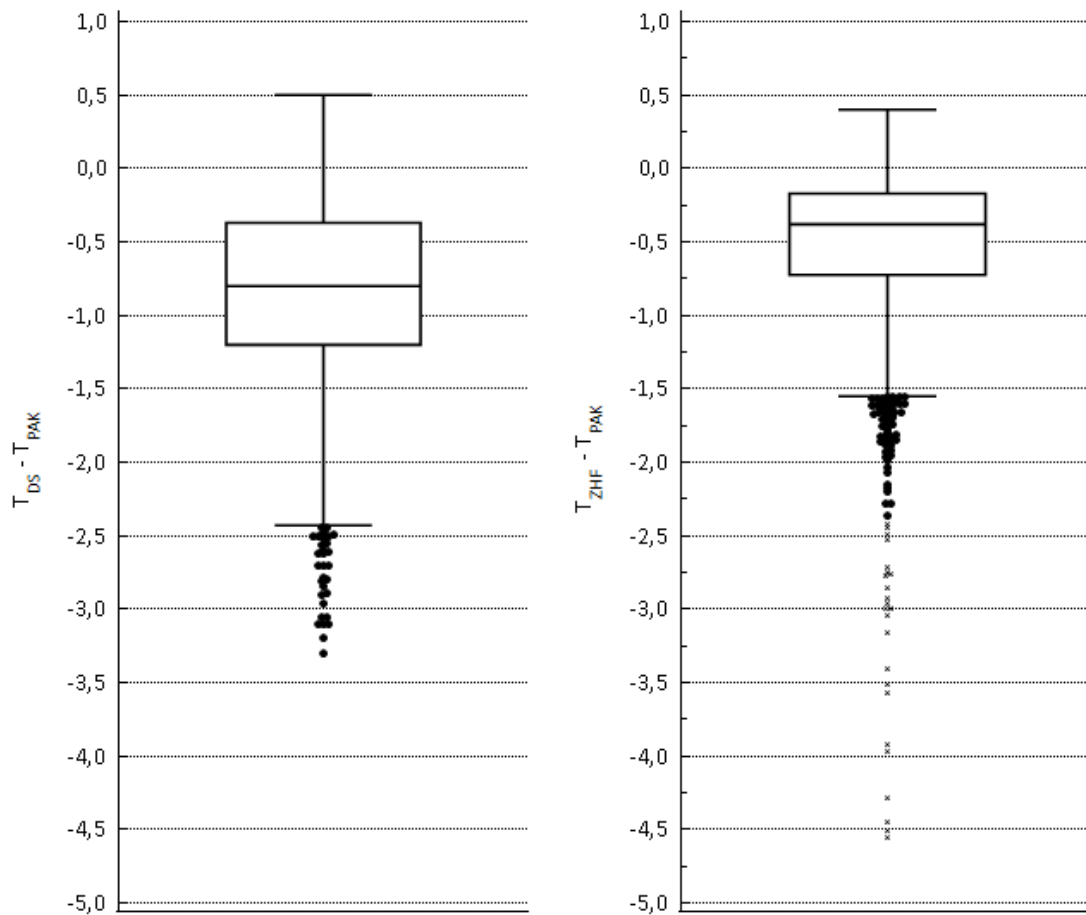


Abbildung 12: Box-Plot der Ausreißeranalyse nach Tukey [94] für DS und ZHF

T_{DS} : Doppelsensor-Temperatur; T_{ZHF} : Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur

3.4.2 Bland-Altman-Analyse

Zur Untersuchung der Übereinstimmung zwischen den nicht-invasiven Sensoren und dem PAK wurden 1600 Wertepaare pro Sensor in der Bland-Altman-Analyse (BA-Analyse) berücksichtigt. Bei 38 Patient:innen flossen jeweils die an den ersten 40 Messzeitpunkten erfassten Messwerte in die Analyse ein. Aufgrund von technischen Problemen kam es bei zwei Patienten zum Ausfall einiger Messzeitpunkte, sodass bei diesen nachfolgende Messwerte eingeschlossen wurden, um die Analyse von 40 vollständige Messpaaren zu ermöglichen (Pat.-ID 12: Ausfall Messzeitpunkt 7 - 8; Pat.-ID 32: Ausfall Messzeitpunkt 5 - 16). Eine Entfernung der unter Abs. 3.4.1 beschriebenen Ausreißer erfolgte nicht.

Der Mittelwert der Differenzen (engl. mean bias) betrug für den DS $-0,82\text{ °C}$ und für den ZHF $-0,54\text{ °C}$. Der gemessenen Temperaturen lagen zwischen $33,4\text{ °C}$ und $38,5\text{ °C}$ (DS) bzw. zwischen $35,4\text{ °C}$ und $38,5\text{ °C}$ (ZHF). Die maximal gemessenen Temperaturdifferenzen betrugen $-3,3\text{ °C}$ für $T_{DS}-T_{PAK}$

und -4,56 °C für $T_{ZHF}-T_{PAK}$. Es wurden die oberen und unteren 95 % LoA sowie der Anteil von Differenzen innerhalb der zuvor definierten $\pm 0,5$ °C LoA berechnet. Die Eckdaten und Konfidenzintervalle der BA-Analyse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

	mean bias (SD) [°C]	Untere 95 % LoA (CI) [°C]	Obere 95 % LoA (CI) [°C]	Anteil in 0,5 °C LoA	LCCC (CI)
Gesamt (n = 1600)					
Doppelsensor	-0,82 (0,64)	-2,09 (-2,44; -1,84)	0,45 (0,19; 0,79)	0,36	0,5 (0,47; 0,52)
Zero-Heat-Flux	-0,54 (0,58)	-1,68 (-1,97; -1,46)	0,6 (0,39; 0,89)	0,61	0,63 (0,61; 0,66)

Tabelle 4: Ergebnisse Bland-Altman des Gesamtkollektivs

SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall, LoA: Limits of agreement;

LCCC: Lin's concordance correlation coefficient

Die berechneten 95 % LoA beider Sensoren sind insbesondere im unteren Bereich deutlich weiter, als der zuvor als klinisch akzeptabel festgelegte Bereich. Der LCCC wies für beide Sensoren eine schwache Übereinstimmungsstärke nach McBride auf (entsprechend Tabelle 1).

Die Differenzen der Sensoren gegenüber dem PAK wurden in Abbildung 13 und Abbildung 14 mittels eines BA-Diagramms aufgetragen. Eine deutliche Mehrheit der Differenzen beider Sensoren liegt im negativen Bereich. Der Anteil negativer Differenzen beträgt 90,9 % (DS) bzw. 93,2 % (ZHF).

Zur besseren Zuordnung von Ausreißern wurden die Messwerte mit patient:innenspezifischen Markern versehen. Sowohl beim BA-Diagramm des DS, als auch des ZHF fällt eine Häufung der Werte der Pat.-ID 34 (▲) und 44 (⊕) und beim DS zusätzliche der Pat.-ID 23 (◇) jenseits der unteren 95%-LoA auf.

Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Differenzen von DS und ZHF (Differenz des mean bias 0,28 °C, Konfidenzintervall 0,24 - 0,32 °C) wurde mittels t-Test auf Signifikanz geprüft ($p < 0,0001$). Aufgrund der unsicheren Normalverteilung wurde zudem der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt ($U = 884228,5$; $p = < 0,0001$; Median der Differenzen -0,8 (DS) bzw. -0,38 (ZHF)).

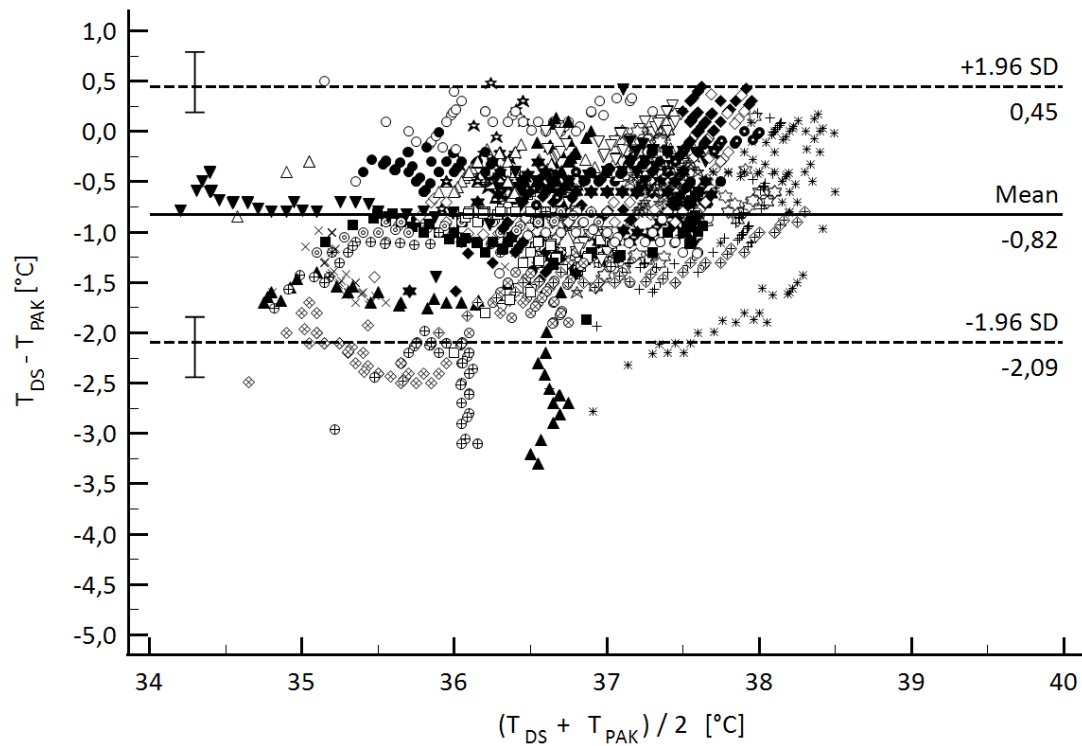


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm des Doppelsensors

T_{DS} : Doppelsensor-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur; SD: Standardabweichung

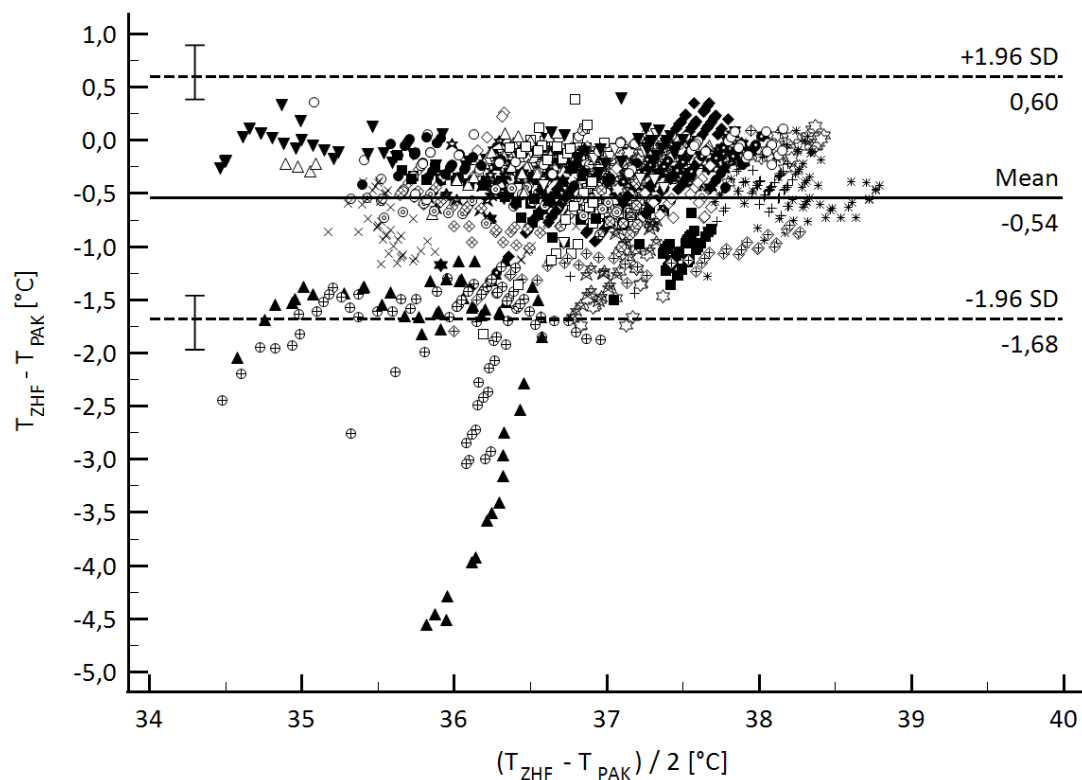


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm des Zero-Heat-Flux Sensors

T_{ZHF} : Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur; SD: Standardabweichung

3.5 Subgruppenanalysen

Zur Beurteilung potenzieller Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit bzw. die Übereinstimmung der Messverfahren wurden Subgruppenanalysen gemäß Absatz 2.3.4 durchgeführt und dabei separate BA-Diagramme erstellt, sowie der LCCC berechnet. Die entsprechenden Eckdaten lassen sich Tabelle 5 entnehmen.

Subgruppe	mean bias (SD) [°C]	Untere 95 % LoA (CI) [°C]	Obere 95 % LoA (CI) [°C]	Anteil in 0,5 °C LoA	LCCC (CI)
Hyperthermie (n = 241)					
Doppelsensor	-0,96 (0,65)	-2,51 (-3,37; -2,04)	0,6 (0,13; 1,45)	0,23	0,05 (0,02; 0,08)
Zero-Heat-Flux	-0,72 (0,78)	-2,82 (-4,25; -2,02)	1,39 (0,59; 2,82)	0,53	0,14 (0,1; 0,18)
Normothermie (n = 1250)					
Doppelsensor	-0,82 (0,64)	-2,08 (-2,46; -1,81)	0,45 (0,17; 0,82)	0,39	0,34 (0,31; 0,37)
Zero-Heat-Flux	-0,55 (0,52)	-1,6 (-1,88; -1,38)	0,5 (0,28; 0,78)	0,62	0,48 (0,45; 0,51)
Hypothermie (n = 109)					
Doppelsensor	-0,95 (0,65)	-2,23 (-3,3; -1,69)	0,32 (-0,21; 1,39)	0,65	0,17 (0,09; 0,24)
Zero-Heat-Flux	-0,6 (0,63)	-1,84 (-2,89; -1,33)	0,65 (0,13; 1,69)	0,52	0,16 (0,05; 0,27)
Extubiert (n = 1200)					
Doppelsensor	-0,82 (0,6)	-2,0 (-2,4; -1,73)	0,38 (0,11; 0,77)	0,35	0,55 (0,52; 0,57)
Zero-Heat-Flux	-0,54 (0,57)	-1,66 (-2,0; -1,41)	0,58 (0,34; 0,93)	0,61	0,66 (0,63; 0,69)
Intubiert (n = 400)					
Doppelsensor	-0,86 (0,75)	-2,3 (-3,55; -1,83)	0,68 (0,11; 1,83)	0,4	0,33 (0,28; 0,38)
Zero-Heat-Flux	-0,53 (0,61)	-1,77 (-2,68; -1,31)	0,71 (0,25; 1,62)	0,63	0,52 (0,46; 0,57)
BMI <30 kg/m² (n = 1120)					
Doppelsensor	-0,83 (0,63)	-2,09 (-2,52; -1,8)	0,43 (0,14; 0,86)	0,35	0,52 (0,49; 0,55)
Zero-Heat-Flux	-0,52 (0,57)	-1,65 (-2,01; -1,40)	0,61 (0,36; 0,97)	0,61	0,67 (0,64; 0,7)
BMI ≥30 kg/m² (n = 480)					
Doppelsensor	-0,82 (0,66)	-2,16 (-3,02; -1,69)	0,52 (0,06; 1,39)	0,39	0,37 (0,33; 0,42)
Zero-Heat-Flux	-0,58 (0,57)	-1,77 (-2,53; -1,37)	0,62 (0,21; 1,38)	0,61	0,47 (0,42; 0,52)
Männlich (n = 1040)					
Doppelsensor	-0,67 (0,51)	-1,68 (-2,02; -1,44)	0,34 (0,11; 0,68)	0,41	0,6 (0,58; 0,63)
Zero-Heat-Flux	-0,49 (0,45)	-1,38 (-1,69; -1,18)	0,41 (0,21; 0,71)	0,62	0,71 (0,68; 0,73)
Weiblich (n = 560)					
Doppelsensor	-1,11 (0,76)	-2,64 (-3,5; -1,5)	0,41 (-0,08; 1,27)	0,26	0,37 (0,32; 0,41)
Zero-Heat-Flux	-0,63 (0,74)	-2,13 (-2,94; 1,67)	0,87 (0,41; 1,67)	0,6	0,52 (0,47; 0,57)

Tabelle 5: Ergebnisse Subgruppenanalysen

BMI: Body-Mass-Index; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall, LoA: Limits of agreement;
LCCC: Lin's concordance correlation coefficient

Keine der Subgruppen erreichte die primär definierten $\pm 0,5$ °C LoA, der Mittelwert der Differenzen war in fast allen Subgruppen für den ZHF $> 0,5$ °C und den DS $> 0,8$ °C. Eine Ausnahme stellt mit -0,49 °C der mean bias der männlichen Patienten dar. Die Unterschiede zwischen den mean bias der Subgruppen wurden wiederum mittels t-Test überprüft. Hierbei zeigten sich relevante

Unterschiede für den DS bei hyper- und hypothermen Messwerten (Differenz des mean bias -0,14 °C bzw. -0,13 °C gegenüber der normothermen Gruppe; $p = 0,002$ bzw. $p = 0,0424$). Für den ZHF fand sich dieser Unterschied nur in der hyperthermen Gruppe (-0,17 °C; $p = <0,0001$). Auch die Gruppe der männlichen und weiblichen Patientinnen unterschied sich deutlich voneinander (Differenz des mean bias -0,44 °C für den DS bzw. -0,14 °C für den ZHF; $p = <0,0001$). Davon abgesehen lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Subgruppen bzw. im Vergleich zum Gesamtkollektiv feststellen.

