Aus dem Institut für Physiologie Zentrum für Weltraummedizin der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Messung der Körpertemperatur während kardiochirurgischer Eingriffe in tiefer Hypothermie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

> von Anja Verena Lochner aus München

Datum der Promotion: 23.06.2013

Abstract

Introduction: The cooling of the human body as a protective measure for the brain and other organs has become increasingly established in medicine, especially in the field of cardiac surgery. While corresponding procedures and surgical techniques have become methodologically sound, there is one factor that is still uncertain and speculative: the acquisition of the actual temperature of the human body. In particular, when the physiological heat distribution is disturbed by open body cavities and external temperature regulation. In this situation there is still no clear concept about the temperature behavior of the brain, the ideal measurement point or process of measurement.

In the present study we compared temperature gradients and temperature behavior of four different measurement sites during cardiac surgery, especially during surgery under deep hypothermia with the aim of comparing different sensor locations. Among the sensors used was the so-called Double Sensor which has not yet been used in a comparable setting in cardiosurgery. The question, accordingly, is to determine to which extent the new sensor based on the heat flux principle will be able to detect body temperature in extreme temperature conditions, especially when compared to established sensors or sensor positions.

Methods: Between May and August 2009, 24 patients undergoing surgery of the heart and / or great vessels in the German Heart Institute Berlin (Deutsches Herzzentrum Berlin) were included in the study. Nine of the operations took place with the patient in deep hypothermia, three in mild hypothermia and 12 unter normothermic conditions. Intraoperative thermomonitoring was provided by three (in deep hypothermia four) different sensoring systems: a vesical probe in the urinary bladder, the Double Sensor at the forehead, the measurement of the arterialized blood temperature within the heart-lung machine (HLM) and, in deep hypothermia patients, an esophageal probe. Readings were recorded in continuous intervals throughout the operation period. Data analysis and statistical processing was carried out by SPSS 18.0 statistics, and by SPSS version 19. Bland-Altman-Diagrams and scatter plots were developed and Lin's concordance correlation coefficient was calculated along with a correlation analysis (r).

Results: The intra-operative temperature drop during the phase of deep hypothermia and subsequent re-warming could be reproduced by all methods of measurement. Generally, the measured values of the Double Sensor correlated most strongly with the vesical temperature (r = 0.95) and with the esophageal temperature (r = 0.93). Because the intraoperative phases differed greatly from each other, they were analyzed separately. During the cooling phase the esophageal sensor and the vesical sensor showed the closest correlation (r = 0.94). Considerig the arterial temperature of the HLM as the output temperature, the vesical temperatur correlated most closely with it (r = 0.80), followed by the Double Sensor (r = 0.79) and the esophageal measurement (r = 0.76). During rewarming the values of the esophageal probe correlated best with the arterial temperature (r = 0.94), followed by the Double Sensor (r = 0.89) and vesical temperature (r = 0.85). Intra- and interindividually a very heterogeneous picture with clear path dependencies (hysteretic loops) could be demonstrated.

Discussion: The measured behavior of the individual sensors shows a significant path dependence in terms of hysteretic loops. Therefore, the direction of the temperature curve (cooling vs. warming) has an obvious influence on the measured behavior of the sensors. As already expected from the review of current studies, we were not able to identify one method as being "the most valid". Accordingly, any temperature measurement under extreme conditions should consider both the environmental factors (open body cavities, cooling method, etc.) as well as the individual characteristics of the thermometer, sites of temperature measurement and direction of temperature change (cooling/warming). A purely linear correlation analysis must be questioned. As for the Double Sensor, we could show that it records similar dynamics as vesical and esophageal sensors in hypothermic conditions. Further studies will be important for further increasing the understanding of the Double Sensor.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Kühlung des menschlichen Körpers als protektive Maßnahme für Gehirn und andere Organe hat sich in der Medizin, insbesondere der Kardiochirurgie, in den letzten Jahrzehnten zunehmend etabliert. Die hierzu nötigen Verfahren und Operationstechniken wurden immer ausgereifter und sicherer. Einen wichtigen Punkt stellt hierbei die intraoperative Messung der Körpertemperatur dar. Insbesondere dann, wenn durch die Eröffnung des Brustkorbs und eine externe Regulierung der Bluttemperatur die physiologische Wärmeverteilung gestört ist. In dieser Situation kann weder über die aktuelle Temperatur des Gehirns, noch über einen idealen extrakraniellen Messort eine eindeutige Aussage getroffen werden. In der vorliegenden Dissertation wurden die Temperaturverläufe vier verschiedener Messorte während kardiochirurgischer Eingriffe in Hypo- und Normothermie verglichen. Ziel war der Vergleich verschiedener Sensorlokalisationen bei sich ändernden und stationären Temperaturverhältnissen. Erstmals in der Kardiochirurgie zum Einsatz kam ein neuartiger kranialer Sensor (DoppelSensor), welcher die Kerntemperatur durch Bestimmung des Wärmeflusses erfasst. Es sollte somit zudem geklärt werden, inwieweit es durch diese neue nicht invasive Technologie möglich wäre, die Kerntemperatur des Patienten im Vergleich zu den anderen Sensoren bzw. Lokalisationen zu ermitteln.

Methoden: Zwischen Mai und August 2009 konnten 24 Patienten eingeschlossen werden, welche sich im Deutschen Herzzentrum Berlin Operationen des Herzens und/oder der großen Gefäße unterzogen. Neun dieser Patienten wurden in tiefer Hypothermie operiert, drei in milder Hypothermie und zwölf unter normothermen Konditionen. Die intraoperative Temperatur wurde durch vier Messsysteme ermittelt: einen Sensor in der Harnblase, dem DoppelSensor in kranialer Position, der Messung der arterialisierten Bluttemperatur innerhalb der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und (nur bei den in tiefer Hypothermie operierten Patienten) über eine Ösophagealsonde. Die Messwerte der Sensorik wurden kontinuierlich synchron aufgezeichnet. Die Auswertung und statistische Bearbeitung erfolgte durch PASW statistics 18.0, sowie durch SPSS Version 19. Es wurden Bland-Altman-Diagramme und Streudiagramme erstellt und es erfolgte die Korrelationsanalyse nach Pearson, sowie mittels des Konkordanzkorrelationskoeffizienten nach Lin.

Ergebnisse: Der intraoperative Temperaturabfall während der Phase der tiefen Hypothermie und der folgenden Wiederanstieg konnten von allen Messverfahren wiedergegeben werden. Die Messwerte des DoppelSensors korrelierten am deutlichsten mit der Vesikaltemperatur (r=0,95, p<0,05) sowie mit der Ösophagealtemperatur (r=0,93). Da sich die intraoperativen Phasen stark voneinander unterschieden, wurden diese einzeln analysiert. In der Kühlungsphase zeigten Ösophagealsensor und Vesikalsensor die engste Korrelation (r=0,94). Betrachtet man die arterielle Temperatur der HLM als Ausgangstemperatur, so korrelierte die Vesikaltemperatur am engsten mit dieser (r=0,80), gefolgt von DoppelSensor (r=0,79) und Ösophagealmessung (r=0,76). Bei der Wiedererwärmung korrelierten die Werte der Ösophagealsonde mit r=0,94 am meisten mit der arteriellen Temperatur, gefolgt von Doppel-Sensor (r=0,89) und Vesikalsensor (r=0,85). Intra- sowie interindividuell zeigte sich ein sehr heterogenes Bild mit deutlicher Pfadabhängigkeit (Hystereseschleifen).

Diskussion: Das Verhältnis der Messungen der einzelnen Sensoren zeigt eine deutliche Pfadabhängigkeit. Die Richtung, in der sich die Temperatur verändert (Kühlung/Wärmung), hat demnach einen deutlichen Einfluss auf das Verhältnis der Temperaturen in verschiedenen Messpositionen. Wie bereits anhand der Studienlage zu erwarten war, kann keine einzelne Messmethode als Standard definiert werden. Es sollten bei jeder Temperaturmessung unter Extrembedingungen sowohl die Umgebungsfaktoren (offene Körperhöhlen, Kühlverfahren etc.) als auch die individuellen Eigenschaften der Thermometer bzw. Messorte sowie die Richtung des Temperaturverlaufs(Kühlung/Wärmung) in die Berechnung der Körpertemperatur mit einbezogen werden. Eine rein lineare Korrelationsanalyse wird dementsprechend, speziell bei stark dynamischen Temperaturverläufen, in Frage gestellt. Der DoppelSensor mit Wärmeflusstechnologie zeigte in dieser Studie auch in tiefer Hypothermie eine vergleichbare Dynamik wie gängige Vesikal- und Ösophagealsensoren. Eine Validierung für den hypothermen Patienten in Notfall- und Intensivmedizin wäre somit aufgrund der deutlich vereinfachten Handhabung interessant.

Inhaltsverzeichnis

1	Ein	leitung	1									
	1.1	Fragestellung	7									
2	Met	thoden	8									
	2.1	Patienten und Operationsparameter										
	2.2	Aufbau und Protokoll										
	2.3	Technische Geräte	13									
		2.3.1 Messung der Körperkerntemperatur	13									
		2.3.1.1 Standardmäßige Messung der Körperkerntemperatur im DHZB	13									
		2.3.1.2 Nicht-invasive Messung der Körperkerntemperatur mittels										
		DoppelSensor am Kopf	14									
		2.3.2 Messung der Mikrozirkulation - Oxygen To See	18									
	2.4	Operationsverfahren	19									
		2.4.1 Extrakorporale Zirkulation	19									
		2.4.2 Herzklappenoperationen	19									
		2.4.3 Prothesen der Aorta abdominalis in tiefer Hypothermie	20									
	2.5	Statistische Analyse	21									
3	\mathbf{Erg}	ebnisse	22									
	3.1	Gesamtes Patientenkollektiv	22									
	3.2	Normothermie	23									
	3.3	Milde Hypothermie (35 °C - 30 °C) $\ldots \ldots \ldots$	25									
	3.4	Tiefe Hypothermie (< 30 °C) \ldots	27									
		3.4.1 Einzelbetrachtung	27									
		3.4.2 Gesamtbetrachtung	31									
		3.4.3 Phasenabhängige Betrachtungen	35									
4	Dis	kussion	38									
	4.1	Studienbedingungen	38									
	4.2	Dynamik der Temperaturmessung	39									
	4.3	Interpretation der Ergebnisse	40									
		4.3.1 Normothermie	40									
		4.3.2 Milde Hypothermie	40									
		4.3.3 Tiefe Hypothermie	41									
		4.3.4 Überblick vergleichbarer Studien	42									
	4.4	Einschränkungen	44									
	4.5	Ausblick	47									

Literaturverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1	Angebrachte Sensoren am Kopf eines Patienten/Aufbau im Operationssaal $% \mathcal{A}$.	11
2	Zeitlicher und operationeller Ablauf einer Operation in tiefer Hypothermie	12
3	Wärmefluss - Vereinfachtes Schema	15
4	Schematische Ansicht des DoppelSensors	16
5	Oxygen To See	18
6	Schema der fünf Phasen während einer Hypothermie-Operation	21
7	Beispielhafte Darstellung einer Temperatur-Zeit-Kurve (Normothermie)	23
8	Streudiagramm und Bland-Altman-Diagramm der gesamten Normothermie-	
	Gruppe	24
9	Beispielhafte Darstellung einer Temperatur-Zeit-Kurve (Milde-Hypothermie)	25
10	Streudiagramm und Bland-Altman-Diagramm der gesamten Milden-Hypo-	
	thermie-Gruppe	26
11	Beispielhafte Darstellung einer Temperatur-Zeit-Kurve (Tiefe Hypothermie)	28
12	Patient der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Bland-Altman-Diagramme $\ . \ . \ .$	29
13	Patient der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Graphische Darstellung von \mathbb{R}^2 der	
	P2 und P4-Phase.	30
14	Patient der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Temperatur-Zeit-Kurven und Blut-	
	fluss am Kopf	31
15	Gesamtgruppe der tiefen Hypothermien: Streudiagramme aller Messmethoden	32
16	Gesamtgruppe der tiefen Hypothermien: Bland-Altman-Diagramme aller Mess-	
	methoden	33
17	BoxPlot-Darstellung der Temperatur differenzen aufgeteilt nach Phasen $\ .\ .$	36

Tabellenverzeichnis

1	Deskriptive Statistik der anthropometrischen Messgrößen aller Patienten	8
2	Individuelle Charakteristika und Operationszeiten der Hypothermie-Gruppe	9
3	Indikationen, Operationen und Diagnosen/Risikofaktoren der Hypothermie-	
	Patienten	10
4	Gesamtüberbersicht der Operationen	11
5	Deskriptive Statistik der Patientengruppen und Messverfahren	22
6	Normothermie-Gruppe: Korrelationen der Messverfahren. CCC, r, Systemati-	
	scher Fehler, 95% KI, SD	24
7	Milde-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen der Messverfahren. CCC, r, Sys-	
	tematischer Fehler, 95% KI, SD	27
8	Tiefe-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen der Messverfahren. CCC, r, Syste-	
	matischer Fehler, 95%KI, SD.	34
9	Deskriptive Statistik der Phasen der tiefen Hypothermie. $\overline{x} \pm SD. \dots$	35
10	Kühlungs-Phase P2 der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen (CCC und	
	r)	36
11	Wärmungs-Phase P4 der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen (CCC	
	und r)	37

1 Einleitung

2007 stürzte eine junge norwegische Ärztin beim Skifahren in einen gefrorenen Bach. 79 Minuten verbrachte sie unter Wasser. Als sie befreit wurde, betrug ihre Körpertemperatur 13,7°C. Erst 3 Stunden später begann ihr Herz wieder zu schlagen. Sie überlebte den Unfall ohne neurologische Defizite [1]. Ein 2 1/2 jähriges Kind war 66 Minuten unter Wasser in einem 5° kalten Fluss gefangen. 12 Monate nach dem Unfall war es auf dem Stand eines normalen 3 1/2 Jährigen [2]. 'Kein Mensch ist tot, bis er nicht warm und tot ist' lautet ein Leitspruch in der Notfallmedizin. Ist der Körper unterkühlt - hypotherm -, vermindert sich die Stoffwechselrate des Gewebes um etwa 8% pro °C [3]. Während bei einem Kreislaufstillstand bei 37°C Körpertemperatur nach 4-5 Minuten neurologische Folgeschäden eintreten, verschwimmen die Grenzen zwischen Leben und Tod beim kalten Organismus.