3.6 Hypo- und Hyperthermienachweis

3.6.1 Sensitivität/Spezifität

Es wurde berechnet mit welcher Sensitivität und Spezifität für die Sensoren eine Hyper- und Hypothermie bei einem Messwert (Grenzwert) von $\geq 38,0$ °C bzw. $< 36,0$ °C detektieren. Als Diagnosekriterium wurde die vom PAK gemessene Temperatur angenommen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 6.

	Grenzwert (DS/ZHF)	Sensitivität	Spezifität
Hyperthermie (PAK $\geq 38,0$ °C)			
Doppelsensor	$\geq 38,0$ °C	0,12	0,99
Zero-Heat-Flux	$\geq 38,0$ °C	0,35	1
Hypothermie (PAK $< 36,0$ °C)			
Doppelsensor	$< 36,0$ °C	0,95	0,72
Zero-Heat-Flux	$< 36,0$ °C	1	0,85

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität für Hyper-/Hypothermie
PAK: Pulmonalerarterieller Katheter; DS: Doppelsensor; ZHF: Zero-Heat-Flux-Sensor

Zwar weisen die Sensoren für hypertherme Messwerte eine hohe Spezifität auf, die Sensitivität ist jedoch sehr niedrig. Im hypothermen Bereich ergab sich eine hohe Sensitivität bei erhöhter Spezifität.

3.6.2 ROC-Kurven

Die Erstellung von ROC-Kurven dient der Bestimmung eines „idealen“ Grenzwertes für den Nachweis eines binären Diagnosekriteriums. In Abbildung 15 und Abbildung 16 sind die verschiedenen durch die Sensoren gemessenen Temperaturwerte im Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität für die Diagnose Hyper- bzw. Hypothermie aufgetragen. Für den Nachweis der Hyperthermie sinkt die Spezifität mit zunehmender Sensitivität deutlich ab. Zum Vergleich der beiden Sensoren in Hinblick auf ihre Testgüte für besagtes Diagnosekriterium wurde die AUC berechnet und ein Unterschied zugunsten des ZHF festgestellt (Differenz 0,05; $p = 0,0099$). Der Youden-Index dient zur Ermittlung des Grenzwertes mit dem idealen Sensitivitäts- und Spezifitätsverhältnis. Die assoziierten Grenzwerte liegen hierbei bei beiden Sensoren deutlich unter

den üblicherweise gewählten $\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$. In Tabelle 7 finden sich die detaillierten Ergebnisse der ROC-Analyse für Hyperthermie.

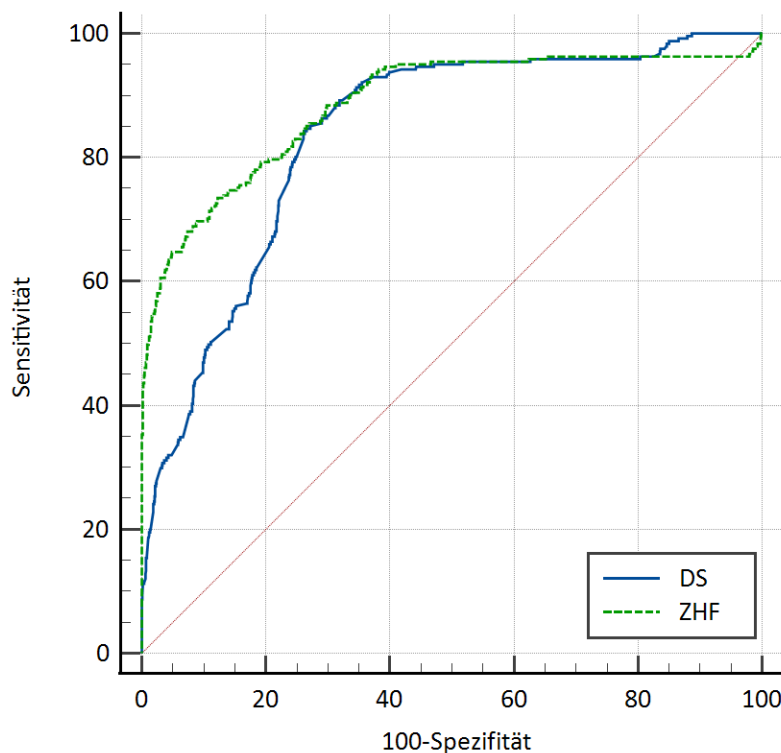


Abbildung 15: ROC-Kurven Hyperthermie
DS: Doppelsensor; ZHF: Zero-Heat-Flux-Sensor

	AUC (CI)	Youden Index	Assoziierter Grenzwert	Sensitivität	Spezifität
Hyperthermie (PAK $\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$)					
Doppelsensor	0,84 (0,82; 0,85)	0,58	$>36,9\text{ }^{\circ}\text{C}$	0,85	0,73
Zero-Heat-Flux	0,89 (0,87; 0,9)	0,61	$>37,4\text{ }^{\circ}\text{C}$	0,73	0,88

Tabelle 7: Ergebnisse der ROC-Analyse für Hyperthermie
PAK: Pulmonalarterieller Katheter; AUC: Area-under-the-curve

In der visuellen Beurteilung nähern sich die Kurven beider Sensoren für den Nachweis der Hypothermie einer idealen Kurvenform eher an als für die Hyperthermie. Im Vergleich der AUC ließ sich kein wesentlicher Unterschied feststellen (Differenz 0,017; $p = 0,1115$). Die mit dem Youden-Index ermittelten Grenzwerte liegen für Hypothermie nahe $\leq 36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weisen dabei eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität auf. Die Ergebnisse der ROC-Analyse für Hypothermie finden sich in Tabelle 8.

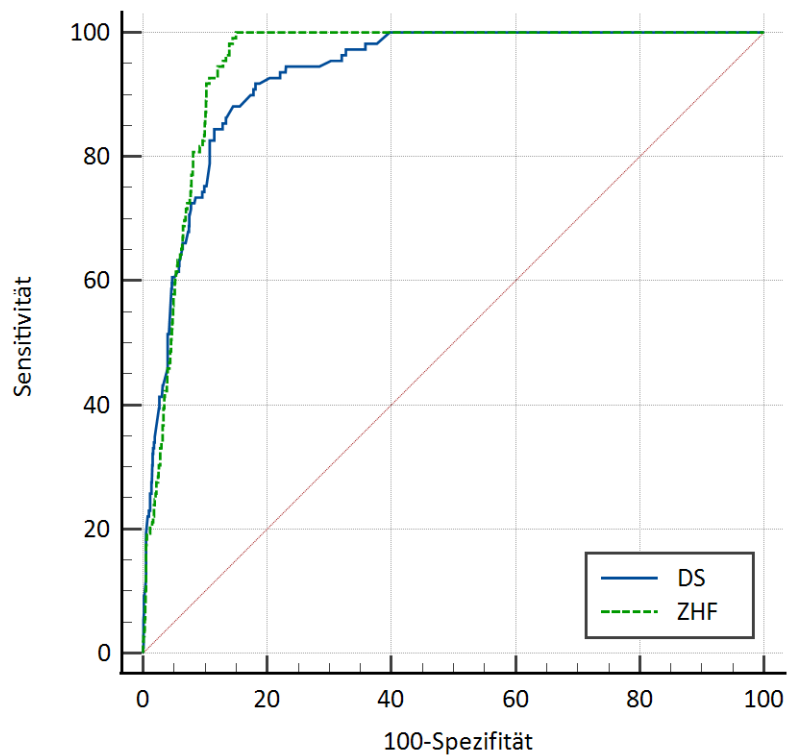


Abbildung 16: ROC-Kurven Hypothermie
DS: Doppelsensor; ZHF: Zero-Heat-Flux-Sensor

	AUC (CI)	Youden Index	Assoziierter Grenzwert	Sensitivität	Spezifität
Hypothermie (PAK <36,0°C)					
Doppelsensor	0,93 (0,92; 0,94)	0,74	≤35,8 °C	0,92	0,82
Zero-Heat-Flux	0,95 (0,94; 0,96)	0,85	≤36,0 °C	1	0,85

Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analyse für Hypothermie
PAK: Pulmonalarterieller Katheter; AUC: Area-under-the-curve

3.7 Analyse einzelner Patient:innen

Zum differenzierten Verständnis der Daten wurde die Übereinstimmung der Messwerte auch intraindividuell für die einzelnen Patient:innen betrachtet. Für den DS betrug der niedrigste Mittelwert der Differenzen $-0,05\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Pat.-ID 13) sowie der höchste $-2,39\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Pat. ID 44) und für den ZHF $-0,08\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Pat.-ID 27) bzw. $-2,26\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Pat. ID 34). Im Anhang 6 sind die Mittelwerte aller analysierten Patient:innen tabellarisch aufgetragen. Hierbei ist der mean bias für $T_{\text{DS}}-T_{\text{ZHF}}$ bei 26 Patient:innen und für $T_{\text{ZHF}}-T_{\text{PAK}}$ bei 17 Patient:innen jeweils größer als $-0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dabei überschneiden sich die betroffenen Patient:innen insofern, als bei 16 der 17 Patient:innen mit einem erhöhten mean bias des ZHF auch der mean bias des DS oberhalb der genannten Grenze liegt.

Es wurden Regressionsanalysen für einzelne Patient:innen erstellt und visuell ausgewertet. Die Winkelhalbierende stellt dabei jeweils die Linie der vollständigen Übereinstimmung dar. Beispielhaft sollen hier einige Auswertungen dargestellt werden. So findet sich bei manchen Patient:innen sowohl eine hohe Korrelation als auch hohe Übereinstimmung der Messwerte (siehe Abbildung 17: Pat.-ID 2, mean bias DS $0,11\text{ }^{\circ}\text{C}$ und ZHF $-0,25\text{ }^{\circ}\text{C}$, SD $0,18$ bzw. $0,19$).

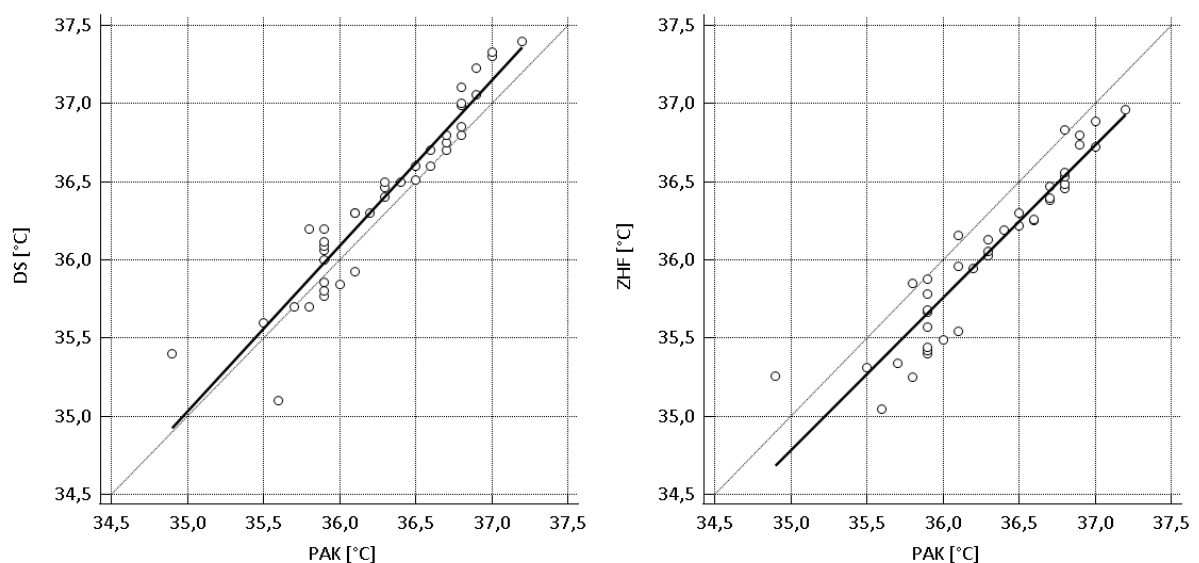


Abbildung 17: Regressionsanalyse Pat.-ID 2

PAK: Pulmonalerterieller Katheter; DS: Doppelsensor; ZHF: Zero-Heat-Flux-Sensor

Andere Patient:innen zeigen zwar eine geringere Übereinstimmung, dabei aber einen im Verlauf stabilen mean bias mit niedriger Streubreite (siehe Abbildung 18: Pat.-ID 22, mean bias DS $-0,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ und ZHF $-0,59\text{ }^{\circ}\text{C}$, SD jeweils $0,09$).

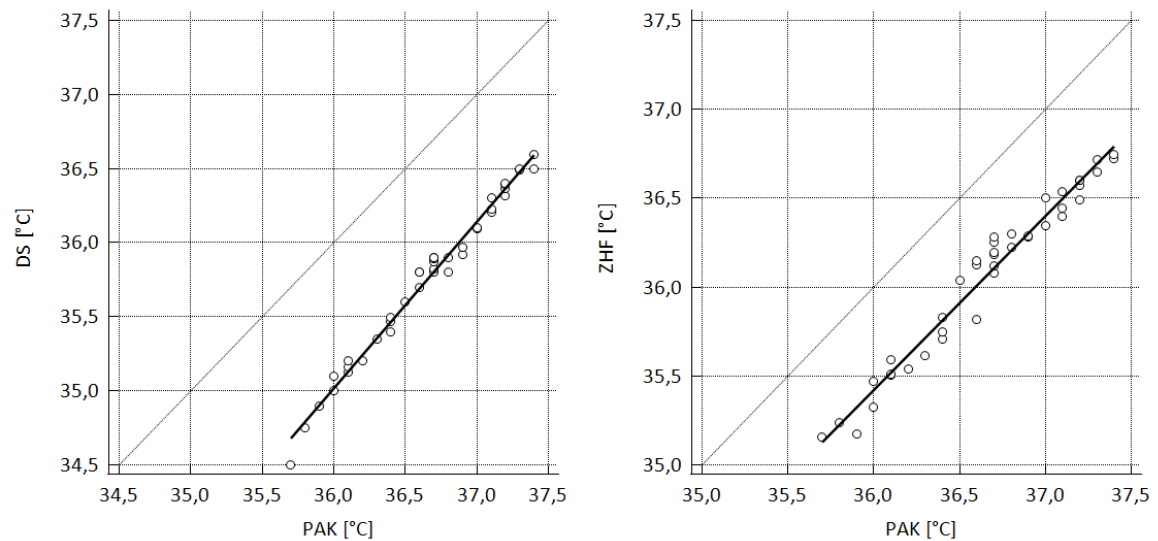


Abbildung 18: Regressionsanalyse Pat.-ID 22

PAK: Pulmonalarterieller Katheter; DS: Doppelsensor; ZHF: Zero-Heat-Flux-Sensor

Schließlich findet sich bei einigen Patient:innen sowohl eine geringe Übereinstimmung als auch eine höhere Streubreite der Differenzen (siehe Abbildung 19: Pat.-ID 30, mean bias DS -1,01 °C und ZHF -0,53 °C, SD 0,3 bzw. 0,35).

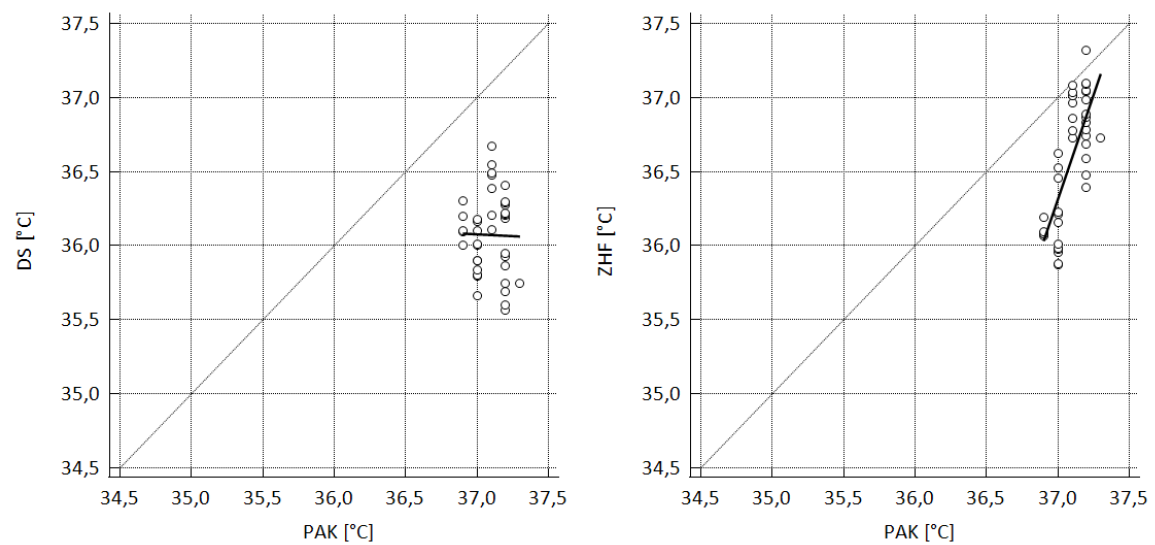


Abbildung 19: Regressionsanalyse Pat.-ID 30

PAK: Pulmonalarterieller Katheter; DS: Doppelsensor; ZHF: Zero-Heat-Flux-Sensor

3.8 Mittelwert der Differenzen im zeitlichen Verlauf

Um die Übereinstimmung der Messverfahren im zeitlichen Verlauf abzuschätzen, wurde der Mittelwert der Differenzen für die Messzeitpunkte 1 bis 40 gebildet und gegen diese aufgetragen (siehe Abbildung 20). Das Intervall zwischen den Messzeitpunkten beträgt jeweils fünf Minuten.

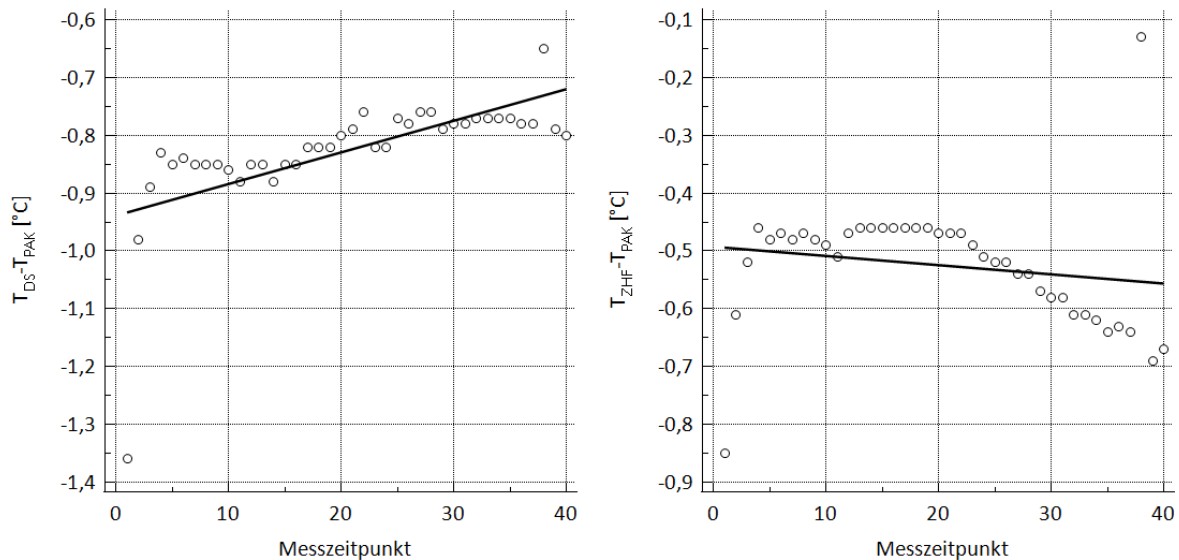


Abbildung 20: Mittelwert der Differenzen im zeitlichen Verlauf

Der Abstand zwischen den Messzeitpunkten beträgt jeweils 5 Minuten.

T_{DS} : Doppelsensor-Temperatur; T_{ZHF} : Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur

Hierbei zeigt sich zunächst, dass der mean bias beider Sensoren die größte Abweichung an Messzeitpunkt 1 aufweist und sich ab Messzeitpunkt 3 (entsprechend 10 Minuten) einem stabileren Niveau annähert. Die Differenzen des DS halten dieses Niveau und werden im weiteren zeitlichen Verlauf tendenziell etwas kleiner, während es beim ZHF ab Messzeitpunkt 23 zu einem langsamen Anstieg des mean bias kommt. An Messzeitpunkt 38 ist jeweils ein Ausreißer im Sinne einer Abnahme der Differenzen zu verzeichnen. Die genauen Mittelwerte im zeitlichen Verlauf sind dem Anhang 7 zu entnehmen.

Unterteilt man den gesamten Messzeitraum chronologisch in vier Abschnitte von je 10 Messzeitpunkten und führt jeweils eine BA-Analyse durch, wie in Tabelle 9 dargestellt, bleiben mean bias und LoA des ZHF in den ersten drei Abschnitten des Gesamtzeitraumes stabil. Der mean bias des DS ist zunächst sehr hoch, verkleinert sich im zweiten Abschnitt deutlich und steigt im Verlauf wieder an. Beide Sensoren weisen im vierten Abschnitt die weitesten LoA sowie den niedrigsten LCCC auf. Der Anteil der Differenzen innerhalb von $\pm 0,5$ °C liegt hierbei über alle Abschnitte relativ stabil um 40 % (DS) bzw. 60 % (ZHF) – mit der Ausnahme des ersten Abschnitts für den DS.

Messzeitpunkt	mean bias (SD) [°C]	Untere 95 % LoA (CI) [°C]	Obere 95 % LoA (CI) [°C]	Anteil in 0,5 °C LoA	LCCC (CI)
1-10 (n = 392)					
Doppelsensor	-0,91 (0,62)	-2,13 (-2,48; -1,86)	0,31 (0,05; 0,67)	0,29	0,52 (0,47; 0,57)
Zero-Heat-Flux	-0,53 (0,51)	-1,53 (-1,81; -1,32)	0,47 (0,26; 0,75)	0,58	0,73 (0,69; 0,76)
11-20 (n = 394)					
Doppelsensor	-0,68 (0,51)	-1,68 (-2,34; -1,34)	0,31 (-0,03; 0,98)	0,42	0,57 (0,52; 0,61)
Zero-Heat-Flux	-0,5 (0,54)	-1,5 (-2,27; -1,26)	0,5 (-0,16; 1,17)	0,57	0,65 (0,61; 0,69)
21-30 (n = 400)					
Doppelsensor	-0,78 (0,62)	-2,0 (-2,37; -1,73)	0,44 (0,17; 0,81)	0,38	0,46 (0,41; 0,51)
Zero-Heat-Flux	-0,52 (0,51)	-1,52 (-1,81; -1,3)	0,48 (0,26; 0,76)	0,63	0,6 (0,55; 0,65)
31-40 (n = 400)					
Doppelsensor	-0,78 (0,74)	-2,24 (-2,7; -1,9)	0,68 (0,35; 1,14)	0,42	0,34 (0,29; 0,39)
Zero-Heat-Flux	-0,63 (0,79)	-2,19 (-2,68; -1,82)	0,92 (0,56; 1,41)	0,6	0,35 (0,29; 0,41)

Tabelle 9: Ergebnisse nach Messzeitpunkt

Der Abstand zwischen den Messzeitpunkten beträgt jeweils 5 Minuten.

BMI: Body-Mass-Index; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall, LoA: Limits of agreement;

LCCC: Lin's concordance correlation coefficient

Von besonderem Interesse ist noch der zeitliche Verlauf der beiden als Ausreißer identifizierten Patientinnen 34 und 44, bei denen sich ab Messzeitpunkt 25 eine stetige Zunahme der Differenzen zeigt (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22). Im selben Zeitraum stieg die durch den PAK erfasste Temperatur von 35,6 auf 38,1 °C (Pat.-ID 34) bzw. 36,7 auf 37,7 °C (Pat.-ID 44). Der Temperaturverlauf ist im Anhang 8 grafisch aufgetragen.

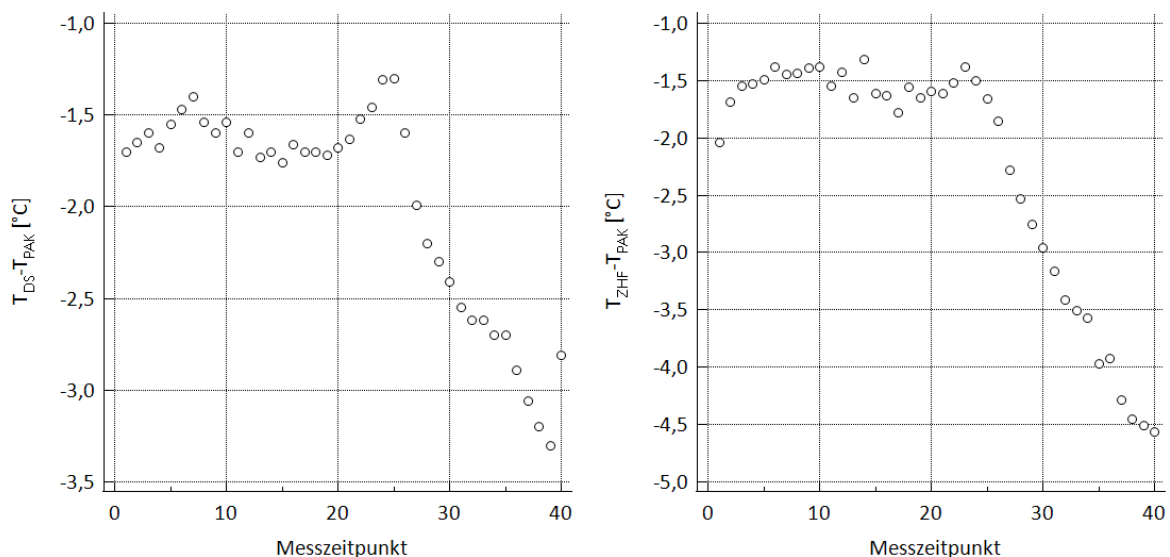


Abbildung 21: Pat.-ID 34 im zeitlichen Verlauf

Der Abstand zwischen den Messzeitpunkten beträgt jeweils 5 Minuten.

T_{DS} : Doppelsensor-Temperatur; T_{ZHF} : Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur

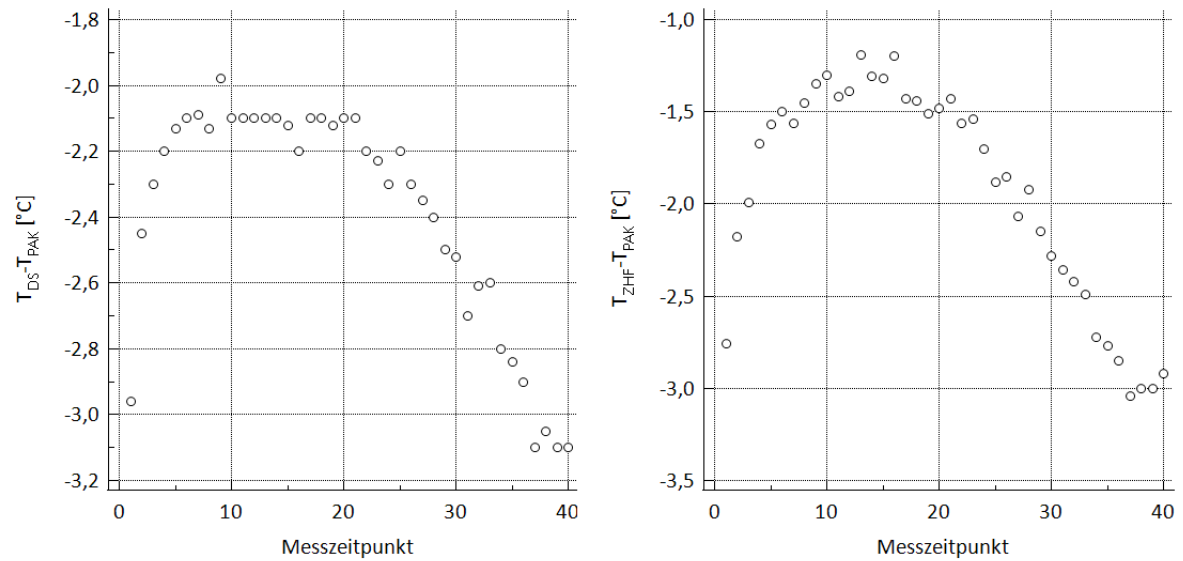


Abbildung 22: Pat.-ID 44 im zeitlichen Verlauf

Der Abstand zwischen den Messzeitpunkten beträgt jeweils 5 Minuten

T_{DS} : Doppelsensor-Temperatur; T_{ZHF} : Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur

3.9 Unerwünschte Ereignisse (SAE)

Während der Untersuchung kam es in einem Fall (Pat.-ID 41) zu einem nicht-produktbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, im Sinne einer operativen Komplikation mit Notwendigkeit der Intubation und anschließendem Transport zu CT-Diagnostik, der zum Abbruch der Messung führte.

Ansonsten kam es, abgesehen von den bereits unter Absatz 3.2 beschriebenen Störungen des Untersuchungsablaufes, zu keinen weiteren unerwünschten Ereignissen im Zeitraum der Messung.

4 Diskussion

4.1 Bewertung der Ergebnisse im klinischen Kontext

Wie bereits in den einleitenden Bemerkungen erläutert, ist die Körperkerntemperatur des wachen, gesunden Menschen innerhalb sehr enger physiologischer Grenzen reguliert. Eine Modulation findet im Tagesverlauf im Rahmen des zirkadianen Rhythmus sowie im Verlauf des weiblichen Zyklus statt. Entsprechend hoch sind auch die Anforderungen an die Messgenauigkeit von Thermosensoren bzw. Thermometern. Als klinisch akzeptabler Bereich wird in einer überwältigenden Mehrheit der verfügbaren Studien $\pm 0,5$ °C definiert. Dabei muss man sich vergegenwärtigen, dass auch diese vermeintlich geringe Abweichung den Unterschied zwischen z.B. 37,8 °C und 38,3 °C ausmachen kann, ergo zwischen Normothermie und Hyperthermie bzw. (bei entsprechendem Infektionsverdacht) Fieber. Die gemessene Temperatur triggert im klinischen Setting häufig wichtige Therapieentscheidungen wie den Beginn einer kalkulierten antibiotischen Therapie oder die Einzelzimmerisolation von Patient:innen bei Verdacht auf eine leicht übertragbare Infektionserkrankung. Perioperativ wiederum kommt es zu einer iatrogenen Störung der Thermoregulation, welche in der Regel durch aktive Wärmezufuhr behandelt werden sollte. Die zuverlässige Messung der Temperatur ist dabei ein wichtiges Werkzeug zur Therapiesteuerung und der Abschätzung des individuellen Risikos, insbesondere für hypothermie-assoziierte Komplikationen. Die beschriebenen engen Grenzen klinisch akzeptabler Abweichungen erscheinen also grundsätzlich angemessen und werden von manchen Autor:innen sogar mit $\pm 0,3$ °C noch enger gesteckt [106].