Normalerweise bewegt sich die Körpertemperatur des Menschen in engen Grenzen. Beim Gesunden liegt sie zwischen 36 °C und 37,4 °C. Schon ab 37,5 °C spricht man von erhöhter Temperatur, ab 38,5 °C von Hyperthermie. Bei einer Senkung der Temperatur unter den Sollwert spricht man von Hypothermie. Werden Zellen gekühlt, so verlangsamen sich enzymatische Reaktionen und der Sauerstoffbedarf der Zelle sinkt. Auf zellulärer Ebene ermöglicht dies das Einfrieren von Zellkulturen, Spermien oder Eizellen. Noch nach 20 Jahren können diese wieder aufgetaut und z.B. in der Reproduktionsmedizin verwendet werden. Auf den Gesamtorganismus bezogen führt es zu einer Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauchs. Ein weiterer Effekt ist die Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve bei Hypothermie, was zu einer erhöhten Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff führt. Diese neuroprotektiven Effekte der Kälte werden in der Medizin seit Jahrzehnten genutzt. Kommt es - z.B. im Rahmen eines Herzinfarktes - zu einem mehrminütigen Herzkreislaufstillstand, so ist eine Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff (Hypoxie) die Folge. Initial führt dies zur Zellnekrose. Wird der Kreislauf wiederhergestellt, kommt es allerdings noch über Tage hinweg zu Zellschädigungen aufgrund von enzymatischen Reaktionen - auch "Postresuscitation Disease" genannt [4]. Hier öffnet sich ein Fenster zur therapeutischen Intervention. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass therapeutische Hypothermie - eine Kühlung auf 33 °C über 24 Stunden - zu einer signifikanten Senkung sowohl der Letalität als auch der neuronalen Schädigung führt [4, 5, 6, 7]. Die neuroprotektive Wirkung von Kälte kommt auch bei Operationen der großen thorakalen Gefäße und großer Gehirnaneurysmen in der Kardiound Neurochirurgie zum Einsatz. Durch die Verminderung der Stoffwechselrate und dem damit verminderten Sauerstoffverbrauch hat sich die induzierte Hypothermie als hochpotenter Schutz vor Gewebeischämien erwiesen [8]. Wird der Körper auf Temperaturen von bis zu 8 °C gekühlt, kann ein Kreislaufstillstand von ca. 25 Minuten, unter Zuhilfenahme zusätzlicher Techniken sogar von bis zu 80 Minuten, vom Organismus toleriert werden [9, 10].

Allerdings können auch schon geringe hypotherme Zustände während und nach Operationen zu Komplikationen wie vermehrten Wundinfektionen [11, 12], Koagulopathien [13, 14], vermehrten kardiovaskulären Komplikationen [13] und verlängerten Hospitalisierungszeiten [12] führen. Akzidentelle Hypothermien - z.B. im Rahmen von Alpinunfällen, Wasserunfällen oder bei Personen unter Alkoholeinfluss - fordern jährlich Todesopfer [15, 16]. Temporäre oder permanente neurologische Defizite bleiben Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach Aortenbogenchirurgie unter Anwendung von Hypothermie [17, 9, 18].

Viele Studien beschäftigen sich dementsprechend mit der Optimierung der Kühlungsund Wärmungsphasen sowie den optimalen Zieltemperaturen. Ziel ist die bestmögliche Neuroprotektion. Über die idealen Zieltemperaturen und vor allem, wo diese gemessen werden sollten, fehlen jedoch evidenzbasierte Richtlinien [19, 20, 21, 22].

Thermophysiologisch wird abhängig von Körper- und Umgebungstemperatur von einem Fließgleichgewicht zwischen Körperkern und Körperschale gesprochen. Im Körperkern besteht eine engmaschige Temperaturkontrolle – mit leichten Schwankungen im Rahmen der zirkadianen Rhythmik. Die Körperschale – bestehend aus Haut, Unterhautfettgewebe und Extremitäten - ist generell ca. 2 °C kühler und unterliegt einer großen Schwankungsbreite. Hier findet die Temperaturregulation über Sudomotorik/Evaporation und Vasomotorik statt [23, 24, 25]. Der Begriff des Körperkerns ist jedoch nicht grundlegend definiert. Die Körperkerntemperatur wird mal als Temperatur in anatomischen Organen wie Gehirn, Brust- und Bauchhöhle beschrieben [25], mal als Bluttemperatur im Herz, in den großen Arterien, Organen und Gehirn [26] oder als die Temperatur des Blutes, welches den Hypothalamus versorgt [27, 28]. Einige Organe, wie Darm und Blase, werden zwar grundsätzlich zum Körperkern gezählt, in bestimmten Situationen, wie bei schnellen und gravierenden Temperaturschwankungen, jedoch eher als "intermediäre Zone" mit verzögerter Temperaturanpassung beschrieben [29, 24]. Spätestens bei der Betrachtung von Extrembedingungen, wie Operationen mit bewusster Temperaturmanipulation, löst sich das Konzept des Körperkerns endgültig auf. Im Extremfall ist der Thorax komplett eröffnet, es wird kaltes Blut in die großen Gefäße perfundiert, der Kreislauf wird von einer Herz-Lungen-Maschine übernommen und, wenn nötig, für bis zu 80 Minuten stillgelegt, und der Kopf wird extern durch Eiswürfel gekühlt. Es folgt also eine Auskühlung nicht nur des peripheren Gewebes, sondern auch intrathorakaler Gewebeanteile. Letzlich resultiert daraus ein sehr heterogenes Temperaturfeld im menschlichen Organismus. Von einer Körperkerntemperatur im wörtlichen Sinne kann folglich nicht mehr gesprochen werden.

Unterkühlt der menschliche Körper z.B. im Rahmen eines Unfalls, so ist das Herz, welches bei 32 °C zu flimmern beginnt, das lebenslimitierende Organ. Im Gegensatz hierzu wird im klinischen Umfeld eben diese, für die Funktion des Herzmuskels und des Reizleitungssystemes fatale, Hypothermie eingesetzt, um im Nervensystem den hypoxisch bedingten Zelltod hinauszuzögern oder zu verhindern. Die Herzfunktion kann dabei von extern aufrecht erhalten werden, folglich ist die Neuroprotektion der entscheidende Faktor.

Es wäre daher wünschenswert, die Hirntemperatur zu wissen, denn diese gilt es un-

ter Kontrolle zu halten. Die Thermometrie, also die Wissenschaft der Temperaturmessung, liefert heutzutage reproduzierbare und präzise Technologien. Sie ist jedoch aufgrund der Morphologie des menschlichen Körpers in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Da im Normalfall ein Thermometer weder ins Gehirn noch ins Herz eingeführt werden kann, werden die Konzepte von Körperkern und einer zentralen Körperkerntemperatur herangezogen. Im alltäglichen Gebrauch wird versucht, über möglichst nicht-invasive Orte wie Ohr, Mund, Achseln oder Rektum, die Körperkerntemperatur möglichst valide wiederzugeben. Keiner dieser Orte konnte jedoch als ausreichend exakt und zuverlässig validiert werden [30, 31, 32, 23, 33, 34, 35, 27, 36, 37, 25]. Also wird, zumindest im operativen und intensivmedizinischen Umfeld, versucht, die Körperkerntemperatur über invasive Methoden zu messen.

Als einer der Goldstandards gilt die Messung in der Pulmonalarterie. Dort fließt gemischtvenöses Blut aus den warmen Viscera und der kühlen Hautoberfläche und kann mit Hilfe eines Swan-Ganz-Katheters erfasst werden [27, 31]. Das untere Drittel des Ösophagus liegt ebenfalls zentral im Körper und in unmittelbarer Nähe des Herzens und wird oft zur Temperaturerfassung herangezogen [38, 36]. Im Hypothalamus liegt das zentrale Steuerzentrum der Körpertemperatur. Die dortige Temperatur wird dementsprechend als Referenz für die körpereigene Temperaturregulation verwendet. Ein Zweig der den Hypothalamus versorgenden Arteria carotidea interna versorgt auch das Trommelfell. Daher wird vermutet, dass die am Trommelfell gemessene Temperatur eine gute Näherung der Körperkerntemperatur bietet [31, 39, 40]. Außerdem kann die Temperatur im Kopf über eine Sonde in der Vena jugularis oder eine Nasopharyngealsonde ermittelt werden [41, 42, 43]. Ein weitere Möglichkeit, Aufschluss über die Körpertemperatur zu bekommen, liegt in den unteren Bauchorganen. Da der Urin ein Filtrat des Blutes ist, bietet ein in einen Urinkatheter integrierter Temperatursensor eine praktische Möglichkeit, kontinuerlich die Körpertemperatur zu prüfen [44, 45, 36]. Das Rektum war lange Jahre der Goldstandard der Temperaturmessung. Dies gilt heute als überholt. Zwar wird der Enddarm noch als Teil des Körperkerns gezählt, jedoch werden insbesondere Temperaturschwankungen nur sehr verzögert wiedergegeben. Als Erklärung gelten zum einen die periphere Lage, zum anderen die Isolation und mögliche Verfälschung durch in der Ampulla recti gelegenen Darminhalt [37, 35, 36, 46]. Dennoch wird die rektal gemessene Temperatur in der Pädiatrie, in der Notfallmedizin [47] und als Vergleichswert in Studien [34, 48, 49, 50] noch immer herangezogen.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, welche die verschiedenen Messmethoden untereinander vergleichen. Dies findet sowohl im normalen stationären Umfeld als auch intraoperativ und sowohl unter normothermen als auch unter hypo- und hyperthermen Bedingungen statt. Zwei Aussagen lassen sich aufgrund der Studienlage ziehen: 1. Es besteht kein Konsens darüber, welche Meßmethode standardmässig als Referenz benutzt werden sollte. 2. Die Ergebnisse sind – speziell unter hypothermen Bedingungen - so heterogen, widersprüchlich und unvorhersehbar, dass kein einzelnes, aussagekräftiges Thermometer empfohlen werden kann [51, 22, 52, 53, 20, 54, 55, 37, 38, 27, 56, 44, 31, 32, 57, 40]. Diese Heterogenität wird auch von zwei Studien bestätigt, in welchen die direkt im Gehirn gemessene Temperatur als Referenz genommen wurde [21, 46].

Unter Normalbedingungen gelten grundsätzlich Pulmonalarterie, distaler Ösophagus, Tympanon, Nasopharynx und (eingeschränkt) Urinblase als geeignete Messorte [23, 58]. Betrachtet man jedoch hypotherme Bedingungen, unterscheiden sich die Messwerte so stark, dass kaum mehr eine Aussage über die tatsächliche Kerntemperatur getroffen werden kann.

Für die klinische Praxis kommen erschwerend die Einschränkungen der einzelnen Messorte hinzu. Die Messung der Temperatur über einen Pulmonalarterienkatheter ist limitiert, da die Anbringung äußerst invasiv ist und sowohl Herzrhythmusstörungen als auch intrakardiale Verletzungen hervorrufen kann. Der Zugang zum distalen Ösophagus ist bei Herzoperationen auch für die Echokardiographie erforderlich. Dieser Teil des Ösophagus liegt zudem mitten im geöffneten Operationsbereich [51]. Das korrekte Anbringen einer Tympanalsonde und damit die Messgenauigkeit ist stark untersucherabhängig und es besteht die Gefahr von Perforationen [39, 25]. Zudem haben Studien gezeigt, dass die Tympanaltemperatur stark abhängig ist von der Umgebungstemperatur [59, 60]. Im Nasopharynx befindet sich empfindliche Schleimhaut, deshalb kann es bei Patienten unter Antikoagulation leicht zu Blutungen kommen. Der Sensor liegt, optimal positioniert, zwar nur 2 - 3 mm vom Gehirn entfernt, jedoch führt ein Verrutschen von wenigen Millimetern zu einer Position am Sinus sphenoidales, welcher wiederum durch einen relativ großen Hohlraum vom Gehirn getrennt ist [19]. Die Harnblase ist zwar als Messort bequem und sicher, jedoch ist sie weit entfernt vom Gehirn lokalisiert und spiegelt Temperaturveränderungen nur verzögert wider [23]. Ausserdem besteht, wie bei allen invasiven Katheter-Systemen, auch hier die Gefahr von Infektionen.

Anhand der zahlreichen Diskurse über Vor- und Nachteile einzelner Messmethoden und der zum Teil widersprüchlichen Studienergebnisse wird der Bedarf für eine neue und innovative Methode deutlich. Im Idealfall sollten dabei folgende Vorraussetzungen erfüllt sein [49, 38]:

- 1. Nicht-invasiv
- 2. Einfach zu bedienen
- 3. Hygienisch unbedenklich
- 4. Unabhängig von den Umgebungsbedingungen
- 5. Hohe Sensitivität in Bezug auf kleine Temperaturveränderungen

6. Schnelle Reaktionszeit in Bezug auf Temperaturveränderungen

Da des Weiteren die Neuroprotektion der wichtigste Faktor bei induzierter Hypothermie ist, wäre es wünschenswert, direkten Aufschluss über die Gehirntemperatur zu bekommen.

In den letzten Jahren wurden zwei Methoden entwickelt, um über die Hautoberfläche die Temperatur des tiefer gelegenen Gewebes zu messen.