Bei der Betrachtung der in dieser Studie erhobenen Daten und Ergebnisse stellt man fest, dass sowohl der DS als auch der ZHF die beschriebenen Zielkriterien im Vergleich mit dem PAK im intensivmedizinischen Setting nicht erreichen konnten. Schon der Mittelwert der Differenzen liegt mit -0,82 °C bzw. -0,54 °C außerhalb der angestrebten $\pm 0,5$ °C. Beide Sensoren zeigen einen Anteil von > 90% negativer Differenzen, sodass man anhand dieser Daten von einer systematischen Unterschätzung der Körperkerntemperatur ausgehen muss. Die Streubreite ist angesichts einer Standardabweichung des mean bias von 0,64 (DS) bzw. 0,58 (ZHF) hoch, sodass eine klare Abschätzung, um wie viel Grad die Temperatur im klinischen Einsatz zu niedrig gemessen wird, erschwert ist. Der hohen Standardabweichung folgend erscheinen auch die Limits of Agreement sehr weit. Insbesondere die unteren LoA liegen mit -2,09 °C (DS) und -1,68 °C (ZHF) deutlich niedriger als die a priori definierten $\pm 0,5$ °C LoA. Entsprechend liegt beim DS mit 36 % nur eine Minderheit der Differenzen innerhalb dieser Grenzen und auch der ZHF kommt diesbezüglich nur auf 61 %. Durch die im LCCC durchgehend schwache Übereinstimmungsstärke werden diese Ergebnisse noch bekräftigt. Es ist also zunächst festzustellen, dass sowohl der DS als auch der ZHF

auf Basis dieser an einem Kollektiv von herzchirurgischen Patient:innen auf der Intensivstation erhobenen Daten insgesamt betrachtet keine ausreichende Übereinstimmung mit der pulmonalarteriellen Temperatur aufweisen, um die etablierten Verfahren zur Bestimmung der Körperkerntemperatur zu ersetzen.

Bei differenzierterer Betrachtung der Daten fällt allerdings auf, dass die Messgenauigkeit scheinbar hohen interindividuellen Schwankungen unterworfen ist. Bei manchen Patient:innen weisen beide Sensoren nur einen geringen mean bias mit relativ niedriger Standardabweichung auf, so z.B. bei Pat.-ID 2, 13 und 43 (siehe Absatz 3.7 und Anhang 6). In der visuellen Auswertung der Regressionsanalysen wiederum zeigt sich bei diesen Patient:innen ebenfalls eine gute Übereinstimmung und Korrelation. Das Ziel der Subgruppenanalysen war es, sich der Frage zu nähern, ob ein Patient:innenkollektiv zu identifizieren ist, bei dem Übereinstimmung besser bzw. schlechter als im Gesamtkollektiv ist. Klinisch gesehen wäre dann zumindest im erstgenannten Fall der Einsatz eines Sensors bei entsprechend geeigneten Patient:innen möglich.

Allerdings deuten die Ergebnisse in den Subgruppen vor allem darauf hin, dass die Übereinstimmung in den potenziell pathologischen Temperaturbereichen $\geq 38^\circ\text{C}$ und $< 36^\circ\text{C}$ tendenziell noch abnimmt. Der mean bias wird hier also größer und die LoA weiter. Dies ist insbesondere deshalb problematisch, da sich in diesen Temperaturbereichen häufig die meiste Dynamik abspielt. Patient:innen werden beispielsweise aktiv gewärmt oder Fieber medikamentös gesenkt. Eine akkurate Temperaturmessung wäre hier zur Erfolgskontrolle der therapeutischen Maßnahmen essenziell. Der Einfluss der hyper- und hypothermen Messwerte auf das Gesamtergebnis scheint aber insgesamt vernachlässigbar, da die Ergebnisse in der Gruppe der Normothermen im Wesentlichen denen des Gesamtkollektivs entsprechen.

Signifikante Unterschiede finden sich für beide Sensoren noch in Bezug auf das Geschlecht. In der Subgruppe der männlichen Patient:innen zeigen sich sowohl für den DS als auch den ZHF mit $-0,67^\circ\text{C}$ bzw. $-0,49^\circ\text{C}$ ein geringerer mean bias sowie engere LoA als im Gesamtkollektiv. Entsprechend deuten die Ergebnisse der weiblichen Gruppe auf eine noch schlechtere Übereinstimmung der Messwerte hin. Allerdings enthält die weibliche Gruppe mit den Patientinnen ID 34 und 44 auch die größten Ausreißerwerte des Gesamtkollektivs, was aufgrund der kleineren Gruppengröße einen starken Effekt auf das Ergebnis hat. Es ist zudem festzuhalten, dass auch in der besser übereinstimmenden männlichen Subgruppe insbesondere die unteren LoA weiterhin nicht annähernd dem zuvor definierten Zielbereich entsprechen. Der Anteil an Differenzen innerhalb von $\pm 0,5^\circ\text{C}$ bleibt auch hier mit 41 % (DS) und 61 % (ZHF) niedrig.

Die Subgruppenanalyse von intubierten und spontan-atmenden Patient:innen folgte der Überlegung, dass die Genauigkeit bei mutmaßlich wachernen, extubierten Patient:innen z.B. durch stärkere Manipulation an den Kabeln und Sensoren sowie durch Temperaturänderungen beiiedereinsetzender Thermoregulation nach Sedierungsende beeinflusst sein könnte. Die Ergebnisse zeigen diesbezüglich jedoch keine wesentlichen Unterschiede innerhalb der Subgruppen und auch nicht in Bezug auf das Gesamtkollektiv. Schließlich lässt sich auch anhand der BMI-Grenze von 30 kg/m² (entsprechend der WHO-Definition einer Adipositas) kein Vorteil für eine der beiden Gruppen nachweisen.

In Bezug auf die Subgruppenanalyse lässt sich daher zusammenfassen, dass es anhand der erhobenen Daten nicht gelungen ist, Bedingungen zu identifizieren, die zu einer relevanten Verbesserung der Übereinstimmung zwischen DS/ZHF- und PAK-Messungen führen könnten. Anhand der Unterscheidung in männliche/weibliche Gruppen wird wohl vor allem der Einfluss von Ausreißerwerten bzw. -patient:innen sichtbar, welche allerdings bewusst nicht aus der Gesamtanalyse entfernt wurden. Wenn man die fraglichen Messreihen bei Pat.-ID 34 und 44 im zeitlichen Verlauf betrachtet (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22), erscheint es plausibel, dass nach knapp zwei Stunden die Qualität der Messung deutlich abgenommen hat. Bei näherer Betrachtung der durch den PAK erfassten Temperatur erkennt man jeweils einen kontinuierlichen Temperaturanstieg (siehe Anhang 8). Möglicherweise hat eine in diesem Rahmen erhöhte Transpiration zur zunehmenden Impedanzerhöhung und den steigenden Differenzen geführt. Aus klinischer Sicht ist es allerdings bemerkenswert, dass die Sensoren in einem solchen Fall keine Fehlermeldung produzieren. Das bettseitig arbeitende Personal hat also, solange der Sensor sich nicht offensichtlich ablöst, zunächst keinen Grund die erhobenen Messwerte anzuzweifeln, sofern nicht eine invasivere Kontrollmessung verfügbar ist.

Der zeitliche Verlauf ist auch unter Betrachtung der Entwicklung des mean bias im Gesamtkollektiv von Interesse. Unter dem Aspekt der klinischen Anwendbarkeit bei eher kurzen operativen Eingriffen in Sedierung oder Spinalanästhesie, welche kein invasives Temperaturmonitoring zulassen, wären eine kurze Equilibrierungszeit und daher schnell verfügbare, valide Messwerte von Vorteil. Bei der kontinuierlichen Überwachung, z.B. auf Intensivstation, sollte die Technik aber auch längerfristig stabile Messwerte liefern. In der vorliegenden Studie begann die Datenaufzeichnung an Messzeitpunkt 1, sobald beide Sensoren einen Wert an den Studienmonitor lieferten. Beim DS erfolgte dies in der Regel sofort nach Anschluss, der ZHF benötigt aufgrund des eingebauten Thermoelements einen gewissen Zeitraum zu Equilibrierung und Herstellung des isothermen Tunnels. Formal ist auch der ZHF nach Ende dieser Phase einsatzbereit und übermittelt seine Messung an den Studienmonitor. Wie unter Absatz 3.8 beschrieben, fanden sich jedoch an

Messzeitpunkt 1 und 2 noch deutlich größere mittlere Differenzen, bis ein stabiles Niveau erreicht war. Dies könnte darauf hindeuten, dass die tatsächliche Equilibrierungszeit mindestens 10-15 Minuten beträgt. Für den Anwender ist es allerdings leider anhand des Monitorings nicht nachzuvollziehen, wann dieser Prozess abgeschlossen ist. Beide Sensoren liefern hiernach zunächst einen relativ stabilen Mittelwert der Differenzen, wobei sich beim DS im Verlauf der Messung eine gewisse Annäherungstendenz an T_{PAK} zeigt. Beim ZHF scheint sich der mean bias spätestens im letzten Viertel des Messzeitraumes kontinuierlich zu vergrößern. Gründe hierfür könnten wiederum eine insgesamt zunehmende Impedanz nach knapp zweistündiger Messdauer sein. Diesbezüglich ist einzubeziehen, dass zwei Patienten (Pat.-ID 36 + 38) sekundär von der Datenanalyse ausgeschlossen wurden, da sich der ZHF aufgrund von exzessivem Schwitzen gelöst hatte, der DS jedoch noch an der Stirn haftete. Hier könnte der ZHF mit seiner kleineren Adhäsionsfläche einen Nachteil gegenüber dem größeren DS aufweisen. Da die tatsächliche Schweißmenge in dieser Studie allerdings nicht bestimmt wurde, lässt sich die Ursache für die abnehmende Genauigkeit des ZHF letztendlich nicht sicher benennen. Es ist jedoch festzuhalten, dass der ZHF trotz abnehmender Genauigkeit auch am Ende des Messzeitraumes noch einen kleineren mean bias ($-0,63\text{ °C}$ vs. $-0,78\text{ °C}$) als der DS sowie einen höheren Anteil an Differenzen (60 % vs. 42 %) innerhalb von $\pm 0,5\text{ °C}$ aufweist.

Zudem ist bemerkenswert, dass der Anteil der Differenzen innerhalb der angestrebten $\pm 0,5\text{ °C}$ Bereichs im Verlauf der Messung für beide Sensoren konstant bleibt, während mean bias und LoA sich vergrößern. Ursächlich ist anzunehmen, dass bei Patient:innen mit einer hohen Übereinstimmung zwischen PAK und nicht-invasiver Temperaturmessung, diese über den gesamten Messzeitraum erhalten bleibt. Erreicht die Messgenauigkeit hingegen niemals den Zielbereich, nimmt sie im weiteren Verlauf noch weiter ab und beeinflusst damit o.g. Werte negativ ohne den Anteil der Differenzen innerhalb von $\pm 0,5\text{ °C}$ zu verändern. Ein deutliches Beispiel hierfür sind wiederum die Patientinnen 34 und 44 (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22)

Neben der Messgenauigkeit bzw. Übereinstimmung der Sensoren mit den durch den PAK erhobenen Temperaturwerten beschäftigte sich eine sekundäre Fragestellung um die Eignung der nicht-invasiven Sensoren zur Erkennung von Hyper- und Hypothermie. Die hierzu durchgeführte Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmung ergab eine sehr niedrige Sensitivität von 12 % (DS) bzw. 35 % (ZHF) für die Erkennung von Hyperthermie beim üblichen Grenzwert von $\geq 38\text{ °C}$. Dies erscheint für den klinischen Einsatz deutlich zu gering. Angesichts der generellen Tendenz beider Sensoren, die Körperkerntemperatur im Vergleich zu T_{PAK} eher zu unterschätzen ist dieses Ergebnis allerdings nicht überraschend. Hingegen scheinen hypotherme Zustände ab einem Messwert von $< 36\text{ °C}$ von beiden Sensoren mit hoher Sensitivität und Spezifität erkannt zu werden. Gerade in Hinblick auf die

Vermeidung intraoperativer Hypothermie ist dies ein durchaus positives Ergebnis. Die ROC-Analyse und der AUC-Vergleich ergaben diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Sensoren. Der Anwender sollte lediglich die Tendenz zur Unterschätzung der tatsächlichen Körperkerntemperatur im Blick haben und bei fallenden Messwerten frühzeitig mit aktiven Wärmemaßnahmen beginnen bzw. diese eskalieren.

Im intensivmedizinischen Setting spielt die Diagnose Hyperthermie insbesondere im Sinne von Fieber eine deutlich größere Rolle. Für diesen Bereich scheinen die Sensoren auf Basis der erhobenen Daten daher eher nicht geeignet zu sein. Zwar könnte man theoretisch niedrigere Grenzwerte als allgemein üblich für die nicht-invasiven Sensoren anlegen („idealer“ Grenzwert laut Youden-Index hier $>36,9\text{ °C}$ für DS und $>37,4\text{ °C}$ für ZHF, siehe Tabelle 7), dies erscheint aber auch aufgrund des letztendlich nicht sicher bestimmbar individuellen Messfehlers nicht sinnvoll. Es könnte sonst bei Patient:innen mit einer niedrigen Differenz $T_{\text{DS/ZHF}} - T_{\text{core}}$ zu einer Übertherapie, z.B. mit antiinfektiven Medikamenten, kommen. Zudem ist bei den meisten Patient:innen auf der Intensivstation zumindest eine vesikale Temperaturmessung bei einliegendem transurethralen Katheter verfügbar.

Vergleicht man beide Sensoren hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit der pulmonalarteriellen Temperatur direkt miteinander, schneidet in der vorliegenden Studie der ZHF etwas besser ab als der DS. Der mean bias ist mit $-0,54\text{ °C}$ signifikant geringer als der des DS (Differenz $0,28\text{ °C}$, $p = <0,0001$), die Standardabweichung ist kleiner und die LoA enger. Nichtsdestotrotz bewegen sich die Ergebnisse auch für den ZHF außerhalb eines Bereiches, der ihn als klinisch akzeptable Alternative zu etablierten Messverfahren erscheinen lassen würde. Demgegenüber steht zudem die Beobachtung, dass die Genauigkeit des ZHF im zeitlichen Verlauf ab ca. zwei Stunden stetig abzunehmen scheint, während die des DS eher zunimmt.

4.2 Einordnung in die aktuelle Datenlage

Die vorliegende Arbeit vergleicht erstmals gleichzeitig DS und ZHF mit einer invasiven Blutstrommessung auf der Intensivstation. Bisher verglichen die meisten Autor:innen nur einen der beiden Sensoren mit einem Referenzverfahren. Eine Übersicht der Studien, welche hierfür die pulmonalarterielle Temperatur (PAK) oder Temperatur in der A. iliaca bzw. A. femoralis (ART) genutzt haben, findet sich in Tabelle 10. Die Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen lag zwischen 7 und 105, wobei sich die Menge der erhobenen Messpaare je nach Messintervall und Untersuchungsdauer stark unterscheidet. Im direkten Vergleich erkennt man, dass die Ergebnisse unserer Studie sich hinsichtlich des mean bias sowohl für den DS als auch den ZHF am unteren Ende des Spektrums eingruppieren.