Bereits 1971 stellten Fox et al. das Prinzip des "Zero-Heat-Flux" vor [61]. Bei dieser Technik wird ein Heizelement mit einem Wärmeflusswandler kombiniert. Es wird genau so viel Wärme erzeugt, bis kein Wärmefluss aus oder in den Körper mehr besteht, und somit auf die Temperatur im Körper rückgeschlossen [26]. Diese Technologie kommt vor allem in Japan zum Einsatz, wo sie bereits weiträumig in der Kardiochirurgie verwendet wird [62]. Erste Studien sind inzwischen auch in Europa durchgeführt worden [28, 48]. Bei dieser Methode wird vor allem die langsame Reaktionszeit auf gravierende Temperaturänderungen des Körpers kritisch beurteilt, weswegen der Einsatz bei hypothermen Operationen umstritten ist [63, 51]. Zudem zeigen hier vergleichende Studien mit anderen, etablierten Messmethoden sehr unterschiedliche Ergebnisse [64, 65].

Auf einem ähnlichen Gedanken basiert das Prinzip der Wärmeflussmessung. Die Firma Draegerwerke ließ 2003 ein Gerät zur Messung des Wärmeflusses (heat flux) mit Hilfe eines Doppel-Temperatursensors patentieren. Damit werden zwei, durch eine Isolierung getrennte, Temperaturen im Sensor aufgezeichnet. Der Wärmeflusskoeffizient der Isolierung sowie der des menschlichen Gewebes ist bekannt. Da der Körperkern kontinuierlich Wärme abgibt, kann somit mit Hilfe von mathematischen Berechnungen auf die Temperatur im Körper rückgeschlossen werden. Dieser DoppelSensor, welcher Thema der vorliegenden Arbeit ist, wurde bereits in drei Validierungsstudien von Gunga et al. [49, 50] und Kimberger et al. [58] untersucht.

Gunga et al. testeten 2008 den DoppelSensor unter experimentellen Bedingungen bei Menschen unter Hitzestress [49]. Bei 20 Feuerwehrleuten wurde der DoppelSensor in den Helm integriert und Messwerte mit denen einer Rektal- und einer Nasopharyngealsonde verglichen. Die Probanden mussten dabei ein Schema von sportlicher Aktivität bei verschiedenen Umgebungstemperaturen (10 °C, 25 °C und 40 °C) durchlaufen. Zusätzlich wurde der Physiological Strain Index (PSI) berechnet. Vor allem bei körperlicher Aktivität unter hohen Umgebungstemperaturen wurde dabei der DoppelSensor als verlässliche Methode zur Erfassung der Wärmebelastung bewertet.

Im Rahmen der 2009 durchgeführten Berlin BedRest Study wurde der DoppelSensor nochmals mit der Rektaltemperatur verglichen – bei Ruhebedingungen und über 24 Stunden -, um die zirkadiane Rhythmik zu erfassen [50]. Demnach gilt der DoppelSensor als valide Alternative zur Aufzeichnung von Profilen der zirkadianen Rhythmik. Ebenfalls 2009 führten Kimberger et al. eine Studie an 68 Patienten (perioperativ und auf Intensivstation) durch, in welcher der DoppelSensor sowohl mit der Ösophagealtemperatur als auch mit der Hauttemperatur der Stirn verglichen wurde [58]. Sie bewerteten dabei den DoppelSensor als "ausreichend akkurat", um als Alternative für Ösophagealmessungen genutzt zu werden. Des Weiteren gaben die Messungen des DoppelSensors den Verlauf der im Ösophagus gemessenen Kerntemperaturen signifikant genauer wieder als die bloße Hauttemperatur.

Bisher gibt es keine Studien zum Verhalten des DoppelSensors unter Kältebedingungen. Es handelt sich also um eine Methode in der Erprobungsphase und hierbei um den ersten Versuch, die Messmethode in diesem Bereich der Extremwerte zu erkunden. Hierfür wurden Messungen an neun Patienten durchgeführt, welche im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) in tiefer Hypothermie operiert wurden. Zusätzlich wurden Daten aus drei Operationen in milder Hypothermie und zwölf Herzoperationen unter weitestgehend normothermen Bedingungen erhoben. Gemessen wurde mit dem DoppelSensor an kranialer Position (Stirn), unter der Annahme, dass an diesem Messort die Temperatur der Kerntemperatur sehr nahe kommen muss. Anlehnend an die klinischen Standards des DHZBs diente die Vesikaltemperatur als Vergleichswert. Um interindividuelle Vergleiche zwischen den Organsystemen analysieren zu können, wurde bei den Hypothermie-Patienten zusätzlich die Ösophagealtemperatur aufgezeichnet. Als Referenzwert für die Einflusstemperatur in den Körper liegen zudem die in der Herz-Lungen-Maschine gemessenen arteriellen Bluttemperaturen vor.

1.1 Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist zu klären, ob die Wärmeflussmessung mit dem DoppelSensor zur Bestimmung der Körperkerntemperatur genutzt werden kann. Sie soll dazu beitragen, prä-, peri- und postoperative Temperaturentgleisungen mit Hilfe des nicht-invasiven, mobilen, in der Handhabung einfachen Doppelsensors als Alternative zur bisherigen Bestimmung der Körperkerntemperatur zu etablieren. Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1. Wie korrelieren die Messwerte aus unterschiedlichen Organen (Harnblase, Ösophagus, Kopf, Blut) miteinander?
- 2. Welche Unterschiede zeigen die gemessenen Organtemperaturen bezüglich Reaktionsgeschwindigkeit und Verlauf?
- 3. Kann der DoppelSensor die Körperkerntemperatur auch unter extremen Bedingungen wiedergeben?
- 4. Welche Einflussfaktoren ergeben sich in Bezug auf Reaktionsgeschwindigkeit und Temperaturkurvenverlauf der einzelnen Methoden?

2 Methoden

2.1 Patienten und Operationsparameter

Die vorliegende Studie wurde vom Ethikkomitee der Charité genehmigt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Personen, die sich im Zeitraum vom 24.06.2009 bis 12.08.2009 im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) Operationen im Bereich des Herzens und der großen Gefäße (Aorta, Pulmonalarterien) unterzogen. Ausschlusskriterien waren ein Alter < 18 Jahre. Die Auswahl der Patienten wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin getroffen. Die Aufklärung und Einholung der schriftlichen Einverständniserklärungen fand im Rahmen der üblichen Prämedikationsvisite statt. Bei allen Patienten war aufgrund ihrer Diagnose die Operationsindikation gestellt. Neun Patienten wurden in tiefer Hypothermie (< 30 °C), drei in milder Hypothermie (35 - 30 °C) und zwölf Patienten wurden unter normothermen Verhältnissen operiert. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die grundlegenden Charakteristika aller Patienten.

	Gesamt	Normothermie	Milde Hypothermie	Tiefe Hypothermie
Anzahl Patienten	n=24	n=12	n=3	n=9
Alter [Jahre]	61,7(32-81)	65,4 (44-81)	74,7(65-80)	52,4(32-81)
Geschlecht, m:w	16:8	10:2	1:2	4:5
Größe [cm]	175,6 (160-200)	174,8 (160-184)	177,3 (172-182)	176,1 (165-200)
Gewicht [kg]	78,3 (43-122)	80,1 (60-113)	80,3 (59-97)	75,3 (43-122)
BMI $[kg/m^2]$	25,3(15,2-31,0)	26,3(17,7-30,8)	25,4(19,9-30,6)	24,1(15,2-31,0)
Bypass-Zeit [Std:Min]	4:30 (1:11-11:19)	2:19(1:11-3:49)	2:38(2:26-2:46)	5:39 (2:18-11:19)
	· · · · · ·	· · · · · ·		· · · · · ·

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der anthropometrischen Messgrößen aller Patienten.

Angegeben ist der Mittelwert mit Minimum und Maximum. m=männlich, w=weiblich. BMI=Body Mass Index.

Da die Einteilung der Hypothermietiefen in der Literatur sehr uneinheitlich wiedergegeben ist, übernimmt diese Studie die klinische Einteilung des DHZB. So wurde in der Normothermie-Gruppe keine aktive Kühlung induziert, wenngleich die Temperaturen teilweise in hypotherme Bereiche (<35 °C) abfielen. Die operationelle Definition von milder und tiefer Hypothermie lautet entsprechend: 35 - 30 °C = milde Hypothermie, < 30 °C = tiefe Hypothermie. Die Patienten der Hypothermie-Gruppe zeigten aufgrund der Seltenheit und Außergewöhnlichkeit dieser Operationsmethodik eine besonders heterogene Zusammenstellung, sowohl in individuellen Charakteristika als auch bezüglich OP-Indikation und Verlauf. Das Patientenalter variiert von 32 bis 81 Jahren und der Body Mass Index (BMI) von 15,2 bis 25,7 kg/ m^2 . Auch die Operationslänge zeigte Unterschiede: so reicht die Bypass-Zeit von 2:18 Stunden bis über 11 Stunden. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, neben der allgemeinen Statistik auch die individuellen Verläufe zu betrachten. Einen Überblick geben Tabelle 2 und 3.

Patient	Alter	Geschlecht	${ m BMI}$ $[{ m kg}/m^2]$	Bypass-Zeit [Std:Min]	Stillstand-Zeit [Std:Min]
1	43	m	$19,\!9$	03:17	00:32
2	66	W	25,7	06:41	-
3	81	m	25,0	04:23	00:34
4	58	m	24,2	04:42	00:14
5	43	m	31,0	05:22	-
6	32	W	$24,\!8$	02:18	-
7	38	W	15,2	09:26	00:44
8	69	W	29,8	03:25	00:40
9	42	W	21,0	11:19	-

Tabelle 2: Individuelle Charakteristika und Operationszeiten der Hypothermie-Gruppe

m = männlich, w = weiblich; Alter in Jahren; BMI = Body Mass Index. Die Bypass-Zeit beschreibt die Zeit, die der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen war. Die Stillstand-Zeit beschreibt die Zeitspanne, während der die Herz-Lungen-Maschine gestoppt wurde (induzierter Kreislauf-Stillstand).

2.2 Aufbau und Protokoll

Es wurden zwei Arten von Operationen vorgenommen: Eingriffe an den großen Gefäßen (Aorta abdominalis, Aorta thoracica, Arteriae pulmonalis) und Herzklappenrekonstruktionen. Unter bestimmten Umständen sind Rekonstruktionen im Bereich des Aortenbogens nur bei stehendem Kreislauf möglich. Um Schädigungen des zentralen Nervensystems möglichst zu vermeiden, wird dabei in tiefer Hypothermie operiert. Somit bot sich die Möglichkeit, bei Patienten mit vorübergehenden Körpertemperaturen von bis zu 13 °C Messungen vorzuneh-

Tabelle 3: Indikationen, Operationen und Diagnosen/Risikofaktoren der Hypothermie-Patienten.

Pat	Indikation	OP	Diagnose/Risikofaktoren	
1	Leckage Aorta asc.	Revision Aorta asc.	Marfan Syndrom, Z.n. multiplen Aortener- sätzen	
2	Aortendissektion Typ 2	Conduit Aorta asc.	LV-EF 60	
3	Aneurysma Aorta asc.	Conduit Aorta asc., AKR/E	Aorteninsuffizienz	
4	TAAA	TAAE		
5	TAAA bei Typ B-Diss	TAAE	Z.n. Conduit u. Teilbogen	
6	Z.n. PAPVD	Korrektur-OP	Scimitar-Syndrom	
7	TAAA	TAAE	Marfan Syndrom, Reoperation	
8	TAAA	TAAE		
9	Thrombus PA	ASD Verschluss/ Wiedereröffnung, PA Thrombektomie mit RVAD	ASD II, PHTN	

asc.=ascendens, LV-EF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion,

AKE/R=Aortenklappenersatz/-rekonstruktion, TAAA/TAAE=Thorako-abdominelles Aortenaneurysma/-ersatz, Diss=Dissektion, PAPVD= Partial anomalous pulmonary venous connection, PA=Pulmonalarterie, ASD=Atriumseptumdefekt, RVAD=Right ventricular assisting device, PHTN=Pulmonary Hypertension

men. Als Vergleichsgruppe wurden Operationen an den Herzklappen herangezogen. Diese zählen zu Routineeingriffen in der Kardiochirurgie und bieten sich somit zum Vergleich an. Zum anderen wird hierbei unter normothermen Verhältnissen operiert. Zudem wurden auch bei aortokoronaren Bypässen (ACVB), Tumorextraktionen und Heartmate-Einsätzen Messungen vorgenommen. Des Weiteren erscheint es erwähnenswert, dass bei einigen Operationen verschiedene Verfahren in Kombination angewendet wurden. So z.B. der Ersatz mehrerer Herzklappen, Klappenersätze in Kombination mit Bypässen oder Aortenprothesen mit gleichzeitigem Klappenersatz (Bio Conduit). Eine Übersicht über die Operationen gibt Tabelle 4.



Abbildung 1: Links: Angebrachte Sensoren am Kopf eines Patienten. Rechts: Aufbau im Operationssaal. Nähere Informationen dazu auf den folgenden Seiten. DS = DoppelSensor; O2C = Oxygen to See, BIS=Bispektral-Messsensor zur Abschätzung der Gehirnaktivität.

Operation		Anzahl	tiefe Hypothermie j/n
Herzklappen:	AKE	3	n
	MKE	1	n
	MKE + AKE	2	n
	MKR+TKR	1	n
	ACVB+AKE	4	n
	ACVB+MKE+TKE	1	n
Große Gefäße:	TAAE	5	j
	Bio Conduit	3	j
	LVAD	1	n
	PA-Korrektur/Thrombektomie	1	j

Tabelle 4: Gesamtüberbersicht der Operationen

 $j/n{=}ja/nein, \, AKE{=}Aortenklappenersatz, \, MKE/MKR{=}Mitralklappenersatz/{-rekonstruktion}, \, and \, and$

 $TKE/TKR{=}Trikuspidalklappenersatz/\text{-}rekonstruktion,\ ACVB{=}Aortokoronarer\ Bypass,$

 $TAAE{=}Thorako{-}abdomineller\ Aortenersatz,\ PA{=}Pulmonalarterie,$

 $Bio-Conduit = A ortenklappenersatz + A ortenprothese, \ LVAD = Left \ Ventricular \ Assisting \ Device$



Abbildung 2: Schematische Skizze des zeitlichen und operationellen Vorgehens einer typischen Operation in tiefer Hypothermie.

Zusätzlich zur üblichen perioperativen Überwachung wurden folgende Geräte verwendet: 1. das HealthLab-System mit einem Wärmefluss-Sensor (DoppelSensor) für die Stirn; 2. das Oxygen To See Gerät (O2C) zur Messung der Mikrozirkulation mit zwei Glasfaser-Sonden für Stirn und Tibia. Das Anlegen unserer Messsensoren erfolgte nach der Anästhesieeinleitung, bei stabilen Kreislaufverhältnissen und nach Lagerung der Patienten im Operationssaal. Die Sensoren wurden mit medizinischem Tape (Leukotape[®]) an der Stirn (DoppelSensor) bzw. Stirn und Tibia (O2C) befestigt. Die Messgeräte befanden sich während des gesamten chirurgischen Eingriffs im OP-Saal. Das Abnehmen der Sensoren erfolgte in Absprache mit den Anästhesisten vor dem Ausschleusen der Patienten. Während der Messung wurde zu folgenden Zeitpunkten Marker gesetzt: Schnitt, Bypass-Beginn, Veränderungen der Fluss-Menge, Vent an/aus, Aorta zu/auf, Gabe kreislaufregulatorischer Medikamente, Beginn/Ende der Kühlung und des Kreislaufstillstands, Bypass-Ende und Hautnaht (zum Operationsverlauf siehe Abbildung 2). In diesem Rahmen wurden auch mögliche Fehlerquellen wie Manipulationen an den Messsensoren und Umlagerung der Patienten dokumentiert. In einem Fall musste der Start der Messung verzögert werden, da zuerst mögliche Komplikationen aufgrund einer Latexallergie ausgeschlossen werden mussten.

Anästhesie, verabreichte Medikation, Ventilation und externe Temperaturregulierung wurden anlehnend an die hausinternen Leitlinien des DHZB durchgeführt. Die externe Regulation der Kerntemperatur erfolgte durch die Herz-Lungen-Maschine. Die Tiefe der Hypothermie wurde nach Wunsch des jeweiligen Operateurs anhand der Vesikaltemperatur gesteuert. Als zusätzliche neuroprotektive Maßnahme wurde in den Phasen der tiefen Hypothermie der Kopf mit Eiswürfeln von extern gekühlt. Um eine gleichmässige Verteilung der Kältewirkung auch im peripheren Gewebe zu gewährleisten, wurde standardmässig Nitroprussidnatrium zur Vasodilatation gegeben. Die Außentemperatur im OP-Saal betrug unter normalen Bedingungen 19 °C und wurde im Zeitraum der induzierten Hypothermie auf 16 °C abgesenkt.

Die perioperative Überwachung der Anästhesie erfasste folgende Parameter: Temperatur (vesikal und ggf. ösophageal), EKG, Blutdruck (invasiv), Puls, Oxygenierung, EEG, Urin und Blutgase (Hb/Hkt, BZ, Na^+ , K^+ , FiO_2 , pO_2 , pH, pCO_2 , HCO_3 , BE, O_2SAT). Daneben wurden von der Kardiotechnik mittlerer arterieller Druck (MAD) und Blutfluss aufgezeichnet.

2.3 Technische Geräte

2.3.1 Messung der Körperkerntemperatur

Zur Messung der Körperkerntemperatur wurden folgende Verfahren herangezogen:

- 1. Blasensonde
- 2. arterieller Schenkel der Herz-Lungen-Maschine
- 3. Ösophagealsonde
- 4. DoppelSensor der Firma Draegerwerke

2.3.1.1 Standardmäßige Messung der Körperkerntemperatur im DHZB

Standardmässig erfolgt das Temperatur-Monitoring im DHZB über eine Vesikalsonde. Es handelt sich dabei um einen Level 1 Foley-Katheter mit Temperaturfühler (Thermistor: Gleichwertig mit Serie YSI 400) der Firma Smiths Medical International, Ltd. Der Katheter wird im Rahmen der Narkoseeinleitung eingeführt und verbleibt postoperativ für 3-4 Tage, um sowohl ein dauerhaftes Temperatur-Monitoring als auch die Blasenentleerung sicherzustellen.

Zusätzlich wurden die Temperaturen des arteriellen Schenkels der Herz-Lungen-Maschine (HLM) aufgezeichnet. Die Regulierung und Steuerung der Körpertemperatur wird durch den in die HLM integrierten Wärmeaustauscher vorgenommen. Die dort gemessenen Temperaturen stellen also den Ausgangswert für die Temperaturveränderung im Körper dar. Bei den im Zeitraum der Studie von der Kardiotechnik verwendeten Herz-Lungen-Maschinen handelt es sich um das Modell Stöckert S5 der Firma Sorin Group. Folgende Oxygenatoren-Modelle wurden verwendet: Dideco D905, Affinity, Sorin D903 EVO, Terumo Capiox RX25 und RX 15-30. In jedem Oxygenator ist ein Temperatursensor integriert. Bei den Operationen in tiefer Hypothermie konnten zusätzlich die ösophagealen Temperaturen aufgezeichnet werden. Es handelt sich hierbei um einen in eine Ösophagealsonde integrierten Sensor (Mon-a-therm, Mallinckrodt[®] Medical Inc., St Louis, MO), der im distalen Drittel des Ösophagus platziert wird. Auf diese Weise kann eine zentrale, herznahe Temperaturmessung erfolgen. Im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe muss allerdings beachtet werden, dass der Sensor einerseits aufgrund des geöffneten Thorax nur durch die Ösophaguswand von der Außentemperatur getrennt liegt, andererseits aufgrund der Nähe zum Einspeisungsort der HLM direkt vom, von extern kommenden, Blutfluss beeinflusst wird.

2.3.1.2 Nicht-invasive Messung der Körperkerntemperatur mittels DoppelSensor am Kopf

Der DoppelSensor mit dem heat-flux-Prinzip, entwickelt von der Firma Draegerwerk (Patent Nr. DE 100 38 247, DE 101 39 705, 2003), bietet eine nicht-invasive Methode zur Messung der Körperkerntemperatur. Dies erfolgt über die Messung des Wärmeflusses vom Körperkern zur Oberfläche. Der DoppelSensor beinhaltet zwei Temperatursensoren. Mit dem einem besteht Hautkontakt, während der andere körperfern liegt. Da zwischen den Sensoren ein definierter Widerstand mit bekanntem Wärmedurchgangskoeffizenten angebracht ist, kann der Wärmestrom zwischen den Sensoren gemessen und über das HealthLab-System (Koralewski, Hambühren, Deutschland) berechnet und aufgezeichnet werden. Abbildung 3 zeigt ein vereinfachtes Schema des Meßprinzips. Einen Überblick über den Aufbau gibt Abbildung 4 auf Seite 16.

Der Wärmedurchgangskoeffizient zwischen den Sensoren (h_s) sowie der des Gewebes zwischen dem Körperkern und der Körperoberfläche (h_t) ist bekannt $(h_t=45 \text{ W} m^{-2} K^{-1}$ [58]). Somit kann die Kerntemperatur gemäß dem 1. Hauptsatz der Thermodynamik berechnet werden. Da die Energie erhalten bleiben muss, muss die Wärme, die vom Körperkern (T_c) zum hautnahen Sensor (T_1) fließt, im stationären Zustand und ohne Wärmeverluste, gleich der Wärme sein, die vom hautnahen Sensor (T_1) zum hautfernen Sensor (T_2) fließt $(Q_t = Q_s)$:

$$A_s h_t (T_c - T_1) = A_s h_s (T_1 - T_2) \tag{1}$$

Bei Auflösung nach T_c [49]:

$$T_c = T_1 + \frac{h_s}{h_t}(T_1 - T_2) \tag{2}$$



Abbildung 3: Wärmefluss - Vereinfachtes Schema: T_c =Körperkerntemperatur, T_1 =Temperatur auf der hautnahen Seite des Sensors, T_2 =Temperatur auf der hautabgewandten Seite des Sensors, h_t =Wärmedurchgangskoeffizient des Gewebes, h_s =Wärmedurchgangskoeffizient des Sensors, Q_t =Wärmefluss von T_c nach T_1 , Q_s =Wärmefluss von T_1 nach T_2 , A_s =Auflagefläche der Sensoren

- $T_c = \text{K\"orperkerntemperatur}$ (core temperature) $T_1 = \text{Temperatur}$ auf hautnaher Seite des Sensors $T_2 = \text{Temperatur}$ auf der hautabgewandten Seite des Sensors $h_s = \text{W\"arme\"ubergangskoeffizient}$ der inneren Isolation (Sensor) $h_t = \text{W\"arme\"ubergangskoeffizient}$ von menschlichem Gewebe (tissue)
- A_s = Auflagefläche der Sensoren

Diese Gleichung berücksichtig allerdings keine Wärmeverluste. Betrachtet man die tatsächliche Geometrie des DoppelSensors, muss ein weiterer Faktor in die Gleichung mit eingeschlossen werden: Q_{loss} gibt den Wärmeverlust wieder, der durch Wärmefluss von der Mitte des Sensors zur seitlichen Oberfläche hin erfolgt (Abb.4).

$$Q_{loss} = h_{iso}A_{iso}\left(\frac{T_1 + T_2}{2} - T_{sa}\right) \tag{3}$$

- Q_{loss} = seitlicher Wärmeverlust (Wärmefluss von $\frac{T_1+T_2}{2}$ nach T_{sa})
- $h_{iso} =$ Wärmeübergangskoeffizient der äußeren Isolation
- $A_{iso} =$ Oberfläche der Außenisolation
- $T_{sa}=$ Temperatur an der Außenfläche der Isolation



Abbildung 4: Schematische Ansicht des DoppelSensors. Das Gerät beinhaltet zwei Temperatursonden T_1 und T_2 , welche durch eine innere Isolationsschicht mit bekanntem Wärmedurchgangskoeffizienten h_s getrennt sind. Die weiteren Parameter lauten wie folgt:

- $T_c =$ Körperkerntemperatur
- T_1 =Temperatur auf der hautnahen Seite des Sensors
- T_2 =Temperatur auf der hautabgewandten Seite des Sensors
- T_{sa} =Temperatur auf der Außenfläche der Isolation
- T_{amb} =Außentemperatur
- $Q_t{=}\mathrm{W\ddot{a}rmefluss}$ von T_c nach T_1
- $Q_s{=}\mathrm{W\ddot{a}rmefluss}$ von T_1 nach $T_2,\,Q_{loss}{=}\mathrm{seitlicher}$ Wärmeverlust
- h_t =Wärmedurchgangskoeffizient des Gewebes
- h_s = Wärmedurchgangskoeffizient der inneren Isolation
- $h_{iso} {=}$ Wärmedurchgangskoeffizient der äußeren Isolation
- $h_{sa}=$ Wärme
übergangskoeffizient von der Hülse zur Umgebungsluft
- A_s =Auflagefläche der Sensoren

Diese Abbildung wurde entwickelt in Anlehnung an die frühere Arbeit von Gunga et al. [49].

Zur obigen Gleichung hinzugefügt, bedeutet das:

$$A_{s}h_{t}(T_{c} - T_{1}) = A_{s}h_{s}(T_{1} - T_{2}) + h_{iso}A_{iso}\left(\frac{T_{1} + T_{2}}{2} - T_{sa}\right)$$
(4)

Die komplette Gleichung lautet demnach [49]:

$$T_{c_neu} = T_1 + \frac{h_s}{h_t}(T_1 - T_2) + \frac{h_{iso}}{h_t}\frac{A_{iso}}{A_s}\left(\frac{T_1 + T_2}{2} - T_{sa}\right)$$
(5)

Bleibt dies unberücksichtigt, misst der DoppelSensor bei niedriger Raumtemperatur eine zu niedrige Körperkerntemperatur, während er bei zu hoher Raumtemperatur einen zu hohen Wert für T_c berechnet. Die Temperatur T_{sa} am Rande des Sensors kann rechnerisch ermittelt werden. Hierfür werden zwei Wärmestromgleichungen herangezogen. Eine stellt das Verhältnis zwischen dem Temperatursensor T_2 und der Umgebungstemperatur dar, während die andere die Beziehung der 'virtuellen' Temperatur T_{sa} und der Umgebungstemperatur aufzeigt. Beide Gleichungen werden durch die Umgebungstemperatur T_{amb} bestimmt. Setzt man diese beiden Gleichungen ins Verhältnis, so fällt T_{amb} heraus und die Temperatur der Außenfläche der Isolation T_{sa} lässt sich wie folgt berechnen [49]:

$$T_{sa} = \frac{h_{sa}T_2 - h_s(T_1 - T_2) + h_{iso}(\frac{T_1 + T_2}{2})}{h_{sa} + h_{iso}}$$
(6)

 $h_{sa} =$ Wärmeübergangskoeffizient von der Hülse zur Umgebungsluft

 T_{sa} hängt demnach einzig von den beiden Temperaturaufzeichnungen T_1 und T_2 des DoppelSensors und dem Wärmedurchgangskoeffizienten h_{iso} (äußere Isolation) und h_s (innere Isolation) ab. Die Formel beinhaltet außerdem einen Wärmeübergangskoeffizienten h_{sa} , welcher den Wärmeübergang vom Gehäuse des DoppelSensors zur Außenwelt beschreibt. Dieser variiert abhängig von Außentemperatur und Luftzug. Mit der soeben beschriebenen Korrekturgleichung können also Verfälschungen durch äußere Bedingungen im Bereich von $h_{sa}=10 \ W/(m^2 K)$ (kein Luftzug, reine Wärmekonvektion) und $h_{sa}=30 \ W/(m^2 K)$ (forcierter Luftzug) ausgeglichen werden [49].