Studie	Pat.	Paare	Setting	Ref.	Mean bias (SD) [°C]	95 % LoA [°C]	Anteil in 0,5 °C LoA	Temp.-Bereich [°C]
Zero-Heat-Flux								
Verheyden (2021)	40	17850	OP	PAK	-0,06 (0,45)	-0,95/0,83	0,89	34,6-37,8
Bräuer (2020)	50	7265	ITS	ART	-0,12 (0,32)	-0,76/0,51	0,91	
Gomez-Romero (2019)	41	289	OP	PAK	-0,21 (0,34)	-2,71/2,27		
Boisson (2018)	22	1708	OP	ART	-0,06 (0,3)	-0,41/0,29	0,99	33,4-38,8
Dahyot-Fizelier (2017)	7	1850	ITS	ART	0 (0,18)	-0,36/0,36	1	33,0-39,7
Mäkinen (2016)	15		OP	PAK	-0,05 (0,26)	-0,56/0,47		35,0-36,5
Eshraghi (2014)	105	35717	OP / ITS	PAK	-0,23 (0,42)	-1,05/0,59	0,78	32-39,3
Doppelsensor								
Soehle (2019)	22	57302	OP	ART	-0,02 (0,23)	-0,48/0,44		34,8 -38,6
Gomez-Romero (2019)	41	289	OP	PAK	-0,48 (0,42)	-2,98/2,02		
Sastre (2018)	40	960	OP	PAK	-0,2 (0,5)	-0,96/1,36	0,55	

Tabelle 10: Studien mit invasiver Blutstrommessung als Referenz

Pat.: Anzahl eingeschlossener Patient:innen; Ref.: Referenzverfahren; SD: Standardabweichung; ITS: Intensivstation; LoA: Limits of agreement; PAK: Pulmonalarterieller Katheter; ART: Peripherer arterieller Katheter;

Von den aufgeführten zehn Studien fanden nur die Untersuchungen von Bräuer et al. [107], Dahyot-Fizelier et al. [108] und Eshraghi et al. [83] ganz oder teilweise auf einer Intensivstation statt. Bräuer und Dahyot-Fizelier untersuchten jeweils ein gemischtes Patient:innenkollektiv. Dabei unterscheidet sich der Umfang der Studien jedoch deutlich voneinander. Während der Untersuchungszeitraum bei Bräuer et al. kumulativ über 3600 Stunden bei 50 Patient:innen und einem Messintervall von 30 Minuten umfasst, erreichen Dahyot-Fizelier et al. lediglich 154 Stunden bei gerade einmal 7 Patient:innen und einem Intervall von 5 Minuten. Im Vergleich dazu bildet unsere Untersuchung einen Gesamtzeitraum von 130 Stunden ab, schließt allerdings auch mehr Patient:innen als die letztgenannte Studie ein. Die Ergebnisse in beiden Publikationen erscheinen angesichts eines niedrigen mean bias und einem Anteil von 91 % bzw. 100 % von Differenzen innerhalb von $\pm 0,5$ °C sehr vielversprechend. Eshraghi veröffentlichte bereits 2014 seine Untersuchung an herzchirurgischen Patient:innen im OP und auf der Intensivstation. Aufgrund der im Vergleich sehr hohen Zahl von 105 eingeschlossenen Patient:innen, ergibt sich rechnerisch ein Untersuchungszeitraum von insgesamt 594 Stunden, trotz eines kurzen Messintervalls von einer Minute. Interessanterweise erkennt man hier einen deutlichen Unterschied zwischen operativem und intensivmedizinischem Setting, obwohl kontinuierlich dieselben Patient:innen untersucht wurden. Während im OP ein mean bias von $-0,08$ °C mit LoA $-0,96$ °C bis $0,8$ °C bei einem Temperaturbereich bis $37,7$ °C berichtet wurde, betrugen diese auf der Intensivstation $-0,32$ °C bzw. $-1,06$ °C bis $0,42$ °C mit Spitzentemperaturen bis $39,3$ °C (in der Tabelle 10 sind die Ergebnisse des Gesamtkollektivs abgebildet). Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit unterschätzt der ZHF die Körperkerntemperatur auf der Intensivstation also eher, auch wenn sich die LoA im Vergleich enger darstellen. Der untersuchte Temperaturbereich bildete bei den drei genannten

Arbeiten ebenfalls ein breites Spektrum inklusive hypo- und hyperthermer Werte ab, auch wenn die meisten Messungen sich hier im normothermen Bereich befanden.

Intraoperativ wurde der ZHF zudem von Verheyden et al. [109], Boisson et al. [110] und Mäkinen et al. [111] sowie der DS von Soehle et al. [87] und Sastre et al. [112] untersucht. Dabei berichten Boisson und Mäkinen für den ZHF und Soehle für den DS jeweils einen sehr niedrigen mean bias und 95 % LoA, welche den $\pm 0,5$ °C-Grenzen entsprechen. Sastre und Verheyden hingegen fanden zwar ebenfalls einen geringen mean bias, jedoch vergleichsweise weite LoA sowie für den DS nur einen Anteil von 55 % der Differenzen innerhalb des $\pm 0,5$ °C-Bereichs, was sich wiederum eher mit den hier erhobenen Daten deckt. Beide Autoren führen dabei an, dass schnelle Temperaturänderungen bei Anschluss und Abgang von der Herz-Lungen-Maschine einen negativen Effekt auf die Übereinstimmung des DS mit der PAK-Temperatur haben könnten. Allerdings analysierten zumindest Sastre et al. alle Operationsabschnitte separat und auch die Ergebnisse vor und nach Herz-Lungen-Maschine erfüllen mit 64 % bzw. 63 % der Differenzen innerhalb von $\pm 0,5$ °C nicht die zuvor definierten Kriterien. Als weiterer möglicher Einflussfaktor wird daneben der Einfluss von Vasopressoren auf die Hautdurchblutung genannt, welcher aber in den genannten Studien nicht näher untersucht wurde.

Im Gegensatz zu den obigen Arbeiten erfolgte in unserer Studie der parallele Vergleich beider Sensoren an denselben Patient:innen. Dies erscheint wichtig, um die möglicherweise unterschiedliche Messgenauigkeit der Sensoren zu evaluieren. Die unter Absatz 3.7 dargelegten Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine relevante Überschneidung der Patient:innen vorliegt, bei denen die Differenzen von DS und ZHF jeweils am größten sind. Es messen also häufig beide Sensoren gleichzeitig „besser“ oder „schlechter“ (in Bezug auf T_{PAK}). Es ist demnach schwieriger, eine Aussage darüber zu treffen, welcher Sensor im Vergleich zum Referenzverfahren genauer misst, solange diese nicht am gleichen Kollektiv geprüft werden. Vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit, publizierten Gómez-Romero et al. 2019 eine Studie, bei der die Übereinstimmung von DS und ZHF mit der pulmonalarteriellen Temperatur bei herzchirurgischen Patient:innen untersucht wurde [88]. Die Messung erfolgte jedoch intraoperativ, ggf. mit Ausnahme der extracorporalen Zirkulation. Der mean bias ist mit $-0,21$ °C (ZHF) und $-0,48$ °C (DS) zwar kleiner als in den hier präsentierten Ergebnissen, deckt sich aber mit diesen insofern, als der ZHF etwas besser mit T_{PAK} überstimmt als der DS.

Hinsichtlich der Anwendbarkeit zur Erkennung von Hypo- und Hyperthermie haben nur Bräuer und Gómez-Romero die Sensitivität und Spezifität der Sensoren bestimmt. Dabei decken sich ihre Ergebnisse tendenziell mit denen unserer Studie. Bräuer gibt die Sensitivität/Spezifität des ZHF für Hypothermie mit 89 %/96 % an sowie für Fieber $\geq 38,3$ °C mit 65 %/93 %. Gómez-Romero hingegen

betrachtete nur die Hypothermie und fand diesbezüglich 94 %/74 % für den ZHF und 95 %/65 % für den DS. Auf Basis dieser Datenlage und der hier präsentierten Ergebnisse scheinen die Sensoren zur Diagnose der (intraoperativen) Hypothermie geeignet. Zum Erkennen von Hyperthermie/Fieber mit entsprechender therapeutischer Konsequenz sind beide Sensoren aufgrund ihrer Unterschätzungstendenz und der niedrigen Sensitivität eher nicht sicher einzusetzen.

Zahlreiche weitere Autor:innen haben in den letzten Jahren besonders den ZHF hinsichtlich seiner Übereinstimmung mit anderen, etwas weniger invasiven Referenzverfahren untersucht. Eine Übersicht bietet die Tabelle 11. Zum Einsatz kamen neben der ösophagealen Temperatursonde (Öso.) noch die nasopharyngeale (Naso.), vesikale (Vesic.) sowie die sublinguale Messung (Oral) [81, 83-85, 110, 113-122].

Studie	Pat.	Paare	Setting	Ref.	Mean bias [°C]	95 % LoA [°C]	Anteil in 0,5 °C LoA	Temp.-Bereich [°C]
Zero-Heat-Flux								
Munday (2021)	30	448	OP - Orthopädie	Öso.	0,14	-0,71/1,04	0,75	
Conway (2020)	952	314137	Metaanalyse	Div.	0,03	-0,93/0,98		
Nemeth (2020)	100	1254	OP - Kinder	Öso.	0,26	-0,11/0,62	0,96	35,3-39,3
Hart (2020)	268	268	Notaufnahme	Div.	-0,3			
West (2019)	194	132721	OP - gemischt	Naso.	-0,05	-0,68/0,58		
Morettini (2019)	99	1347	OP -Visz./Uro.	Öso.	0,01	-0,49/0,5	0,98	33,2-37,7
Kollmann (2019)	66	401	OP - Gynäkologie	Öso.	-0,27	-0,61/0,55		
Carvalho (2019)	54	1664	OP - Kinder	Öso.	0,14	-0,39/0,66	0,9	
Pesonen (2018)	29		OP - Neurochir.	Naso.	-0,11	-0,54/0,75	0,9	
Boisson (2018)	49	2345	OP - Viszeralchir.	Öso.	0,07	-0,48/0,6	0,94	34,0-40,2
Dahyot-Fiz. (2017)	52	61298	ITS	Öso.	0,19	-0,34/0,72	0,93	33,0-39,7
Iden (2015)	83	249	OP - Gyn./Trauma	Naso.	0,07	-0,34/0,48		
Iden (2015)	83	249	OP - Gyn./Trauma	Oral	-0,35	-0,92/0,22		
Doppelsensor								
Janke (2021)	25	1319	ITS	Öso.	0,02	-1,02/1,07	0,71	28,8-37,3
Kimberger (2013)	36	1047	OP - Orthopädie	Öso.	-0,01	-0,61/0,59	0,9	34,4-37,8
Kimberger (2013)	20	258	OP – Ortho. (RA)	Vesic.	-0,13	-0,65/0,4	0,89	34,7-36,9
Kimberger (2009)	68	1287	OP / ITS	Öso.	-0,08	-0,66/0,5	0,98	34,4-38,6

Tabelle 11: Studien mit sonstigen Referenzverfahren

Pat.: Anzahl eingeschlossener Patient:innen; Ref.: Referenzverfahren; SD: Standardabweichung;

LoA: Limits of agreement; ITS: Intensivstation; Visz.: Viszeralchirurgie; Uro.: Urologie; Gyn.: Gynäkologie;

Ortho.: Orthopädie; Öso.: Ösophageale Sonde; Naso.: Nasopharyngiale Sonde;

Vesic.: Urovesicale Sonde via Blasenkathter; PAK: Pulmonalarterieller Katheter; ART: Peripherer arterieller Katheter;

Tierexperimentelle Studien und Laborversuche sind in dieser Tabelle nicht mitberücksichtigt. Der ZHF ist mittlerweile in verschiedenen operativen Bereichen erprobt worden. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Studie von Kimberger et al. (2013), welche als einzige den DS auch bei Operationen in Regionalanästhesie (RA) untersucht.

Die in den aufgeführten Publikationen ermittelten LoA sind dabei insgesamt deutlich schmäler als die in dieser Arbeit errechneten Grenzen. Allerdings kommt die bereits unter Absatz 1.4.6 angesprochene Metaanalyse von insgesamt 16 Studien durch Conway et al. auf LoA von $-0,93\text{ °C}$ bis $0,98\text{ °C}$ für den ZHF, was wiederum zumindest von der Breite des Temperaturbereichs eher mit den hier dargestellten Ergebnissen übereinstimmt. Die Autor:innen können hierfür jedoch keine konkreten Ursachen benennen. Eine Subanalyse von fünf Studien in einem intensivmedizinischen Setting wies darüber hinaus noch weitere LoA von bis zu $-1,47\text{ °C}$ bzw. $1,39\text{ °C}$ auf, welche auf die geringe Anzahl an Patient:innen zurückgeführt wurden. Die sehr umfangreiche Studie von Bräuer et al. floss allerdings noch nicht in die Metaanalyse ein, da sie erst mehrere Monate später publiziert wurde. Auch Janke et al. fanden in ihrer Untersuchung des DS an Patient:innen nach Reanimation auf der Intensivstation über 48 Stunden zuletzt breite LoA von $-1,02\text{ °C}$ bis $1,07\text{ °C}$. Die Autor:innen identifizierten hierbei in ihrem Kollektiv von 25 Patient:innen insgesamt sechs mit überdurchschnittlichen Abweichungen zum Referenzverfahren. Bei zwei Patient:innen dieser Gruppe ließ sich dies auf einen sukzessiven Anstieg des mean bias nach 12 bzw. 24 Stunden zurückführen. Die Gründe hierfür bleiben dabei jedoch unklar. Darüber hinaus diskutieren die Autor:innen den BMI sowie den Gebrauch von Vasopressoren und Sedativa als mögliche Einflussfaktoren. Patient:innen mit erhöhtem BMI wurden sowohl in dieser Studie ($\text{BMI} > 30\text{ kg/m}^2$) als auch von Eshragi et al. ($\text{BMI} > 35\text{ kg/m}^2$) separat analysiert und es zeigte sich kein signifikanter Effekt auf die Genauigkeit der nicht-invasiven Sensoren.

4.3 Limitationen der Studie und Ausblick

Wie bereits dargelegt, haben die nicht-invasiven Sensoren in ähnlichen Studien anderer Autor:innen zum Teil eine bedeutend bessere Übereinstimmung mit der Körperkerntemperatur gezeigt als in der vorliegenden Arbeit. Dies könnte in einigen Limitationen begründet sein, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Die überwiegende Mehrheit der in Tabelle 9 und Tabelle 10 aufgeführten Untersuchungen fanden in einem intraoperativen Setting statt. Die engmaschige 2:1-Betreuung durch ein festes anästhesiologisches Team im OP-Saal könnte sich hier vorteilhaft auf die Adhäsion der Temperatursensoren ausgewirkt haben. Mögliche minimale Ablösungen könnten schnell bemerkt und korrigiert worden sein. Die in unserer Studie untersuchten Patient:innen hingegen waren Teil der klinischen Standardbehandlung auf einer Intensivstation. Eine regelmäßige Überprüfung oder gar ein Andrücken der Sensoren war nicht Teil des Prüfprotokolls. Somit mag sich ein langsames Ablösen und eine schleichende Impedanzerhöhung im Verlauf der Messung unbemerkt vollzogen haben, was insbesondere für den ZHF naheliegend erscheint (siehe Abbildung 20). Man muss

allerdings feststellen, dass dies auch in der realen Anwendung der Sensoren der Fall wäre und die Ergebnisse daher den klinischen Routineeinsatz widerspiegeln dürften.

Transpiration bzw. Schweißmenge wurde nicht erfasst, es konnten aber negative Effekte bis hin zum Abfallen der Sensoren bei einzelnen Patient:innen beobachtet werden (siehe Tabelle 2). Leider ist der Effekt auf das Gesamtergebnis im Nachhinein nicht mehr quantifizierbar.

Die Normalverteilung der Differenzen $T_{DS}-T_{PAK}$ und $T_{ZHF}-T_{PAK}$ wurde aufgrund der visuellen Analyse der Datenstruktur als hinreichend für die Durchführung der BA-Analyse angenommen. Statistische Tests auf Normalverteilung, wie der Kolmogorov-Smirnov-Test, konnten dies jedoch nicht bestätigen, sodass insbesondere die Berechnung der 95 % LoA hierdurch möglicherweise beeinflusst wird. Der Umgang mit nicht-normalverteilten Daten beim Vergleich von Messmethoden ist schwierig und nicht-parametrische Analysen sind in der Literatur zumindest in Bezug auf die hier untersuchten Verfahren nicht etabliert. Auch gibt nur ein geringer Teil der genannten Autor:innen in ihren Publikationen Aufschluss über die ihren Ergebnissen zugrundeliegende Datenstruktur. Chen et al. haben sich in ihrer 2021 veröffentlichten Arbeit zur Weiterentwicklung der BA-Methode eingehend mit diesem Problem beschäftigt und einen nicht-parametrischen Ansatz mittels quantiler Regression zur Bestimmung der LoA vorgeschlagen [123]. Hierdurch gelang es ihnen, die 95 % LoA etwas genauer zu bestimmen als mittels konventioneller BA-Analyse. Es wäre auf dieser Basis anzunehmen, dass die in dieser Arbeit errechneten LoA tatsächlich etwas enger sind als hier dargestellt. Der Effekt bewegt sich allerdings im Bereich von 1 – 2 % der Differenzen, sodass es sehr unwahrscheinlich erscheint, dass diese Analyse eine klinisch relevante Änderung der Ergebnisse nach sich gezogen hätte. Zudem erfolgte die initiale Fallzahlkalkulation für eine Auswertung nach Bland und Altman. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit und Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Datenlage bietet die BA-Analyse deutliche Vorteile, sodass unter Einbeziehung aller Aspekte die primär geplante Methodik aufrechterhalten wurde.