2.3.2 Messung der Mikrozirkulation - Oxygen To See

Oxygen To See (O2C) ist ein von der Firma LEA Medizintechnik GmbH hergestelltes Gerät zur nichtinvasiven Diagnostik der Mikroperfusion. Zwei Messsensoren beinhalten je einen Meßkanal mit Laser-Doppler-Meßeinheit und einen mit einer Gewebsspektrometrie-Einheit mit Weißlichtquelle. Somit können im beleuchteten Gewebevolumen folgende Parameter bestimmt werden:

- die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins [%]
- die relative Hämoglobinmenge [AU]
- der relative Blutfluss [AU]
- die Blutflussgeschwindigkeit [AU]



Abbildung 5: Oxygen To See

Mit Hilfe dieser kontinuierlich aufgezeichneten Parameter ist es möglich, Informationen über die Mikrozirkulation an unterschiedlichen Orten während und nach Kreislaufstillstand und tiefer Hypothermie zu bekommen. Die Sauerstoffsättigung bezieht sich dabei auf die kapillär-venöse Sättigung und ist ein gutes Maß zur Bestimmung von lokalen Gewebehypoxien. Die relative Hämoglobinmenge gibt Auskunft über den Füllzustand der Mikrogefäße und ist damit Indikator für venöse Stauungen. Der relative Blutfluss ('Flow') bestimmt in relativen Einheiten den Volumenfluss und gibt somit Auskunft über Ischämien und Hyperämien. Im Zusammenhang mit den hypothermen Kreislaufstillständen lässt sich anhand dieses Parameters das "no-flow-Intervall" im Verlauf der Operation darstellen. Für die Weitere Auswertung der mit dem O2C erhobenen Daten wird in diesem Zusammenhang auf gesonderte Studien verwiesen.

2.4 Operationsverfahren

Um die zeitlichen Messpunkte besser verständlich zu machen, soll im Folgenden auf die Operationsverfahren und -geräte näher eingegangen werden.

2.4.1 Extrakorporale Zirkulation

Operationen innerhalb der Herzräume und an den großen Gefäßen sind nur bei nichtschlagendem Herzen durchführbar. Mit Hilfe einer externen Herz-Lungen-Maschine (HLM) können für diese Eingriffe das Herz und die Lungen aus dem normalen Kreislauf herausgenommen und stillgelegt werden (extrakorporale Zirkulation bzw. kardiopulmonaler Bypass). Außerdem kontrolliert und sichert die HLM die metabolische Situation während der extrakorporalen Zirkulation und ermöglicht eine exakt steuerbare Kühlung und Wiedererwärmung des Patienten.

Der Anschluss der Herz-Lungen-Maschine erfolgt über Kanülierung im rechten Vorhof (venöser Schenkel) und in der Aorta ascendens (arterieller Schenkel). Das gesamte venöse Blut wird anschließend aus beiden Venae cavae in ein Reservoir der HLM geleitet und nach Anreicherung mit Sauerstoff und Entfernung von Kohlendioxid über die Aorta wieder in den arteriellen Kreislauf des Patienten reperfundiert. Die Pumpfunktion des Herzens wird dabei von einer mechanischen Pumpe (Rollen-, Zentrifugal- oder Diagonalpumpe) übernommen, während die Lungenfunktion durch den Oxygenator sichergestellt wird. Die heute gebräuchlichen Hohlfaser-Membran-Oxygenatoren stellen einen der wichtigsten Bestandteile der HLM dar. Das venöse Blut strömt von außen im Gegenstrom an den Hohlfasern vorbei, während ein Sauerstoff-Luft-Gemisch die Fasern von innen durchströmt. An der Membran zwischen Blut und Gas kommt es aufgrund eines Konzentrationsgefälles zum Austausch von O_2 und CO_2 . Gleichzeitig ist es möglich, das durch den Oxygenator strömende Blut mittels eines Wärmeaustauschers zu kühlen oder zu wärmen [66, 67, 9].

2.4.2 Herzklappenoperationen

Nach Einleitung der Allgemeinanästhesie wird der Thorax mittels medianer Sternotomie eröffnet, das Herz aus dem Herzbeutel freipräpariert und an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen. Sobald ein ausreichender Bypass hergestellt ist, wird die beginnende Herztätigkeit mittels Kardioplegie (Einspritzen von Kaliumchlorid-Lösung in die Koronararterien) zum Erliegen gebracht. Nun kann der Chirurg das Herz an entsprechender Stelle eröffnen und die jeweilige Klappe ersetzen bzw. rekonstruieren. Nach abgeschlossener Klappenoperation wird die bis dahin alle 15 bis 20 Minuten durchgeführte Kardioplegie eingestellt und die beginnende Herztätigkeit mittels Schrittmacher unterstützt. Sobald wieder ein stabiler Eigenrhythmus besteht, wird der Fluss der HLM langsam reduziert und der Vent abgeschalten. So wird die Bypassfunktion schrittweise verringert, bis wieder ein stabiler Eigenkreislauf besteht. Bevor der Thorax wieder geschlossen werden kann, wird die zuvor herbeigeführte Vollheparinisierung mittels Protamin antagonisiert und etwaige Blutungen werden gestoppt. Es folgt das schrittweise Verschließen von Herzbeutel, Thorax und Haut. Während der gesamten Operation erfolgt eine engmaschige Kontrolle der Vesikaltemperatur, um bei Temperaturschwankungen direkt über die HLM gegenregulieren zu können.

2.4.3 Prothesen der Aorta abdominalis in tiefer Hypothermie

Bei Aneurysmen und/oder Dissektionen der Bauchaorta wird diese mit einer Rohrprothese ersetzt. Da es nicht möglich ist, die abgehenden Gefäße im Bereich des Abdomens via Bypass zu umgehen, kann in diesem Gebiet nur unter kurzzeitigem Kreislaufstillstand operiert werden. Dies wiederum ist für Gehirn und Organsystem nur unter stark hypothermen Bedingungen tolerabel, weshalb es sich bewährt hat, den Organismus mit Hilfe der HLM in tiefe Hypothermie zu versetzen [9, 68, 18, 10]. Um den Zugang zum distalen Aortenbogen bzw. der Aorta descendens zu gewährleisten, wird eine posterolaterale Thorakotomie zur Eröffnung des Thorax gewählt. Der Patient wird in Seitenlage platziert, die Inzision erfolgt von der vorderen Axillarlinie etwas unterhalb der Mamille nach dorsal zwischen Wirbelsäule und medialem Skapularand. Der Thorax wird über einen Interkostalraum eröffnet. Nachdem der Anschluss an die HLM erfolgt ist, wird das Blut in der HLM mittels Konvektion gekühlt und in den Körper reperfundiert. So kommt es zu einer langsamen Abkühlung der Körperkerntemperatur. Im Bereich von 32 °C kommt es zu Kammerflimmern und die Herztätigkeit erlischt. Als neuroprotektive Maßnahme wird zusätzlich der Kopf durch Auflegen von Eiswürfeln von außen gekühlt. Die Zieltemperatur liegt bei 16-19 °C, wobei zur Abschätzung der neuronalen Aktivität die über den BIS (Bispektralindex) abgeleitete elektrische Aktivität im Gehirn mit einbezogen wird. Ist die Zieltemperatur erreicht, kann der hypotherme Kreislaufstillstand herbeigeführt werden. Unter Kopftieflagerung des Patienten wird die arterielle Pumpe angehalten, während die venöse Linie offen bleibt. So kann das Blut passiv in das Reservoir drainieren. Im Anschluss kann die Aorta proximal und distal des Operationsbereiches abgeklemmt werden und die beschädigten Anteile vom Operateur teilweise entfernt und durch Prothesen ersetzt werden. In einigen Fällen (komplexe Eingriffe mit langem Kreislaufstillstand von über 40 Minuten) wird zusätzlich eine selektive antegrade zerebrale Perfusion als neuroprotektive Maßnahme angewendet. Hierbei werden die hirnzuführenden Arterien selektiv perfundiert um die kontinuierliche Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff aufrecht zu erhalten. Auf diese Weise kann eine Verlängerung der maximalen Stillstandzeit auf bis zu 80 Minuten erreicht werden [69]. Nach erfolgreicher Rekonstruktion der Gefäße wird die HLM unter sorgfältiger Entlüftung von Bogen- und Körpergefäßen wieder angefahren und es kann mit der Wiedererwärmung des Patienten begonnen werden. Das Blut wird über die Herz-Lungen-Maschine langsam erwärmt, bis eine Temperatur von 36 °C vesikal erreicht worden ist und der Patient von der Maschine abgekoppelt werden kann. Es folgen Blutstillung und Verschluss des Operationsgebietes.

2.5 Statistische Analyse

Die Rohdaten aus den Messungen des DoppelSensors, des O2C-Gerätes sowie den vom DHZB übermittelten Temperaturdaten mussten zunächst synchronisiert werden, um unterschiedliche Messtaktungen und unvollständige Wertepaare abzugleichen. Dies war mittels Synchrotool (Version 1.0, entwickelt von Mathias Kuhring 2009/2010) möglich. Die statistischen Analysen wurden mit PASW statistics 18.0 und SPSS Statistics Software (Version 19) durchgeführt. Zur graphischen Darstellung wurde das Programm DataGraph 3.0 sowie das Statistikprogramm SigmaPlot (Version 11.0) verwendet. Deskriptive Daten sind als arithmetisches Mittel (im Folgenden nur Mittelwert genannt) und Standardabweichungen angegeben. Um die Zusammenhänge zwischen den Messwerten näher darzustellen, wurden Streudiagramme und Korrelationsanalysen erstellt. Der Concordance Correlation Coefficient (CCC) nach Lin [70] wurde berechnet, um die Übereinstimmung der Messwerte an den verschiedenen Messpunkten beurteilen zu können. Um zudem die Schwankungbreite der Übereinstimmungen darzustellen, wurden die ermittelten Differenzen der Meßwerte gegen ihre Mittelwerte aufgetragen (Bland-Altman-Diagramm)[71]. Um die voneinander sehr unterschiedlichen Phasen der Hypothermie getrennt voneinander statistisch aufarbeiten und untereinander vergleichen zu können, wurden diese in folgende führ Phasen aufgespalten: P1 Beginn, P2 Kühlung, P3 Hypothermie, P4 Wärmung, P5 Ende (Siehe Abbildung 6). Aufgrund des deskriptiven Charakters dieser Studie wurden keine "Limits of Agreement" festgelegt. Um eine bessere Übersichtlichkeit der graphischen Darstellungen zur erreichen, wurde die Zeitmessung in Minuten umgerechnet und der Beginn der Messung als Nullpunkt gesetzt. Eine Berücksichtigung der Tageszeit im Hinblick auf einen Einfluss der zirkadianen Rhythmik fand nicht statt.



Abbildung 6: Operationelle Einteilung des Operationsverlaufs in fünf Phasen.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Bei 24 Patienten wurde im Rahmen der Untersuchung die Körpertemperatur intraoperativ gemessen. Tabelle 5 zeigt die aufgezeichneten minimalen und maximalen Temperaturen und ihre Mittelwerte. Die Gruppeneinteilung erfolgte operationell in Anlehnung an die Bezeichnungen des DHZB. In die Gruppe der Normothermie fallen dementsprechend alle Patienten, bei denen keine therapeutisch indizierte Temperaturabsenkung herbeigeführt wurde. Bei den milden Hypothermien lag die Zieltemperatur zwischen 35 °C und 30 °C und bei der Gruppe der tiefen Hypothermien unter 30 °C. Da sich die Gruppen stark voneinander unterscheiden, wurden alle weiteren Betrachtungen im folgenden gruppenspezifisch vorgenommen.

	Gesamt	Normo- thermie	milde Hypothermie	tiefe Hypothermie
Arteriell				
Min - Max	9,3-37,8	25,8-37,4	23,9-37,8	9,3-37,5
Mittelwert \pm SD	$29,4 \pm 8,5$	$35,3 \pm 4,0$	$34,0 \pm 3,1$	$26,3 \pm 9,1$
Messpunkte	5275	1526	508	3241
DoppelSensor:				
Min - Max	12,7-38,8	$33,\!4\text{-}38,\!7$	$27,\!8\text{-}38,\!8$	12,7-38,7
Mittelwert \pm SD	$30,8\pm7,7$	$36{,}7\pm1{,}1$	$33,6 \pm 2,9$	$27{,}5\pm8{,}2$
Messpunkte	5275	1526	508	3241
Vesikal				
Min - Max	$13,\!8\text{-}38,\!6$	35,5-37,7	31,9-37,3	$13,\!8\text{-}38,\!6$
Mittelwert \pm SD	$30,5 \pm 8,1$	$36,7\pm0,6$	34.1 ± 1.9	$27{,}2\pm8{,}6$
Messpunkte	4804	1431	320	3053
Ösophageal				
Min - Max				12,1-37,5
Mittelwert \pm SD				$25{,}3\pm8{,}6$
Messpunkte				2438

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Patientengruppen und Messverfahren

Temperaturen in °C. SD=Standardabweichung. Die ösophageale Temperatur wurden nur bei Operationen in tiefer Hypothermie aufgezeichnet.

3.2 Normothermie

Den typischen Temperatur-Zeit-Verlauf einer Messung unter normothermen Bedingungen zeigt Abbildung 7.



Abbildung 7: Beispielhafte Darstellung einer Temperatur-Zeit-Kurve aus der Normothermie-Gruppe. 78-jährige Patientin, BMI 22,7 kg/ m^2 , Bypass-Zeit: 2:39 Stunden.