Auch die relativ große Zahl an Ausreißern dürfte einen Einfluss auf den mean bias und die LoA haben. Der Effekt lässt sich durch Betrachtung der männlichen Subgruppe abschätzen, welche die zwei Patientinnen nicht enthält, die den größten Anteil an Ausreißerwerten beigetragen haben. Hier zeigt sich mit $-0,49\text{ °C}$ (ZHF) bzw. $-0,67\text{ °C}$ (DS) ein niedrigerer mean bias und zudem etwas engere 95%-LoA. Allerdings liegen diese Ergebnisse weiterhin außerhalb des klinisch akzeptablen Bereiches, sodass sich die Kernaussage durch einen Ausschluss der Ausreißer wohl nicht verändern würde. Darüber hinaus hätte dies auch eine unzulässige, positive Verzerrung der Ergebnisse zur Folge, da für die Anwender:innen der Sensoren nicht ersichtlich ist, bei welchen Patient:innen mit hohen Messabweichungen zum Referenzverfahren bzw. zur Körperkerntemperatur zu rechnen ist. Die Ergebnisse bilden daher unter Einschluss der Ausreißerwerte eher die klinische Realität ab, in

der die Sensoren zum Einsatz kommen. Gleichwohl ließe sich dieser Effekt durch einen größeren Stichprobenumfang im Sinne einer höheren Patient:innenanzahl möglicherweise verringern, sofern es sich hierbei tatsächlich um eine zufällige Häufung von Ausreißerwerten und nicht einen regelhaft auftretenden Messfehler handelt. Hinsichtlich der Anzahl ausgewerteter Patient:innen befindet sich diese Arbeit aber grundsätzlich im Mittelfeld der in Tabelle 10 aufgeführten, ähnlich invasiven Studien.

Leider ließen sich durch die hier erhobenen Daten auch keine klaren Gründe für die hohen interindividuellen Unterschiede der Übereinstimmung feststellen. Zwar weichen die Ergebnisse für Hypo- und Hyperthermie zum Teil deutlich von denen des Gesamtkollektivs ab, es ließen sich aber keine patient:innenspezifischen, negativen Einflussfaktoren eruieren. Limitierend ist der Umstand einzubeziehen, dass die Fallzahlkalkulation nicht für die Subgruppenanalysen durchgeführt wurde, diese also als unterpowerd gelten müssen.

Im Unterschied zu vielen der in Tabelle 10 und Tabelle 11 zusammengefassten Studien wurde in dieser Arbeit keine zusätzliche Equilibrierungszeit vor Beginn der Messung gewährt. Gomez-Romero gibt diesbezüglich ein Intervall von 5 Minuten, Verheyden und Eshragi mindestens 10 Minuten nach Inbetriebnahme des jeweiligen Sensors an, bevor erste Wertepaare erfasst wurden. Bei einer Mehrheit der Autor:innen wird dieser Zeitraum nicht genauer erfasst, jedoch wurde bei den im operativen Setting durchgeführten Studien der nicht-invasive Sensor regelmäßig vor Beginn der Einleitung angeschlossen. Die Messung beginnt allerdings erst nach Etablierung des invasiven Monitorings oder mit Beginn der Operation. In diesen Fällen muss man von einem im Vergleich sehr langem Equilibrierungszeitraum ausgehen. Angesichts des an Messzeitpunkt 1 und 2 deutlich erhöhten mean bias beider Sensoren, ist es durchaus wahrscheinlich, dass dieses Vorgehen einen Einfluss auf das Gesamtergebnis hat. Die Einbeziehung der ersten Messwerte erlaubt allerdings die Abschätzung, ob die Sensoren auch für kurze Interventionen und Operationen sinnvoll eingesetzt werden können. In der Tat scheint es sicherer zu sein, für den Einsatz in der klinischen Praxis eine längere Equilibrierungszeit als die technisch vorgegebene zu veranschlagen.

Insgesamt erklärt die Summe der dargestellten Einflussfaktoren möglicherweise die schlechtere Übereinstimmung der hier erhobenen nicht-invasiven Messverfahren mit der Körperkerntemperatur. Jedoch würde auch ein Ausschluss aller Ausreißerwerte oder selbst ganzer Patienten in Kombination mit einer verlängerten Equilibrierungszeit nicht dazu führen, die zuvor definierten Zielkriterien von 95 % der Differenzen innerhalb von $\pm 0,5$ °C zu erreichen. Die Ursachen für die individuell zum Teil hohen Abweichungen ließen sich aus den vorliegenden Daten und Analysen nicht ableiten.

Für die klinische Anwendbarkeit der nicht-invasiven Sensoren wäre es wünschenswert in weiteren Untersuchungen die individuellen Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit beider Sensoren einzugrenzen. Dabei könnte ein möglichst großes Patient:innenkollektiv helfen, Ausreißereffekte zu minimieren. Gleichzeitig sollten Parameter wie z.B. Schweißmenge und Vasopressortherapie möglichst genau erfasst werden. Eine mindestens mehrstündige Messdauer wäre im Hinblick auf das Auftreten einer langsamen Impedanzerhöhung im zeitlichen Verlauf sinnvoll. Da Studien mit einem so invasiven Referenzverfahren wie der Blutstrommessung gewissen Limitationen hinsichtlich der Patient:innenzahlen und der Auswahl von operativen oder intensivmedizinischen Grundleiden unterliegen, erscheint ein Ausweichen auf andere valide Standardverfahren der Temperaturmessung angemessen, um oben genannte Ziele zu erreichen.

5 Zusammenfassung

Primäre Fragestellung dieser Arbeit war, ob die zwei nicht-invasiven Thermosensoren Tcore™ (Doppelsensor) und Bair Hugger™ (Zero-Heat-Flux-Sensor) eine für den klinischen Einsatz ausreichende Übereinstimmung mit dem als Goldstandard der Temperaturmessung angenommenen pulmonalarteriellen Katheter in einem intensivmedizinischen Setting zeigen. Dafür wurden erstmals beide Sensoren gleichzeitig im Rahmen der klinischen Routine auf einer herzchirurgischen Intensivstation untersucht. Im Gegensatz zu den bereits zahlreich vorliegenden intraoperativen Studien, waren die eingeschlossenen Patient:innen daher während der Datenerhebung überwiegend wach. Dies erscheint vorteilhaft hinsichtlich der Anwendbarkeit der Ergebnisse auf andere, weniger gut untersuchte Patient:innengruppen, z.B. solche unter Regionalanästhesie. Zudem wurde ein breiter Temperaturbereich inklusive Hypo- und Hyperthermie abgedeckt.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die sich in den bisherigen Publikationen mehrheitlich abzeichnende Unterschätzungstendenz, sowohl des Doppelsensors als auch des Zero-Heat-Flux-Sensors. Der Anteil negativer Differenzen zur Referenzmethode war dabei deutlich stärker ausgeprägt als auf Grundlage der bereits vorliegenden Daten zu erwarten gewesen wäre. In der Bland-Altman Analyse lagen sowohl der Mittelwert der Differenzen (mean bias) als auch die 95 % Limits-of-agreement klar außerhalb des als akzeptabel einzuschätzenden Bereichs. Dabei wirkt sich die hohe Anzahl an Ausreißern negativ auf das Gesamtergebnis aus, verändert dieses aber wohl nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Im hypo- und hyperthermen Temperaturbereich scheinen die Abweichungen noch zuzunehmen, die Aussagekraft ist durch die geringere Anzahl an assoziierten Messpaaren aber begrenzt. In Bezug auf die Genauigkeit der Messung zeigten sich große interindividuelle Unterschiede. Klare patient:innenspezifische Einflussfaktoren, die dieses Phänomen begründen, können auf Grundlage der hier erhobenen Daten nicht benannt werden.

Im direkten Vergleich der Sensoren untereinander zeigen die Ergebnisse hinsichtlich der Übereinstimmung mit der pulmonalarteriellen Temperatur einen Vorteil des Zero-Heat-Flux-Sensors gegenüber dem Doppelsensor. Der mean bias ist signifikant kleiner und die 95 % Limits-of-agreement enger. Zu beachten ist jedoch, dass die Differenzen des Zero-Heat-Flux-Sensors im zeitlichen Verlauf ab ca. 2 Stunden langsam zunehmen, was für den Doppelsensor zumindest über den gegebenen Messzeitraum nicht der Fall ist.

Zusammengefasst zeigen beide Sensoren in dem hier untersuchten intensivmedizinischen Setting keine hinreichende Genauigkeit um sie generell als adäquaten Ersatz zu etablierten Messmethoden empfehlen zu können. Angesichts der schlechten Sensitivität für Hyperthermie und Fieber sowie

des in diesem Temperaturbereich höheren mean bias erscheint insbesondere der Einsatz auf der Intensivstation fragwürdig. Diese Einschätzung deckt sich auch mit der bisher einzigen Metaanalyse von Conway et al., die den ZHF nur für Situationen empfehlen, in denen Fehlmessungen von bis zu einem Grad Celsius akzeptabel erscheinen.

Für eine abschließende Beurteilung des Stellenwerts der neuen nicht-invasiven Sensoren erscheint die Datenlage auch nach Abschluss dieser Arbeit nicht ausreichend. Gerade in Hinblick auf den Doppelsensor sollten noch weitere Untersuchungen an spezifischen Patient:innengruppen sowie belastbare Metaanalysen durchgeführt werden.

Trotz allem könnten die nicht-invasiven Sensoren unter bestimmten Umständen einen wichtigen Beitrag zur Vermeidung akzidenteller Hypothermie und der damit assoziierten Komplikationen leisten. Die in dieser Studie ermittelte hohe Sensitivität und ausreichende Spezifität für Hypothermie decken sich mit den Daten anderer Autor:innen und deuten darauf hin, dass beide Sensoren eine vertretbare Lösung für das intraoperative Monitoring von Patient:innen darstellen könnten, für die kein anderes (invasives) Messverfahren geeignet ist. Unter Beachtung der Unterschätzungstendenz und einer vermutlich etwas verlängerten Equilibrierungszeit könnte so eine relevante Überwachungslücke bei kürzeren Eingriffen und Operationen in Regional- bzw. Spinalanästhesie geschlossen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Sessler DI (1997): *Mild perioperative hypothermia*. N Engl J Med 336: 1730-1737
2. Kurz A, Sessler DI, Schroeder M, Kurz M (1993): *Thermoregulatory response thresholds during spinal anesthesia*. Anesth Analg 77: 721-726
3. Ruetzler K, Kurz A (2018): *Consequences of perioperative hypothermia*. Handbook of Clinical Neurology 157: 687-697
4. Forstot RM (1995): *The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia*. J Clin Anesth 7: 657-674
5. Horn EP, Bein B, Bohm R, Steinfath M, Sahili N, Hocker J (2012): *The effect of short time periods of pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia*. Anaesthesia 67: 612-617
6. Torossian A, TEMMP Study Group (2007): *Survey on intraoperative temperature management in Europe*. Eur J Anaesthesiol 24: 668-675
7. DGA (2019): *S3 Leitlinie Vermeidung von perioperativer Hypothermie*.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-018.html> (Tag des Zugriffs: 18.06.2021)
8. Coburn M, Rossaint R (2016): *Qualitätsindikatoren Anästhesiologie 2015*. Anästhesi Intensivmed 57: 219-230
9. Brandt S, Muehlsteff J, Imhoff M (2013): *Herausforderung Thermomanagement*. In: Positionspapier Akzidentelle Hypothermie: 12-13. DGBMT im VDE: Frankfurt am Main.
10. Bräuer A (2017): *Measurement of core temperature*. In: Bräuer A (Hrsg.): Perioperative Temperature Management: 115-127. Cambridge University Press: Cambridge.
11. Kurz A (2008): *Physiology of thermoregulation*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 22: 627-644
12. Wartzek T, Muehlsteff J, Imhoff M (2011): *Temperature measurement*. Biomed Tech (Berl) 56: 241-257
13. Gekle M, Singer D (2019): *Wärmehaushalt und Temperaturregulation*. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.): Physiologie, 9 Aufl.: 570-587. Thieme: Stuttgart.
14. 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
15. Blatteis CM (2012): *Age-dependent changes in temperature regulation - a mini review*. Gerontology 58: 289-295
16. Tayefeh F, Plattner O, Sessler DI, Ikeda T, Marder D (1998): *Circadian changes in the sweating-to-vasoconstriction interthreshold range*. Pflugers Arch 435: 402-406

17. Sessler DI (2008): *Temperature monitoring and perioperative thermoregulation*. Anesthesiology 109: 318-338
18. Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, Goldstein DS (1999): *Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans*. J Appl Physiol (1985) 86: 1588-1593
19. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C (1995): *Heat flow and distribution during induction of general anesthesia*. Anesthesiology 82: 662-673
20. Brauer A, Perl T, Quintel M (2006): *Perioperatives Wärmemanagement*. Anaesthesist 55: 1321-1339
21. Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson MD, Bjorksten AR (1995): *Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds*. Anesthesiology 83: 293-299
22. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C (1995): *Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds*. Anesthesiology 82: 1169-1180
23. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C (1997): *Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds*. Anesthesiology 87: 835-841
24. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, Ikeda T (1996): *Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds*. Anesthesiology 85: 240-245
25. Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M (1995): *Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds*. Anesthesiology 83: 1205-1211
26. Alfonsi P, Sessler DI, Du Manoir B, Levron JC, Le Moing JP, Chauvin M (1998): *The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients*. Anesthesiology 89: 43-48
27. Kurz A, Sessler DI, Annadata R, Dechert M, Christensen R, Bjorksten AR (1995): *Midazolam minimally impairs thermoregulatory control*. Anesth Analg 81: 393-398
28. Leslie K, Sessler DI (1996): *Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height*. Anesthesiology 84: 1327-1331
29. Sessler DI, Ponte J (1990): *Shivering during epidural anesthesia*. Anesthesiology 72: 816-821
30. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R (1996): *Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group*. N Engl J Med 334: 1209-1215

31. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ (2001): *Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial*. Lancet 358: 876-880
32. Reed RL, 2nd, Johnson TD, Hudson JD, Fischer RP (1992): *The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies*. J Trauma 33: 465-470
33. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR (1994): *Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro*. Thromb Haemost 71: 633-640
34. 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
35. 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
36. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A (1995): *Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium*. Anesth Analg 80: 1007-1014
37. Eberhart LHJ, Döderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, Wulf H, Morin AM (2005): *Independent risk factors for postoperative shivering*. Anesth Analg 101: 1849-1857
38. Just B, Delva E, Camus Y, Lienhart A (1992): *Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss*. Anesthesiology 76: 60-64
39. Park SM, Mangat HS, Berger K, Rosengart AJ (2012): *Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials*. Crit Care Med 40: 3070-3082
40. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, Raff H, Beattie C (1995): *The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial*. Anesthesiology 82: 83-93
41. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Bekar A, Lenhardt R, Huemer G, Lackner F (1995): *Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia*. J Clin Anesth 7: 359-366
42. Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lackner F (1997): *Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery*. Anesthesiology 87: 1318-1323
43. Eilers H, Bickler PE (1996): *Hypothermia and isoflurane similarly inhibit glutamate release evoked by chemical anoxia in rat cortical brain slices*. Anesthesiology 85: 600-607