Die Operation wurden ohne aktive Kühlung des Körpers durchgeführt, daher wird im folgenden vor allem auf die Beziehung zwischen Vesikaltemperatur und DoppelSensor eingegangen. Der Korrelationskoeffizient (nach Pearson) der beiden Messungen liegt bei 0,02. Die Standardabweichung beträgt 0,13 °C. Die gemessenen Temperaturen zeigen zu Beginn Abweichungen von bis zu 0,6 °C, wobei die Vesikaltemperatur unter der vom DoppelSensor gemessenen Temperatur liegt. Im weiteren Verlauf bewegen sich die Differenzen im Bereich von 0,0 °C bis 0,5 °C, wobei sich die beiden Temperaturkurven mehrfach schneiden. Über die gesamte Operationsdauer gesehen, zeigen die Messwerte des DoppelSensors eine stärkere Dynamik mit deutlichen Schwankungen, während die Vesikaltemperaturen einen homogeneren Verlauf zeigen. Die Werte weichen im Mittel um 0,13 °C voneinander ab.

Betrachtet man die Gesamtgruppe der Normothermien, so ergeben sich die in Tabelle 6 dargestellten Korrelationen.

Das in Abbildung 8 gezeigte Streu- und Bland-Altman-Diagramm macht den Zusammenhang zwischen den Vesikaltemperaturen und den vom DoppelSensor aufgezeichneten Temperaturen graphisch deutlich.

	Ves vs DS	Ves vs Art	Art vs DS
CCC	0,12	0,08	0,29
•	$0,\!56$	0,21	$0,\!48$
Syst.Fehler	1,04	0,28	0,39
95%KI	-0,94; 3,02	-3,31; 3,87	-1,57; 2,35
SD	1,01	1,83	1,00

Tabelle 6: Normothermie-Gruppe: Korrelationen der Messverfahren. CCC, r, Systematischer Fehler, 95%KI, SD.

 $\label{eq:ccc} \begin{array}{l} \text{CCC=Concordance Correlation Coefficient nach Lin [70], r=Korrelationskoeffizient (nach Pearson), \\ \text{Syst.Fehler=Systematischer Fehler, 95\%KI=95\% iger Konfidenzintervall, SD=Standardabweichung.} \\ \text{Temperaturmessverfahren: Art=arteriell, DS=DoppelSensor, Ves=vesikal, Öso=ösophageal.} \end{array}$



Abbildung 8: Streudiagramm und Bland-Altman-Diagramm der gesamten Normothermie-Gruppe (n=12). T_{Ves} =Vesikaltemperatur, T_{DS} =Temperatur DoppelSensor, r=Korrelationskoeffizient (nach Pearson), SD=Standardabweichung.

3.3 Milde Hypothermie (35 °C - 30 °C)

In folgendem Einzelbeispiel (Abbildung 9) zeigt sich ein typisches Temperaturprofil eines Patienten, der in milder Hypothermie operiert wurde.



Abbildung 9: Beispielhafte Darstellung einer Temperatur-Zeit-Kurve aus der Milden-Hypothermie-Gruppe. 65-jähriger Patient, BMI 30,6 kg/ m^2 , Bypass-Zeit: 2:42 Stunden.

Im Rahmen der Operation wurden die Aortenklappe und Aorta ascendens ersetzt. Die Pearson-Korrelation der beiden Temperaturmessungen vesikal und mittels DoppelSensor beträgt r=0,92. Vor Beginn der Kühlung liegen die Temperaturen des DoppelSensors im Mittel $0.5 (\pm 0.3)$ °C über denen der Vesikalsonde. Der DoppelSensor zeichnet dann früher als der Vesikalsensor den Temperaturabfall auf. Der größte Unterschied der beiden Temperaturwerte besteht am Ende der Kühlungsphase: Die maximale Differenz liegt hier bei 2,6 °C. Während der DoppelSensor ein Fortlaufen der Kühlung bis auf 31,0 °C anzeigt, sinken die Werte der Vesikalsonde langsam auf ein stationäres Niveau von 32,0 °C ab. Die Messpunkte des arteriellen Temperatursensors sind in der ersten Hälfte der Kühlung nicht verwertbar. In der Endphase der Kühlung sinkt die Temperatur jedoch deutlich tiefer als bei den anderen Messungen auf ein Minimum von 28,8 °C ab. Im weiteren Verlauf des hypothermen Zustandes weichen die Temperaturen aller drei Sensoren maximal um 0,4 °C, im Mittel um 0,08 °C ab. Am Ende der Wiedererwärmung zeigt der DoppelSensor eine Spitze von 38,6 °C an, während die in der Blase aufgezeichnete Maximaltemperatur 37,0 °C beträgt. Die exemplarisch dargestellten Befunde für diesen Patienten werden auch durch die Statistik der Gesamtgruppe bestätigt. Abbildung 10 zeigt das Streudiagramm und Bland-Altman-Diagramm der gesamten Gruppe

der milden Hypothermien (Vergleich von Vesikalsonde und DoppelSensor). Tabelle 7 zeigt die zugehörigen Korrelationen.



Abbildung 10: Streudiagramm und Bland-Altman-Diagramm der gesamten Milden-Hypothermie-Gruppe (n=3). T_{Ves} =Vesikaltemperatur, T_{DS} =Temperatur DoppelSensor, r=Korrelationskoeffizient (nach Pearson), SD=Standardabweichung.

	Ves vs DS	Ves vs Art	Art vs DS
CCC	0,52	0,46	$0,\!53$
r	$0,\!64$	0,56	0,53
Syst.Fehler	$1,\!04$	$0,\!28$	$0,\!39$
95%KI	-2,86;4,94	-4,29; 4,85	-4,37; 5,15
SD	1,99	2,33	2,43

Tabelle 7: Milde-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen der Messverfahren. CCC, r, Systematischer Fehler, 95%KI, SD.

CCC=Concordance Correlation Coefficient nach Lin [70], r=Korrelationskoeffizient (nach Pearson), Syst.Fehler=Systematischer Fehler, 95%KI=95%iger Konfidenzintervall, SD=Standardabweichung. Temperaturmessverfahren: Art=arteriell, DS=DoppelSensor, Ves=vesikal, vs=versus

3.4 Tiefe Hypothermie (< 30 °C)

3.4.1 Einzelbetrachtung

Exemplarisch sei hier Patient Nr.4 näher betrachtet. Es handelt sich um einen 58-Jährigen Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma. Abbildung 11 zeigt vergleichend die Temperaturaufzeichnungen der Herz-Lungen-Maschine (arteriell), des Kopfes (DoppelSensor), der Blase (vesikal) und der Speiseröhre (ösophageal) im Verlauf der Operation.

Da die Kühlung über die Herz-Lungen-Maschine gesteuert wird, zeigt auch die arterielle Temperatur als Erste einen Abfall an. Während der gesamten P2-Phase folgt die ösophageale Temperatur eng der arteriellen. Es besteht eine mittlere Differenz von 1,8 (\pm 1) °C. Der Beginn des Temperaturabfalls erfolgt bei den Messungen an Blase und Kopf zeitgleich, wobei zu Beginn der Kühlung die Vesikaltemperatur um 0,2 °C unter der DoppelSensor-Temperatur liegt (34,5 °C im Vergleich zu 34,7 °C). 12 Minuten nach Start der Kühlung beginnen die beiden Messwerte zu divergieren. Die größte Messwertdifferenz während der Kühlphase (P2) beträgt 1,6 °C im letzten Drittel der Kühlungsphase. Die mittlere Differenz zwischen Vesikalsonde und DoppelSensor in P2 beträgt 0,7 °C. Vergleicht man Doppelsensor und arterielle Temperatur in der Kühlungsphase, so findet man eine mittlere Differenz der Messwerte von 5,5 °C.

Die Hypothermiephase (P3) dauert 89 Minuten. Zu Beginn zeigt der DoppelSensor eine um 1,2 °C höhere Temperatur an als der Blasensensor (17,7 °C im Vergleich zu 16,5 °C) und um 5,2 °C bzw. 7,0 °C höhere Temperatur als die ösophageale bzw. arterielle Messung. Die Temperaturwerte des DoppelSensors fallen im Verlauf der Hypothermiephase kontinuierlich



Abbildung 11: Beispielhafte Darstellung einer Temperatur-Zeit-Kurve aus der Tiefen-Hypothermie-Gruppe. 58-jähriger Patient, BMI 24,2 kg/ m^2 , Bypass-Zeit: 4:42 Stunden, Herz-Kreislauf-Stillstand: 14 Minuten.

ab. Am Ende dieser Phase haben sie sich denen der arteriellen Messung angeglichen und liegen 0,5 °C unter der vesikalen Messung und 0,3 °C über der ösophagealen. Der induzierte Kreislaufstillstand findet zu Beginn der P3-Phase statt.

Die Wärmungsphase P4 dauert 111 Minuten. Die gemessene Temperatur des Doppel-Sensors liegt im gesamten Verlauf dieser Phase über denen der Blasensonde. Der größte Unterschied zwischen diesen beiden Verfahren beträgt 4,2 °C (30 Minuten nach Beginn des Wiedererwärmens). Im Mittel beträgt er 1,9 °C. Graphisch, wie auf den folgenden Bland-Altman-Diagramen erkennbar, ist die engeste Korrelation der Temperaturen bei Doppel-Sensor und Ösophagealmessung ersichtlich. Wie schon bei der Kühlung beschrieben, steigt die arterielle Temperatur erwartungsgemäß am schnellsten an. Zum Ende der Messung haben sich die in Blase, Ösophagus und am Kopf gemessenen Temperaturen angeglichen und unterscheiden sich voneinander um etwa 0,5 °C.

In den Bland-Altman-Diagrammen (Abbildung 12) ist die Dynamik der Messwerte bzw. der Differenzen der Messwerte graphisch dargestellt. Betrachtet wurden dabei die Daten des DoppelSensors jeweils im Vergleich zu den anderen Verfahren. Um die Messpunkte den fünf Phasen P1 - P5 zuordnen zu können, wurden diese farblich markiert. Siehe dazu Abbildung 6 auf Seite 21. In Abbildung 13 ist gesondert die Kühlungs- und Wärmungsphase dargestellt. Eingezeichnet und berechnet wurde die quadratische Regression \mathbb{R}^2 .



Abbildung 12: Patient der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Bland-Altman-Diagramme. Schwarz = P1 (Beginn) und P5 (Ende), blau = P2 (Kühlung), weiß = P3 (Hypothermie), rot = P4 (Wärmung). T=Temperatur, Art=arteriell, DS=DoppelSensor, Ves=vesikal, Öso=ösophageal.



Abbildung 13: Patient der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Graphische Darstellung der quadratischen Regression (R^2) der P2 (blau) und P4-Phase (rot). T=Temperatur, SD=Standardabweichung.

In Abbildung 14 ist zusätzlich der Blutfluss am Kopf aufgetragen. Zu sehen ist die 'No-Flow'-Phase während des induzierten Kreislaufstillstandes sowie eine deutliche reaktive Hyperämie und eine mit steigender Körpertemperatur eintretende Erhöhung des Blutflusses.



Abbildung 14: Patient Nr.4 der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Temperatur-Zeit-Kurven im Vergleich zum Blutfluss am Kopf (aufgezeichnte mit Oxygen2See). Markiert ist der Zeitraum des induzierten Kreislaufstillstandes. AU = Augmented Units.

3.4.2 Gesamtbetrachtung

Tabelle 8 zeigt die Korrelationen zwischen den Messorten, Abbildung 15 zeigt die Streudiagramme für alle Messverfahren mit der jeweiligen Pearson-Korrelation (r).

In Abbildung 16 wurden für alle Kombinationen Bland-Altman-Diagramme erstellt. Hierbei sind die Mittelwerte gegen die Differenzen aufgetragen. Zur besseren Übersichtlichkeit sind zudem die einzelnen Phasen farblich markiert (siehe 6 auf Seite 21).



Abbildung 15: Gesamtgruppe der tiefen Hypothermien: Streudiagramme der Temperaturwerte (in °C) aller Messmethoden. r=Korrelationskoeffizient (nach Pearson).



Abbildung 16: Gesamtgruppe der tiefen Hypothermien: Bland-Altman-Diagramme. Aufgetragen sind die Mittelwerte $(T_x+T_y)/2$ gegen ihre Differenzen T_x - T_y . Schwarz = P1 (Beginn) und P5 (Ende), blau = P2 (Kühlung), weiß = P3 (Hypothermie), rot = P4 (Wärmung). Markiert sind weiterhin: Mittelwert der Differenzen \pm 1,96*Standardabweichung (SD). Art=arteriell, DS=DoppelSensor, Ves=vesikal, Öso=ösophageal.

		Art	DS	Ves	Öso
Art	CCC	1	0,82	0,69	0,89
	r	1	0,84	$0,\!82$	0,89
	Syst.Fehler	0	-1,12	-0,90	-0,54
	95%KI	0	-9,94; 7,70	-10,62; 8,82	-8,14; 7,06
	SD	0	4,5	4,96	3,88
DS	CCC	0,82	1	0,93	0,93
	r	0,84	1	0,95	0,93
	Syst.Fehler	1,2	0	0,21	0,33
	95%KI	-8,64; 11,04	0	-4,79; 5,21	-5,86; 6,52
	SD	5,02	0	2,55	3,16
Ves	CCC	0,69	0,90	1	0,84
	r	0,82	0,95	1	0,95
	Syst.Fehler	0,90	-0,21	0	-0,27
	95%KI	-9,47; 11,27	-5,01; 4,59	0	-5,72; 5,18
	SD	5,29	2,45	0	2,78
Öso	CCC	0,89	0,93	0,84	1
	r	0,89	0,93	0,95	1
	Syst.Fehler	0,54	-0,33	0,27	0
	95%KI	-7,55; 8,63	-6,23; 5,57	-4,85; 5,39	0
	SD	4,13	3,01	2,61	0

Tabelle 8: Tiefe-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen der Messverfahren. CCC, r, Systematischer Fehler, 95%KI, SD.