44. Scheller MS, Branson PJ, Cornacchia LG, Alksne JF (1992): *A comparison of the effects on neuronal Golgi morphology, assessed with electron microscopy, of cardiopulmonary bypass, low-flow bypass, and circulatory arrest during profound hypothermia.* J Thorac Cardiovasc Surg 104: 1396-1404
45. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, Rylander C, Wise MP, Oddo M, Cariou A, Bělohávek J, Hovdenes J, Saxena M, Kirkegaard H, Young PJ, Pelosi P, Storm C, Taccone FS, Joannidis M, Callaway C, Eastwood GM, Morgan MPG, Nordberg P, Erlinge D, Nichol AD, Chew MS, Hollenberg J, Thomas M, Bewley J, Sweet K, Grejs AM, Christensen S, Haenggi M, Levis A, Lundin A, Düring J, Schmidbauer S, Keeble TR, Karamasis GV, Schrag C, Faessler E, Smid O, Otáhal M, Maggiorini M, Wendel Garcia PD, Jaubert P, Cole JM, Solar M, Borgquist O, Leithner C, Abed-Maillard S, Navarra L, Annborn M, Undén J, Brunetti I, Awad A, McGuigan P, Bjørkholt Olsen R, Cassina T, Vignon P, Langeland H, Lange T, Friberg H, Nielsen N (2021): *Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest.* N Engl J Med 384: 2283-2294
46. Mercer J (2001): *Glossary of terms for thermal physiology, Third edition.* Jpn J Physiol 51: 245-280
47. Burton AC (1935): *Human Calorimetry: II. The Average Temperature of the Tissues of the Body: Three Figures.* J Nutr 9: 261-280
48. Colin J, Timbal J, Houdas Y, Boutelier C, Guieu JD (1971): *Computation of mean body temperature from rectal and skin temperatures.* J Appl Physiol 31: 484-489
49. Lenhardt R, Sessler DI (2006): *Estimation of mean body temperature from mean skin and core temperature.* Anesthesiology 105: 1117-1121
50. Ramanathan NL (1964): *A new weighting system for mean surface temperature of the human body.* J Appl Physiol 19: 531-533
51. NICE (2016): *Hypothermia: prevention and management in adults having surgery - Clinical guideline [CG65].* <https://www.nice.org.uk/guidance/cg65> (Tag des Zugriffs: 12.10.2021)
52. Kaufman RD (1987): *Relationship between Esophageal Temperature Gradient and Heart and Lung Sounds Heard by Esophageal Stethoscope.* Anesth Analg 66: 1046-1048
53. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Benbabaali M, Lebris C, Zeitoun N, Mari C, Saissi G, Ripart J, Eledjam JJ (2003): *Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method.* Intensive Care Med 29: 414-418
54. Robinson J, Charlton J, Seal R, Spady D, Joffres MR (1998): *Oesophageal, rectal, axillary, tympanic and pulmonary artery temperatures during cardiac surgery.* Can J Anaesth 45: 317-323

55. Bräuer A, Russo M, Nickel EA, Bauer M, Russo S (2015): *Perioperative thermal management in Germany - Results of an online survey*. *Anästh Intensivmed* 56: 287-297
56. Lee J, Lim H, Son KG, Ko S (2014): *Optimal nasopharyngeal temperature probe placement*. *Anesth Analg* 119: 875-879
57. Maxton FJ, Justin L, Gillies D (2004): *Estimating core temperature in infants and children after cardiac surgery: a comparison of six methods*. *J Adv Nurs* 45: 214-222
58. Knapik P, Rychlik W, Duda D, Gołyszny R, Borowik D, Cieśła D (2012): *Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest*. *Resuscitation* 83: 208-212
59. Erickson RS, Kirklin SK (1993): *Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement*. *Crit Care Med* 21: 1528-1534
60. Erickson RS, Meyer LT (1994): *Accuracy of infrared ear thermometry and other temperature methods in adults*. *Am J Crit Care* 3: 40-54
61. Nierman DM (1991): *Core temperature measurement in the intensive care unit*. *Crit Care Med* 19: 818-823
62. Brauer A, Martin JD, Schuhmann MU, Braun U, Weyland W (2000): *Accuracy of intraoperative urinary bladder temperature monitoring during intra-abdominal operations*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35: 435-439
63. Romano MJ, Fortenberry JD, Autrey E, Harris S, Heyroth T, Parmeter P, Stein F (1993): *Infrared tympanic thermometry in the pediatric intensive care unit*. *Crit Care Med* 21: 1181-1185
64. Milewski A, Ferguson KL, Terndrup TE (1991): *Comparison of pulmonary artery, rectal, and tympanic membrane temperatures in adult intensive care unit patients*. *Clin Pediatr (Phila)* 30: 13-16; discussion 34-15
65. Yamakage M, Kawana S, Watanabe H, Namiki A (1993): *The utility of tracheal temperature monitoring*. *Anesth Analg* 76: 795-799
66. Höcker J, Bein B, Böhm R, Steinfath M, Scholz J, Horn EP (2012): *Correlation, accuracy, precision and practicability of perioperative measurement of sublingual temperature in comparison with tympanic membrane temperature in awake and anaesthetised patients*. *Eur J Anaesthesiol* 29: 70-74
67. Hooper VD, Andrews JO (2006): *Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science*. *Biol Res Nurs* 8: 24-34
68. Barnason S, Williams J, Proehl J, Brim C, Crowley M, Leviner S, Lindauer C, Naccarato M, Storer A (2012): *Emergency nursing resource: non-invasive temperature measurement in the emergency department*. *J Emerg Nurs* 38: 523-530

69. Wallace CT, Marks WE, Jr., Adkins WY, Mahaffey JE (1974): *Perforation of the tympanic membrane, a complication of tympanic thermometry during anesthesia*. Anesthesiology 41: 290-291
70. Torossian A (2008): *Intraoperative temperature management*. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 43: 397-399
71. Brinnel H, Cabanac M (1989): *Tympanic temperature is a core temperature in humans*. J Therm Biol 14: 47-53
72. Ogren JM (1990): *The inaccuracy of axillary temperatures measured with an electronic thermometer*. Am J Dis Child 144: 109-111
73. Lodha R, Mukerji N, Sinha N, Pandey RM, Jain Y (2000): *Is axillary temperature an appropriate surrogate for core temperature?* Indian J Pediatr 67: 571-574
74. Geijer H, Udumyan R, Lohse G, Nilsagård Y (2016): *Temperature measurements with a temporal scanner: systematic review and meta-analysis*. BMJ Open 6: e009509
75. Ragaller M, Vicent O (2015): *Katheter in der Intensivmedizin*. In: Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S (Hrsg.): Die Intensivmedizin, 12 Aufl.: 397-422. Springer: Berlin, Heidelberg.
76. Roewer N, Thiel H (2017): *Gefäßzugänge*. In: Roewer N, Thiel H (Hrsg.): Taschenatlas Anästhesie, 6 Aufl.: 158-167. Thieme: Stuttgart.
77. Schwann NM, Hillel Z, Hoeft A, Barash P, Möhnle P, Miao Y, Mangano DT (2011): *Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery*. Anesth Analg 113: 994-1002
78. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM (2005): *Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials*. JAMA 294: 1664-1670
79. Fox RH, Solman AJ, Isaacs R, Fry AJ, MacDonald IC (1973): *A new method for monitoring deep body temperature from the skin surface*. Clin Sci 44: 81-86
80. Fox RH, Solman AJ (1971): *A new technique for monitoring the deep body temperature in man from the intact skin surface*. J Physiol 212: 8-10
81. Conway A, Bittner M, Phan D, Chang K, Kamboj N, Tipton E, Parotto M (2021): *Accuracy and precision of zero-heat-flux temperature measurements with the 3M™ Bair Hugger™ Temperature Monitoring System: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Monit Comput 35: 39-49
82. *Bair Hugger Temperature Monitoring System Produktbroschüre*.
<https://multimedia.3m.com/mws/media/1282932O/3m-bair-hugger-temperature-monitoring-system-brochure.pdf> (Tag des Zugriffs: 22.10.2021)

83. Eshraghi Y, Nasr V, Parra-Sanchez I, Van Duren A, Botham M, Santoscoy T, Sessler DI (2014): *An evaluation of a zero-heat-flux cutaneous thermometer in cardiac surgical patients.* Anesth Analg 119: 543-549
84. Kimberger O, Saager L, Egan C, Sanchez IP, Dizili S, Koch J, Kurz A (2013): *The accuracy of a disposable noninvasive core thermometer.* Can J Anaesth 60: 1190-1196
85. Kimberger O, Thell R, Schuh M, Koch J, Sessler DI, Kurz A (2009): *Accuracy and precision of a novel non-invasive core thermometer.* Br J Anaesth 103: 226-231
86. Gunga HC, Werner A, Stahn A, Steinach M, Schlabs T, Koralewski E, Kunz D, Belavý DL, Felsenberg D, Sattler F, Koch J (2009): *The Double Sensor - A non-invasive device to continuously monitor core temperature in humans on earth and in space.* Respir Physiol Neurobiol 169 Suppl 1: S63-68
87. Soehle M, Dehne H, Hoeft A, Zenker S (2020): *Accuracy of the non-invasive Tcore™ temperature monitoring system to measure body core temperature in abdominal surgery.* J Clin Monit Comput 34: 1361-1367
88. Gomez-Romero, Francisco Javier, Fernández-Prada M, Fernández-Suárez FE, Gutiérrez-González C, Estrada-Martínez M, Cachero-Martínez D, Suárez-Fernández S, García-González N, Picatto-Hernández MD, Martínez-Ortega C, Navarro-Gracia JF (2019): *Intra-operative temperature monitoring with two non-invasive devices (3M Spoton® and Dräger Tcore®) in comparison with the Swan-Ganz catheter.* Cirugía Cardiovascular 26: 191–196
89. *Tcore™ Temperaturmonitoring-System Produktbroschüre.*
<https://www.draeger.com/Products/Content/tcore-br-9069838-de.pdf> (Tag des Zugriffs: 01.11.2021)
90. Kimberger O (2014): *The significance of core temperature – Pathophysiology and measurement methods.* <https://www.draeger.com/Products/Content/tcore-bk-9068132-en.pdf> (Tag des Zugriffs: 01.01.2022)
91. Association WM (2013): *World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.* JAMA 310: 2191-2194
92. *Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates (Datenschutz-Grundverordnung).*
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02016R0679-20160504&from=DE> (Tag des Zugriffs: 23.11.2021)
93. Dallal GE, Wilkinson L (1986): *An Analytic Approximation to the Distribution of Lilliefors's Test Statistic for Normality.* The American Statistician 40: 294-296
94. Tukey JW (1977): *Exploratory data analysis.* Vol. 2. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley.

95. Altman DG, Bland JM (1983): *Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies*. Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician) 32: 307-317
96. Bland JM, Altman DG (1986): *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet 327: 307-310
97. Krouwer JS (2008): *Why Bland-Altman plots should use X, not (Y+X)/2 when X is a reference method*. Stat Med 27: 778-780
98. Bland JM, Altman DG (1999): *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res 8: 135-160
99. Hilgers R-D, Heussen N, Stanzel S (2018): *Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin*. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer Reference Medizin. Springer: Berlin, Heidelberg.
100. Lin LI (1989): *A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility*. Biometrics 45: 255-268
101. Sessler DI, Mascha EJ (2016): *Zero-heat flux thermometry*. Eur J Anaesthesiol 33: 140-141
102. McBride GB (2005): *A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's Concordance Correlation Coefficient*. NIWA Client Report HAM2005-062
103. Altman DG, Bland JM (1994): *Statistics Notes: Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots*. BMJ 309: 188
104. Youden WJ (1950): *Index for rating diagnostic tests*. Cancer 3: 32-35
105. Schulz KF, Altman DG, Moher D (2010): *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. BMJ 340: c332
106. Tsadok I, Scheinowitz M, Shpitzer SA, Ketko I, Epstein Y, Yanovich R (2021): *Assessing rectal temperature with a novel non-invasive sensor*. J Therm Biol 95: 102788
107. Bräuer A, Fazliu A, Perl T, Heise D, Meissner K, Brandes IF (2020): *Accuracy of zero-heat-flux thermometry and bladder temperature measurement in critically ill patients*. Sci Rep 10: 21746
108. Dahyot-Fizelier C, Lamarche S, Kerforne T, Benard T, Giraud B, Bellier R, Carise E, Frasca D, Mimoz O (2017): *Accuracy of Zero-Heat-Flux Cutaneous Temperature in Intensive Care Adults*. Crit Care Med 45: e715-e717
109. Verheyden C, Neyrinck A, Laenen A, Rex S, Van Gerven E (2021): *Clinical evaluation of a cutaneous zero-heat-flux thermometer during cardiac surgery*. J Clin Monit Comput
110. Boisson M, Alaux A, Kerforne T, Mimoz O, Debaene B, Dahyot-Fizelier C, Frasca D (2018): *Intra-operative cutaneous temperature monitoring with zero-heat-flux technique (3M*

- SpotOn*) in comparison with oesophageal and arterial temperature: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 35: 825-830
111. Makinen MT, Pesonen A, Jousela I, Paivarinta J, Poikajarvi S, Alback A, Salminen US, Pesonen E (2016): *Novel Zero-Heat-Flux Deep Body Temperature Measurement in Lower Extremity Vascular and Cardiac Surgery*. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 30: 973-978
 112. Sastre JA, Pascual MJ, López T (2019): *Evaluation of the novel non-invasive zero-heat-flux Tcore™ thermometer in cardiac surgical patients*. *J Clin Monit Comput* 33: 165-172
 113. Munday J, Higgins N, Jones L, Vagenas D, Van Zundert A, Keogh S (2021): *Zero-Heat-Flux and Esophageal Temperature Monitoring in Orthopedic Surgery: An Observational Study*. *J Multidiscip Healthc* 14: 1819-1827
 114. Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni MA, Kienast C, Gunga H-C, Opatz O (2021): *Measuring Core Body Temperature Using a Non-invasive, Disposable Double-Sensor During Targeted Temperature Management in Post-cardiac Arrest Patients*. *Frontiers in Medicine* 8
 115. West N, Cooke E, Morse D, Merchant RN, Görges M (2020): *Zero-heat-flux core temperature monitoring system: an observational secondary analysis to evaluate agreement with naso-/oropharyngeal probe during anesthesia*. *J Clin Monit Comput* 34: 1121-1129
 116. Nemeth M, Lovric M, Asendorf T, Brauer A, Miller C (2020): *Intraoperative zero-heat-flux thermometry overestimates esophageal temperature by 0.26 degrees C: an observational study in 100 infants and young children*. *J Clin Monit Comput*: 1445-1451
 117. Morettini E, Turchini F, Tofani L, Villa G, Ricci Z, Romagnoli S (2020): *Intraoperative core temperature monitoring: accuracy and precision of zero-heat flux heated controlled servo sensor compared with esophageal temperature during major surgery; the ESOSPOT study*. *J Clin Monit Comput* 34: 1111-1119
 118. Hart D, Rischall M, Durgin K, Donoghue M, Pham T, Wyatt T, Stang J, DeVries P, Driver B (2020): *Non-invasive zero-heat-flux technology compared with traditional core temperature measurements in the emergency department*. *Am J Emerg Med* 38: 2383-2386
 119. Pesonen E, Silvasti-Lundell M, Niemi TT, Kivisaari R, Hernesniemi J, Makinen MT (2019): *The focus of temperature monitoring with zero-heat-flux technology (3M Bair-Hugger): a clinical study with patients undergoing craniotomy*. *J Clin Monit Comput* 33: 917-923
 120. Kollmann Camaiora A, Brogly N, Alsina E, de Celis I, Huercio I, Gilsanz F (2019): *Validation of the Zero-Heat-Flux thermometer (SpotOn®) in major gynecological surgery to monitor intraoperative core temperature: a comparative study with esophageal core temperature*. *Minerva Anesthesiol* 85: 351-357

121. Carvalho H, Najafi N, Poelaert J (2019): *Intra-operative temperature monitoring with cutaneous zero-heat- flux-thermometry in comparison with oesophageal temperature: A prospective study in the paediatric population*. Paediatr Anaesth 29: 865-871
122. Iden T, Horn EP, Bein B, Böhm R, Beese J, Höcker J (2015): *Intraoperative temperature monitoring with zero heat flux technology (3M SpotOn sensor) in comparison with sublingual and nasopharyngeal temperature: An observational study*. Eur J Anaesthesiol 32: 387-391
123. Chen LA, Kao CL (2021): *Parametric and nonparametric improvements in Bland and Altman's assessment of agreement method*. Stat Med 40: 2155-2176

7 Anhang

7.1 Anhangverzeichnis

Anhang 1: CRF	72
Anhang 2: Charakteristika der analysierten Patient:innen	73
Anhang 3: Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung + Lilliefors Signifikanz Korrektur	74
Anhang 4: Ausreißeranalyse Doppelsensor	74
Anhang 5: Ausreißeranalyse Zero-Heat-Flux.....	74
Anhang 6: Temperaturmittelwerte nach Patient:innen	75
Anhang 7: Mittelwert der Differenzen im zeitlichen Verlauf.....	76
Anhang 8: Temperaturverlauf PAK für Pat.-ID 34/44	77

7.2 Anhänge

[illegible]

Anhang 1: CRF

BMI: Body-Mass-Index; ASA: American Society of Anaesthesiologists Klassifikation; SAE: Serious adverse event