CCC=Concordance Correlation Coefficient nach Lin [70], r=Korrelationskoeffizient (nach Pearson), Syst.Fehler=Systematischer Fehler, 95%KI=95%iger Konfidenzintervall, SD=Standardabweichung. Temperaturmessverfahren: Art=arteriell, DS=DoppelSensor, Ves=vesikal, Öso=ösophageal

3.4.3 Phasenabhängige Betrachtungen

Aufgrund der charakteristischen Verläufe während der tiefen Hypothermie soll ergänzend eine phasenweise Betrachtung der Messwerte folgen.

In der Hypothermiegruppe dauerte die Kühlungsphase (P2) durchschnittlich 62 Minuten (23-87 Min), die hypotherme stationäre Phase (P3) 100 Minuten (46-207 Min) und die Erwärmungsphase (P4) 113 Minuten (58-173 Min).

Deskriptiv zeigt Tabelle 9 die Mittelwerte und zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Phase P1 - P5. Die Korrelationen der dynamischen Phasen P2 und P4 zeigen Tabelle 10 und 11. In Abbildung 17 wird das Verhalten zwischen den Temperaturdaten des DoppelSensors und des Vesikalsensors in Form eines nach Phasen aufgeteilten BoxPlots deutlich gemacht.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Phasen der tiefen Hypothermie. $\overline{x} \pm SD$.

	P1	P2	P3	P4	P5
Arteriell	$31,0 \pm 5,41$	$18,1 \pm 5,75$	$15,4 \pm 1,76$	$28,4 \pm 7,23$	$34,8 \pm 3,24$
DoppelSensor	$35{,}2\pm1{,}53$	$27,1 \pm 5,46$	$17,0\pm1,\!81$	$25,1 \pm 7,24$	$35{,}3\pm1{,}22$
Vesikal	$36,0 \pm 1,74$	$26{,}3\pm 6{,}13$	$16,8 \pm 1,15$	$24,1 \pm 6,52$	$36{,}2\pm1{,}66$
Ösophageal	$34{,}4\pm0{,}48$	$22{,}6\pm 6{,}04$	$16,2 \pm 1,86$	$25,3 \pm 7,39$	$35{,}6\pm1{,}56$

Temperaturen in °C. \overline{x} =Mittelwert, SD=Standardabweichung.



Abbildung 17: BoxPlot-Darstellung der Temperaturdifferenzen zwischen Blase (T_{Ves}) und DoppelSensor (T_{DS}) in °C. Aufgeteilt nach Phasen: P1=Beginn, P2=Kühlung, P3=Hypothermie, P4=Wärmung, P5=Ende.

		Art	DS	Ves	Öso
Art	CCC	1	0,339	0,228	0,460
	r	1	0,788	0,801	0,760
DS	CCC	0,339	1	0,783	0,628
	r	0,788	1	0,798	0,735
Ves	CCC	0,228	0,783	1	0,535
	r	0,801	0,798	1	0,941
Öso	CCC	0,460	0,628	0,536	1
	r	0,760	0,735	0,941	1

Tabelle 10: Kühlungs-Phase P2 der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen (CCC und r)

CCC=Concordance Correlation Coefficient nach Lin [70], r=Korrelationskoeffizient (nach Pearson). Temperaturmessverfahren: Art=arteriell, DS=DoppelSensor, Ves=vesikal, Öso=ösophageal

		Art	DS	Ves	Öso
Art	CCC	1	0,810	0,621	0,866
	r	1	0,886	0,849	0,937
Da					
DS	CCC	0,810	1	0,813	0,937
	r	0,886	1	0,924	0,923
Ves	CCC	0,620	0,813	1	0,796
	r	0,849	0,924	1	0,926
Öso	CCC	0,866	0,796	0,796	1
	r	0,937	0,923	0,926	1

Tabelle 11: Wärmungs-Phase P4 der Tiefen-Hypothermie-Gruppe: Korrelationen (CCC und r)

4 Diskussion

Seit Bigelow et al. 1950 [72] zeigen konnten, dass der Sauerstoffverbrauch linear mit der Körpertemperatur fällt und die Ischämie-Toleranz durch Kühlung erhöht wird, spielt die induzierte Hypothermie in der Kardiochirurgie eine zentrale Rolle zur Neuroprotektion. Während die Kühlung des Körpers durch den kardiopulmonalen Bypass ein etabliertes Verfahren darstellt, ist das Wissen über die genaue Wärmeverteilung im Körper weiterhin begrenzt. Es wird vermutet, dass der Temperaturaustausch zwischen Gehirn und thorakalen Organen, eventuell sogar innerhalb des Gehirnes, inhomogen ist. Konventionelle Temperaturwersänderungen nicht adäquat widerspiegeln [43], weshalb derzeit großes Interesse an der Weiterentwicklung neuer Messverfahren - wie zum Beispiel dem hier vorgestellten Heat-flux-Prinzip - besteht.

4.1 Studienbedingungen

Der DoppelSensor mit dem Heat-Flux Prinzip wurde von Gunga [49, 50] und Kimberger [58] schon unter normothermen und Hitzestress-Bedingungen getestet und validiert. Wie sich der Sensor bei hypothermen Temperaturen verhält, ist Inhalt dieser Arbeit. Dazu wurden Messungen in der kardiochirurgischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums Berlin durchgeführt. Als Referenzwert wird zum einen die Blasentemperatur, welche als DHZB-Standard gilt, herangezogen, zum anderen die Temperaturen aus dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Zusätzlich konnten bei den Messungen in tiefer Hypothermie die ösophagealen Temperaturwerte aufgezeichnet werden, welche in der Literatur ebenfalls als sehr gute Näherung an die Körperkerntemperatur beschrieben sind [21, 27]. Zu beachten ist, dass es sich bei der arteriellen Temperatur nicht um eine Körpertemperatur handelt. Vielmehr spiegeln diese Werte die Temperatur des Blutes wider, nachdem es innerhalb der HLM verändert wurde und noch bevor es wieder in den Körperkreislauf eingespeist wird.

Der Begriff der Körperkerntemperatur erfordert eine neue Definition, abhängig davon, an welcher Körperstelle, über welchen Zeitraum und mit welchem Ziel gemessen wird. Unsere Messungen wurden an erkrankten Patienten in tiefer Narkose, unter Hypothermie, bei geöffnetem Thorax und mit extrathorakalem Kreislauf vorgenommen. Neben einer standardisierten statistischen Auswertung wurden daher den Einzelfalldarstellungen besondere Beachtung geschenkt.

Hinzu kommt, dass unter den vorherrschenden Operationsbedingungen - bei offenem Thorax und freigelegtem Herzen - der Ausdruck "Körperkerntemperatur" nur eingeschränkt verwendet werden kann. Das körpereigene thermoregulatorische System wird im Rahmen der Operation größtenteils ausgeschaltet (Vasodilatation durch Nitroprussidnatrium, extrakorporaler Kreislauf, Muskelrelaxation). Die Wärmeverteilung im Körper ist damit fast ausschließlich abhängig von der Temperatur des durch die Herz-Lungen-Maschine eingespeisten Blutes und den wärmeleitenden Eigenschaften der Gewebe. Neben den interindividuellen Unterschieden aufgrund von Körperzusammensetzung und krankheitsbedingten Faktoren, muss sich daher auch das intraindividuelle Verhalten der Messorte zwingend voneinander unterscheiden. Zusätzlich zu den Korrelationen der einzelnen Methoden müssen daher ebenfalls die Dynamik der Messtechniken zueinander und die genaue Analyse der Temperaturdynamik in Bezug auf die Phasen der Operation betrachtet werden. In diesem Zusammenhang wird auch die lineare Analyse, wie sie in vergleichbaren Studien durchgeführt wurde, angezweifelt.

4.2 Dynamik der Temperaturmessung

Bei Betrachtung der Streu- und Bland-Altman-Diagramme bezüglich tiefer und milder Hypothermien zeigt sich, dass es sich nicht um einen linearen Zusammenhang der Messmethoden handelt. Vielmehr beschreiben die Punkte eine Schleife, ähnlich dem von Parkhurst bechriebenen Hysteresemodell [73]. Hysterese ist demnach ein Phänomen, welches in vielen biologischen, physikalischen und ökonomischen Systemen auftritt. Es beschreibt eine Pfadabhängigkeit der Bezugsgrößen und kann damit komplexe, nichtlineare Zusammenhänge veranschaulichen. Vuksanović [74] benutzt Hysteresebetrachtungen, um den Zusammenhang zwischen Blutfluss und Hauttemperatur bei Temperaturveränderungen zu beschreiben, Ozaki [75] bei der Betrachtung von thermoregulatorischer Vasokonstriktion unter Anästhesie und Parkhurst zieht das Hysteresemodell heran, um die Richtungsabhängigkeit der Beziehung von Außentemperatur und Körpertemperatur bei Tieren unter Hitzestress zu analysieren. Die meisten Validierungsstudien biologischer Messsysteme ziehen jedoch lineare Regressionsmodelle heran. Hierbei werden mögliche Pfadabhängigkeiten, wie diese durch die Hysterese beschrieben werden, außer Acht gelassen. Bei den vorliegenden Messungen wird die Schleifenform durch die vorgenommene Phasentrennung aufgebrochen, so dass jede Phase der Schleife getrennt betrachtet werden kann. Dabei wird ersichtlich, dass die typische Hystereseform durch die Phasen der aktiven Temperaturveränderung (P2 und P4) erzeugt wird. Die Breite der Kurve beschreibt dabei die Trägheit des Wärmeflusses der Messorte. Pfadabhängigkeit bedeutet in diesem Fall, dass bei gleicher Temperatur die Richtung des Temperaturwechsels (Kühlung oder Erwärmung) die Dynamik der Messwerte, bzw. deren Differenz und Verhältnis zueinander, beeinflusst. Es handelt sich hier allerdings um ein isoliertes, von außen gesteuertes System, welches selbst keine Thermoregulation betreibt. Daher besteht kein autochtoner thermoregulatorischer Zusammenhang wie von Parkhurst beschrieben. Die Steigung der Temperaturkurven bei Erwärmung und Abkühlung wird von der Kardiotechnik bestimmt.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

4.3.1 Normothermie

Aus den Beobachtungen (exemplarische Patientin sowie Gesamtgruppe) wird deutlich, dass auch bei der Patientengruppe, die keiner externen Temperaturmanipulation unterliegt, Schwankungen im Temperaturprofil auftreten. Diese Schwankungen werden vor allem in den Aufzeichnungen des DoppelSensors ersichtlich, während die vesikalen Messungen hierfür weniger sensibel waren. Aus dem unterschiedlichen dynamischen Verhalten der Sensoren bei, im Rahmen von wenigen Graden, konstanter Temperatur, resultiert die geringe Korrelation zwischen DoppelSensor und Vesikalsensor. Diese beträgt in der Gesamtgruppe r=0,56. Die Vesikaltemperatur wird generell als träge beschrieben [23], während der DoppelSensor nahe am stark perfundierten Gehirn angebracht ist. Korrelationsanalysen sind dementsprechend nicht geeignet, um unter diesen Bedingungen die Messgenauigkeit zu beurteilen. Betrachtet man jedoch die Standardabweichung, wird ersichtlich, dass der mittlere Unterschied zwischen DoppelSensor und vesikalem Sensor nur knapp über einem Grad Celsius liegt (SD=1,01).

Kimberger et al. [58] verglichen in einer 2009 publizierten Studie die Messungen des DoppelSensor mit den Temperaturen im distalen Ösophagus. 98% der DoppelSensor-Werte lagen dabei innerhalb von $\pm 0,5$ °C der Ösophagealtemperaturen. Der CCC betrug 0,93. Bei den von uns an normothermen Patienten vorgenommen Messungen variieren die Messwerte stärker als von Kimberger et al. beschrieben. Kimbergers Messungen beziehen sich allerdings auf Patienten auf der Intensivstation und während nicht-kardiochirurgischer Operationen und es wird die Temperatur im Ösophagus, welcher anatomisch nahe am Kopf liegt, als Referenzwert für den DoppelSensor herangezogen. Bei unseren Messungen der normothermen Patienten handelt es sich um offene kardiochirurgische Operationen. Es liegt also ein geöffnetes Operationsgebiet zwischen Kopf und der anatomisch weit entfernten Harnblase. Eine größere Streubreite der Messwerte war daher durchaus zu erwarten.

Die im arteriellen Schenkel der HLM gemessene Temperatur zeigt sowohl im Hinblick auf Korrelationen als auch in Bezug auf Standardabweichungen und Konfidenzintervall einen engeren Zusammenhang zu den DoppelSensor-Messungen (r=0,48; SD=1,0; 95%KI=-1,57;2,35) als zur Blasentemperatur (r=0,21; SD=1,83; 95%KI=-3,31;3,87).

4.3.2 Milde Hypothermie

Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Gruppe (seltene Operationstechnik) scheint es sinnvoll, vor allem die Dynamik der Einzelmessungen zu betrachten. Bei den Temperaturverläufen der Patienten mit milder Hypothermie fällt folgendes auf: In zwei der drei Messungen fallen die Temperaturen des DoppelSensors bei Kühlung schneller ab und steigen bei Wärmung ebenfalls schneller wieder an als die Vesikaltemperaturen. Der DoppelSensor reagiert also schneller auf die induzierten Temperaturveränderungen und folgt der Verlaufskurve der arteriellen Temperatur enger als der Blasensensor. Am Ende der Kühlung wird der starke Abfall der arteriellen Temperatur nur von den DoppelSensorwerten widergespiegelt, die Vesikaltemperatur reagiert darauf nicht. Weiterhin zeigen die Verläufe der DoppelSensorwerte eine deutliche Spitze am Ende der Wärmung, welche von der Vesikalsonde nicht erfasst wird. Nimmt man an, dass diese hyperthermen Spitzenwerte ein tatsächliches Ereignis im Gehirn repräsentieren, so deuten sie auf eine Einschränkung der Aussagekraft der vesikalen Messung hin, welche diese nicht adäquat abbilden kann. Dieses Phänomen sollte jedoch mit einer größeren Fallzahl untersucht werden. In den Streu- und Bland-Altman-Diagrammen ist die bereits beschriebene hystereseartige Abhängigkeit der Messpunkte zu erkennen.