ID	Alter [Jahre]	Sex	BMI [kg/m ²]	ASA	Operationsverfahren	Extubiert	Konvektive Wärme
2	70	m	22,4	3	CAB	ja	nein
4	72	m	27,8	3	AKE, Asc.-Ersatz, CAB	nein	nein
5	52	m	26,3	3	David	ja	nein
6	80	m	26,2	3	OPCAB	ja	nein
7	62	m	38	3	OPCAB	ja	nein
8	65	w	30,5	3	MIC-AKE	ja	nein
9	66	m	31,1	3	MIC-AKE	ja	nein
10	66	w	43,4	3	MIC-AKE	nein	nein
11	72	m	31,8	3	AKE + CAB	ja	nein
12	62	m	38,1	3	OPCAB	ja	nein
13	71	m	28,7	3	OPCAB	ja	nein
14	70	m	25,2	3	OPCAB	ja	nein
15	65	m	24,3	3	OPCAB	ja	nein
16	70	m	28,7	3	CAB	ja	nein
17	71	m	29,4	3	OPCAB	ja	nein
18	83	m	29,7	3	OPCAB	ja	nein
19	53	m	24,4	3	MIC-MKR	ja	nein
20	74	w	23,4	3	OPCAB	ja	nein
21	61	m	29,1	3	MIC-MKR	ja	nein
22	58	m	25,6	3	OPCAB	ja	nein
23	81	w	29	3	OPCAB	ja	nein
24	59	m	31,7	3	OPCAB	nein	nein
25	53	m	32,8	3	AKE + CAB	ja	nein
26	73	m	25,1	3	MIC-MKE	nein	nein
27	58	w	37	3	OPCAB	ja	nein
28	73	w	20,7	3	Asc. Ersatz	nein	nein
29	62	w	39,3	3	MIC-AKE	nein	nein
30	83	m	26,3	3	OPCAB	ja	nein
31	58	w	22,3	3	MIC-MKR	ja	nein
32	81	m	23,6	3	OPCAB	ja	ja
33	65	m	26,3	3	OPCAB	nein	nein
34	78	w	22,5	3	OPCAB	ja	ja
35	79	w	25,2	3	AKE + CAB	ja	nein
37	56	m	30,1	3	OPCAB	ja	nein
39	76	m	26,3	3	AKE + CAB	nein	nein
40	63	w	23,6	3	OPCAB	nein	nein
42	74	w	27,1	3	Ozaki-OP, Asc. Ersatz	ja	ja
43	68	w	25,1	3	AKE + CAB	ja	nein
44	74	w	45	3	MKR	nein	nein
46	73	m	26,6	3	OPCAB	ja	nein

Anhang 2: Charakteristika der analysierten Patient:innen

ID: Patient:innen-ID; BMI: Body-Mass-Index; ASA: American Society of Anaesthesiologists Klassifikation;
SD: Standardabweichung; OPCAB: Off-pump coronary artery bypass; CAB: Coronary artery bypass,
MKR: Mitralklappenreperatur; MIC-MKR: Minimalinvasive Mitralklappenreperatur; AKE: Aortenklappenersatz;
MIC-AKE: Minimalinvasiver-Aortenklappenersatz; Asc.: Aorta ascendens Ersatz

	Schiefe-Koeffizient (p-Wert)	Wölbungs-Koeffizient (p-Wert)	D (p-Wert)	Normalverteilung
Doppelsensor ($T_{DS}-T_{PAK}$)	-0,7201 (<0,0001)	0,6492 (<0,0001)	0,0583 (<0,0001)	abgelehnt
Zero-Heat-Flux ($T_{ZHF}-T_{PAK}$)	-2,23367 (<0,0001)	9,1210 (<0,0001)	0,1424 (<0,0001)	abgelehnt

Anhang 3: Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung + Lilliefors Signifikanz Korrektur

D: Prüfgröße, maximale Differenz zur theoretischen Verteilungsfunktion

T_{DS}: Doppelsensor-Temperatur; T_{ZHF}: Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK}: Pulmonalarterielle Temperatur

	Ausreißer (Outside values)	Extreme Ausreißer (Far-out values)
Bereich [°C]	-2,45 bis -3,3	N/A
Anzahl gesamt	32	0
Anzahl nach Pat.-ID		
7	1	0
23	5	0
25	1	0
34	10	0
40	1	0
44	14	0

Anhang 4: Ausreißeranalyse Doppelsensor

	Ausreißer (Outside values)	Extreme Ausreißer (Far-out values)
Bereich [°C]	-1,56 bis -2,36	-2,42 bis -4,56
Anzahl gesamt	60	24
Anzahl nach Pat.-ID		
4	1	0
10	3	0
16	5	0
17	23	1
19	2	0
25	1	0
34	12	13
44	13	10

Anhang 5: Ausreißeranalyse Zero-Heat-Flux

ID	T _{DS} mean [°C]	T _{ZHF} mean [°C]	T _{PAK} mean [°C]	T _{DS} -T _{PAK} mean [°C]	SD	T _{ZHF} -T _{PAK} mean [°C]	SD
2	36,40	36,04	36,29	0,11	0,18	-0,25	0,19
4	36,01	36,58	37,31	-1,29	0,23	-0,73	0,26
5	35,66	35,79	36,01	-0,35	0,12	-0,21	0,14
6	34,56	35,16	35,95	-1,39	0,24	-0,79	0,25
7	37,31	37,76	38,16	-0,86	0,62	-0,40	0,29
8	35,94	36,31	36,48	-0,54	0,11	-0,17	0,15
9	37,03	36,94	38,01	-0,98	0,20	-1,07	0,16
10	36,50	36,13	36,81	-0,30	0,25	-0,67	0,50
11	36,99	36,95	37,41	-0,42	0,42	-0,46	0,16
12	37,55	37,44	37,77	-0,22	0,28	-0,33	0,24
13	37,07	36,92	37,12	-0,05	0,16	-0,20	0,16
14	37,85	38,02	38,26	-0,41	0,25	-0,24	0,20
15	36,88	37,17	37,26	-0,38	0,27	-0,09	0,15
16	37,12	37,44	38,07	-0,95	0,37	-0,63	0,70
17	35,44	34,98	36,62	-1,18	0,22	-1,64	0,24
18	37,02	37,66	37,83	-0,81	0,17	-0,17	0,13
19	37,01	36,56	37,63	-0,61	0,28	-1,06	0,29
20	35,79	36,72	37,35	-1,56	0,26	-0,63	0,23
21	36,07	36,03	36,38	-0,31	0,27	-0,36	0,17
22	35,77	36,08	36,67	-0,90	0,09	-0,59	0,09
23	34,48	35,96	36,60	-2,12	0,32	-0,64	0,20
24	37,19	37,22	37,48	-0,28	0,21	-0,26	0,24
25	36,50	36,77	37,90	-1,40	0,32	-1,12	0,18
26	37,65	37,70	37,55	0,11	0,17	0,15	0,11
27	36,54	37,52	37,59	-1,05	0,12	-0,08	0,12
28	35,92	36,64	36,72	-0,80	0,09	-0,08	0,12
29	37,03	37,19	37,49	-0,45	0,17	-0,29	0,11
30	36,07	36,56	37,09	-1,01	0,30	-0,53	0,35
31	36,74	37,50	37,97	-1,23	0,18	-0,46	0,19
32	36,67	36,77	36,98	-0,30	0,12	-0,21	0,09
33	35,63	36,17	36,71	-1,08	0,15	-0,54	0,20
34	35,02	34,73	36,99	-1,97	0,57	-2,26	1,07
35	35,86	36,37	37,07	-1,21	0,21	-0,71	0,19
37	36,14	36,91	37,05	-0,91	0,14	-0,13	0,14
39	36,31	36,84	37,25	-0,94	0,22	-0,40	0,14
40	37,37	37,96	38,54	-1,18	0,93	-0,58	0,25
42	34,96	35,56	35,67	-0,71	0,12	-0,11	0,14
43	37,23	37,09	37,33	-0,09	0,11	-0,23	0,10
44	34,75	35,21	37,13	-2,39	0,35	-1,92	0,59
46	37,41	37,62	38,00	-0,59	0,20	-0,38	0,18

Anhang 6: Temperaturmittelwerte nach Patient:innen

ID: Patient:innen-ID ; T_{DS}: Doppelsensor-Temperatur; T_{ZHF}: Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK}: Pulmonalarterielle Temperatur; SD: Standardabweichung; T_{DS/ZHF}-T_{PAK} mean: Mittelwert der Differenzen der einzelnen Patient:innen

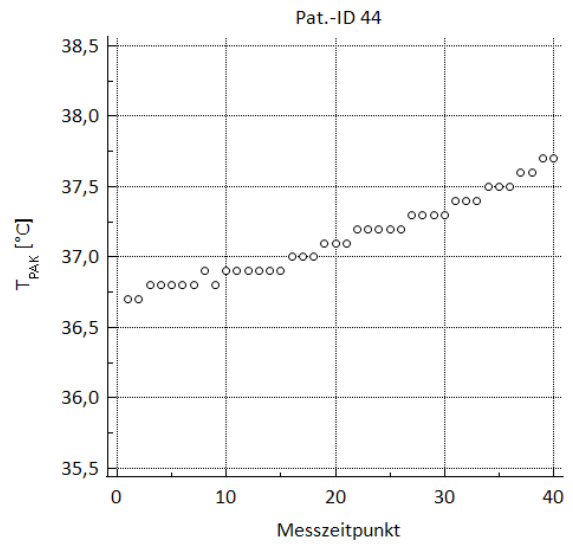
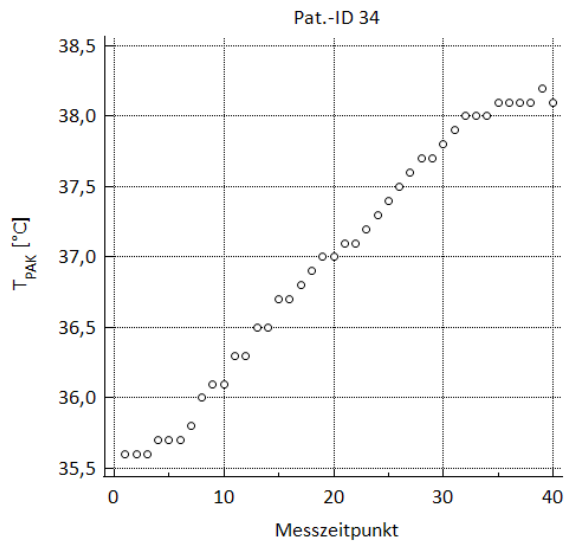
Zeitpunkt	$T_{DS}-T_{PAK}$ [°C]	SD	$T_{ZHF}-T_{PAK}$ [°C]	SD
1	-1,36	0,69	-0,85	0,66
2	-0,98	0,67	-0,61	0,58
3	-0,89	0,63	-0,52	0,51
4	-0,83	0,59	-0,46	0,49
5	-0,85	0,59	-0,48	0,48
6	-0,84	0,58	-0,47	0,47
7	-0,85	0,55	-0,48	0,43
8	-0,85	0,56	-0,47	0,43
9	-0,85	0,54	-0,48	0,42
10	-0,86	0,54	-0,49	0,40
11	-0,88	0,56	-0,51	0,41
12	-0,85	0,57	-0,47	0,42
13	-0,85	0,59	-0,46	0,45
14	-0,88	0,60	-0,46	0,42
15	-0,85	0,61	-0,46	0,44
16	-0,85	0,61	-0,46	0,46
17	-0,82	0,55	-0,46	0,46
18	-0,82	0,55	-0,46	0,45
19	-0,82	0,56	-0,46	0,45
20	-0,80	0,56	-0,47	0,43
21	-0,79	0,59	-0,47	0,41
22	-0,76	0,60	-0,47	0,42
23	-0,82	0,58	-0,49	0,42
24	-0,82	0,59	-0,51	0,43
25	-0,77	0,58	-0,52	0,47
26	-0,78	0,60	-0,52	0,51
27	-0,76	0,65	-0,54	0,57
28	-0,76	0,65	-0,54	0,54
29	-0,79	0,64	-0,57	0,57
30	-0,78	0,66	-0,58	0,62
31	-0,78	0,68	-0,58	0,64
32	-0,77	0,71	-0,61	0,70
33	-0,77	0,71	-0,61	0,71
34	-0,77	0,74	-0,62	0,71
35	-0,77	0,72	-0,64	0,79
36	-0,78	0,74	-0,63	0,78
37	-0,78	0,76	-0,64	0,84
38	-0,65	0,87	-0,13	0,58
39	-0,79	0,77	-0,69	0,86
40	-0,80	0,75	-0,67	0,87

Anhang 7: Mittelwert der Differenzen im zeitlichen Verlauf

Der Abstand zwischen den Messzeitpunkten beträgt jeweils 5 Minuten.

T_{DS} : Doppelsensor-Temperatur; T_{ZHF} : Zero-Heat-Flux-Temperatur; T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur;

SD: Standardabweichung



Anhang 8: Temperaturverlauf PAK für Pat.-ID 34/44

Der Abstand zwischen den Messzeitpunkten beträgt jeweils 5 Minuten.

T_{PAK} : Pulmonalarterielle Temperatur;

8 Danksagungen

Ich danke der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und ihrer Direktorin Frau Prof. Dr. Nau für die fundierte Weiterbildung und die Möglichkeit in unserer Abteilung zu promovieren. Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Sebastian Brandt für die Überlassung des Themas und die gemeinsame Planung des Forschungsvorhabens, seine Expertise auf dem Feld des Temperaturmonitorings sowie seine Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen am Patientenbett. Herzlich bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Patrick Kellner für seine hochengagierte Betreuung, seine stets konstruktive Textarbeit bei der Korrektur dieser Dissertation und seine kollegialen Ratschläge.

Dem gesamten pflegerischen und ärztlichen Team der Intensivstationen A210 und A211 danke ich für ihre kompetente Begleitung und Behandlung der Studienpatient:innen vor, während und nach den Untersuchungen. Für das wachsame Auge bei der Identifizierung von potenziellen Proband:innen und die Unterstützung bei der Rekrutierung möchte ich zudem den Kolleg:innen der Kardioanästhesie meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Schlussendlich bin ich meiner Familie zu großem Dank verpflichtet. Meiner Mutter Insa möchte ich für die gewissenhafte Korrektur dieses Textes und den immer positiven Zuspruch in privaten und beruflichen Dingen danken. Meiner Tochter Jette danke ich dafür, dass sie sich von zu viel Strebsamkeit nach Feierabend nicht beeindrucken lässt und unbeirrt ihr Recht auf eine gemeinsame Partie Memory durchsetzt. Letztendlich war es aber meine Frau Iris, die mir die Arbeit an dieser Dissertation überhaupt erst ermöglichte - trotzdem unser Alltag auch mal anstrengender und die gemeinsame Zeit knapp war. Für deine bedingungslose Unterstützung und Motivation möchte ich dir von ganzem Herzen danken.

9 Lebenslauf

Georg Engelbart
geb. 10.11.1986 in Vorwerk



Ausbildung

08/1992 – 06/2006	Abitur, Max-Brauer-Gesamtschule, Hamburg
11/2006 – 02/2007	Ausbildung zum Rettungssanitäter, ASB-Berufsfachschule, Hamburg
10/2007 – 11/2014	Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck 10/2010: Preis für besonderes studentisches Engagement Auslandsaufenthalte: 08/2011 – 09/2012: Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn 08/2013 – 12/2013: Katutura State Hospital, Windhoek, Namibia

Beruflicher Werdegang

04/2015 – 08/2021	Arzt in Weiterbildung an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
10/2017	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
Seit 08/2021	Facharzt für Anästhesiologie an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

Promotion

Seit 01/2019	Promotion an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
--------------	--

Weitere Qualifikationen

10/2018	AMG-Grundkurs für Prüfer
02/2019	Fachkunde Strahlenschutz: Thoraxdiagnostik auf der Intensivstation
02/2020	Spezialkurs Intensivtransport nach DIVI

Ehrenamtliche Tätigkeiten

10/2010 – 09/2011	Vorsitzender des Allg. Studierendenausschusses, Universität zu Lübeck
07/2012 – 06/2013	Mitglied des Akademischen Senats, Universität zu Lübeck
02/2013 – 08/2013	Studentischer Vertreter im Lenkungsausschuss „Stiftungsuniversität“

Mitgliedschaften

Arbeitsgemeinschaft in Norddeutschland tätiger Notärzte e.V.
Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Bergmedizin und Expeditionsmedizin e.V.
European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
Interplast-Germany e.V.
Marburger Bund e.V.