4.3.3 Tiefe Hypothermie

Die tiefste Temperatur, die mit dem DoppelSensor aufgezeichnet wurde, beträgt 12,7 °C. Sie liegt damit 1,2 °C unter der tiefsten gemessenen Temperatur des Blasensensors (13,9 °C), 0,6 °C über der tiefsten Ösophagealtemperatur (12,1 °C) und 3,4 °C über der tiefsten vom arteriellen Messsensor erfassten Temperatur (9,3 °C). Extrem niedrige Körpertemperaturen stellen somit keine Einschränkung für die Funktionalität des DoppelSensors dar.

In der Temperatur-Zeit-Kurve des beispielhaft dargestellten Patienten (Abbildung 11 auf Seite 28) wird die Wannen-Form des Temperaturverlaufs von allen Messmethoden wiedergegeben. Besonders eng zueinander verhalten sich dabei jeweils die Temperaturen von DoppelSensor und Vesikalsonde, und von Ösophagus und HLM-Sensor.

In den Bland-Altman-Diagrammen sind deutliche Hysteresschleifen zu erkennen. Im Vergleich zu arterieller und ösophagealer Temperatur reagiert der DoppelSensor verzögert. Im Vergleich mit den Vesikaldaten lässt sich diesbezüglich keine eindeutig Aussage treffen. Bezieht man die dynamische Komponente mit ein, indem man die quadratische Regression für Kühlungs- und Wärmungsphase betrachtet, ergeben sich Korrelationen von über 0,99 zwischen dem DoppelSensor und den übrigen Messverfahren.

Bei der statistischen Betrachtung der Gesamtgruppe zeigen Vesikaltemperatur und die Aufzeichnungen des DoppelSensors die engste Beziehung zueinander (Pearson-Korrelationskoeffizient = 0,95 und CCC = 0,93), was zunächst erstaunt, da die Messpunkte räumlich weit voneinander entfernt liegen und sich die Gewebeeigenschaften deutlich unterscheiden (Flüssigkeit versus Gehirnmasse). Die geringste Korrelation besteht zwischen arterieller Messung und Vesikalmessung (r=0,82; CCC=0,69). Betrachtet man die Bland-Altman-Diagrame, so fällt auf, dass die Dynamik der Messergebnisse bei den einzelnen Patienten nahezu gleich ist. So kann man beim Vergleich des DoppelSensors mit der arteriellen Temperatur bei allen Patienten eine Verzögerung des DoppelSensors beobachten. Das ist in Anbetracht des Messaufbaus zu erwarten. Jedoch zeigt beispielsweise auch der Vergleich der Ösophagealund Vesikaltemperaturen bei allen Patienten eine ähnliche Dynamik. Eine Ausnahme bildet das Bland-Altman-Diagram von DoppelSensor versus Vesikalsensor - hier lässt sich keine klare Tendenz feststellen.

Die teilweise erheblichen Temperaturdifferenzen zu einem bestimmten Zeitpunkt sind Fol-

ge der zeitlichen Verzögerung der Erfassung von Temperaturveränderungen und sollten nicht isoliert als Messungenauigkeit gewertet werden. Sowohl die Pearson-Korrelation als auch Lins CCC berechnen nur die Übereinstimmung zweier Messwerte zu einzelnen Zeitpunkten. Um die dynamisch-zeitliche Komponente mit einbeziehen zu können, wäre die Entwicklung und Etablierung entsprechender Modelle wünschenswert. In der vorliegenden, wie auch in ähnlichen Studien, werden die dynamischen Zusammenhänge daher meist graphisch in Form von Bland-Altman-Diagramen dargestellt.

Die meisten vergleichbaren Studien gehen allerdings zudem von einer Temperaturmessung als Standardreferenz aus. Als solche Referenzen werden u.a. die direkte Gehirntemperatur [46, 21], die Jugularvenentemperatur [22, 43], die Temperatur im venösen Schenkel der HLM [51], die Temperatur im arteriellen Schenkel der HLM [76], die Ösophagealtemperatur [28, 58] oder die Vesikaltemperatur [77] herangezogen. Diese Herangehensweise ignoriert jedoch die Dynamik der Temperaturveränderung, die sich schon allein aus dem anatomisch vorbestimmten Verlauf des gekühlten Blutes im Körperkreislauf und dessen Austausch mit dem umgebenden Gewebe ergibt. In dieser Arbeit wird daher auf die Identifizierung einer der gemessenen Methoden als absolute Referenz verzichtet und eine deskriptive Herangehensweise gewählt, um die dynamischen Prozesse zu verdeutlichen und die einzelnen Methoden untereinander zu vergleichen. Als Orientierung dient die arterielle Oxygenator-Temperatur. Da sie in der HLM gemessen wird, spiegelt sie keine Körpertemperatur wider, sondern vielmehr die Ausgangstemperatur des Blutes bei Eintritt in den Körper. In der Kühlungsphase P2 reagiert dementsprechend die arterielle Messung als erste auf den Temperaturabfall. Die engste Korrelation damit zeigt die Vesikaltemperatur (r=0.80), es folgen die vom Doppel-Sensor aufgezeichneten Temperaturen (r=0,79) und die Ösophagealtemperatur (r=0,76)). In der stationären Phase der tiefen Hypothermie und während des Kreislaufstillstandes lässt sich kein deutlicher Trend im Temperaturverhalten erkennen. Der DoppelSensor erfasst tendenziell höhere Temperaturen als die anderen Messverfahren, liegt jedoch in zwei Messungen unterhalb von Vesikal- und Ösophagealtemperatur. Die Wiedererwärmung (P4) wird, wie auch die Kühlung, durch die HLM eingeleitet. Dementsprechend erkennt man auch hier die Temperaturveränderung als erstes in der arteriellen Messung. In dieser Phase zeigt allerdings die Vesikaltemperatur in 8 der 9 Patienten den langsamsten Wiederanstieg und die schwächste Korrelation (r=0,85), während die Ösophagealtemperatur am engsten mit der arteriellen Temperatur korreliert (r=0.94) und der DoppelSensor eine Korrelation von r=0.88zeigt. Wie die einzelnen Verfahren die Temperaturveränderung wiederspiegeln, ist folglich nicht ausschließlich von Messort bzw. Messmethode abhängig, sondern wird auch durch den Prozess selbst (Kühlung versus Erwärmung) beeinflusst.

4.3.4 Überblick vergleichbarer Studien

Wie bereits angedeutet, herrscht in der Literatur keineswegs Klarheit über die ideale Messmethode, es gibt daher keine standardisierte Vergleichsmethode. Sowohl Camboni et al. [46]

als auch Stone et al. [21] verglichen die direkt im Gehirn gemessene Temperatur mit anderen Methoden. Camboni et al. führten eine Studie an neurochirurgischen Patienten durch, welchen unter hypothermem Kreislaufstillstand Aneurysmen im Gehirn operiert wurden. Unter diesen Vorraussetzungen konnte er die direkte Gehirntemperatur messen und verglich diese mit Temperaturmessungen in Tympanon, Blase, Rektum und Pulmonalarterie. Er ermittelte dabei den stärksten Zusammenhang zwischen Gehirn- und Blasentemperatur mit einer Pearson-Korrelation von r=0,83. Im Mittel unterschieden sich die beiden Methoden nur um $-0.8 \ (\pm 2.6)$ °C. Im Gegensatz dazu korrelierte die mit einem Swan-Ganz-Katheter ermittelte Temperatur der Pulmonalarterie nur mit r=0,63 mit der Gehirntemperatur. Da der Bypass jedoch über femorale Kanülierung, also bei geschlossenem Thorax, erfolgte, unterschied sich das Operationsgebiet deutlich von der hier vorliegenden Situation. Stone et al. führten eine vergleichbare Studie durch, jedoch mit dem Ergebnis, dass keiner der einbezogenen Messorte (tympanal, nasopharyngeal, ösophageal, vesikal, rectal und in der Pulmonalarterie) die Gehirntemperatur adäquat widerspiegelten [21]. Zwar zeigten die Messungen im Nasopharynx, Ösophagus und Pulmonalarterie die besten Korrelationen mit der Gehirntemperatur, jedoch unterstreicht die Studie, dass nur durch das Einbeziehen mehrer Messorte eine Näherung an die tatsächliche Kerntemperatur abgeschätzt werden kann. Nussmeier et al. [22] beschreiben ebenfalls eine große Diskrepanz der einzelnen Messorte, empfehlen jedoch die Temperatur im arteriellen Schenkel der HLM als Referenzwert. Während alle anderen von ihm untersuchten Messorte (Nasopharynx, Ösophagus, Harnblase und Rectum) keine verlässlichen Korrelationen mit der Referenzmessung im Bulbus der Vena jugularis erreichten, fand er einen engen Zusammenhang der arteriellen (extrakorporal gemessenen) Temperatur mit der venösen Jugulartemperatur.

Ein weiterer umstrittener Faktor bei der Steuerung der Hypothermie ist die Aufwärmrate [42, 69, 19]. Bei der Wiedererwärmung besteht die Gefahr einer zerebralen Hyperthermie, welche ischämische Gehirnschäden durch verschiedene Mechanismen (Erhöhung der Stoffwechselrate mit vermehrtem O_2 -Bedarf, vermehrter Ausschuss exzitatatorischer Aminosäuren u.a.) hervorrufen kann [18, 19]. Dieser hypertherme ,overshoot' ist mit verschlechterten neurologischen Ergebnissen assoziiert [78, 79, 43]. Genau in dieser Phase kommt es bei vergleichbaren Studien in der Literatur zu den größten Unterschieden zwischen den einzelnen Messmethoden. Nussmaier spricht bezüglich der Unterschiede der Messorte der individuellen Patienten von ,striking unpredictability in the degree of temperature discrepency' [22]. Diese Diskrepanz der Messwerte in der Erwärmungsphase lässt sich auch in der vorliegenden Untersuchung deutlich erkennen. Es bestehen Unterschiede der Messwerte von bis zu 6-7 °C.

Im Zeitraum von bis zu 8 Stunden postoperativ wird zudem von einer "vulnerablen Phase' gesprochen, in welcher hypertherme Abweichungen ("overshoot' der Temperatur) unbedingt vermieden werden sollten [69, 24]. In dieser Zeit ist also ein kontinuierliches Temperaturmonitoring von großer Bedeutung.

4.4 Einschränkungen

In diesem Zusammenhang sollte zunächst auf die Vorteile und Einschränkungen der Vergleichswerte eingegangen werden.

Sowohl Camboni [46] als auch Zeiner [28] et al. konnten für die Vesikaltemperatur auch bei hypothermen Patienten eine ausreichend gute Korrelation mit direkter Gehirntemperatur bzw. Pulmonalarterientemperatur bestätigen.

Fallis [44] bewertet in seiner Review von 8 Studien, in denen die Vesikal- mit den Pulmonalarterientemperaturen verglichen wurden, die Blasentemperatur als verlässlichen Indikator der Kerntemperatur. Nussmeier [22] untersuchte die Abweichungen verschiedener Messorte (Nasopharynx, Ösophagus, Blase und Rektum) zur Jugularvenentemperatur bei Operationen mit hypothermem kardiopulmonalem Bypass. Er fand signifikante Unterschiede zwischen den Messorten, mit besonders großen Abweichungen bei Blasen- und Rektaltemperatur. Eine statistische Auswertung der Messwerte und deren Unterschiede führte er jedoch nicht durch.

In anderen Studien wird die Blase als zu träge beschrieben, um auf Temperaturwechsel adäquat zu reagieren [52, 23, 80]. Dementsprechend ist die Harnblase als Messort nicht unumstritten.

Zusätzlich sollte man die mögliche Abhängigkeit der Vesikaltemperatur vom Urinfluss betrachten. Horrow [52] postuliert, dass die Messgenauigkeit von der ausgeschiedenen Urinmenge beeinflusst wird. Dies scheint einleuchtend, wenn man bedenkt, dass der Vesikalsensor auf Temperaturunterschiede im Ultrafiltrat des Blutes reagiert und die Natrium-Kalium-ATPase der Niere temperaturabhängig ist. Wie sich die Nierentätigkeit unter Hypothermie verändert und welche Auswirkungen das auf die Messgenauigkeit hat, darüber besteht bisher kein Konsens. Während Guluma [81] und Morales [82] eine Verminderung der Nierenfunktion beobachteten, fanden Gil-Rodriguez [83] eine Erhöhung und Zeiner [84] primär eine Erhöhung, nach 12 Stunden eine Verminderung der GFR. Die umfassendste Untersuchung dieses Phänomens führten Fallis et al. 2005 durch [85]. So konnten sie zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen Urinfluss und der Abweichung zwischen Blasen- und Pulmonalarterientemperatur feststellen, diese Abweichung war allerdings so gering, dass sie den Einfluss des Urinflusses auf die Verlässlichkeit der Blasentemperatur als klinisch nicht relevant einstuften. In unserem Fall würde eine verminderte GFR nach Kreislaufstillstand zwar die verzögerte Antwort der in der Blase gemessenen Temperatur bei Wiedererwärmung erklären, jedoch konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Korrelation der Messwerte und der intraoperativ ausgeschiedenen Urinmenge feststellen. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass wir die Blasensensoren nicht einzeln auf ihre Funktion kontrollieren konnten, da diese noch über Tage im Patienten verblieben.

Die ösophageale Temperaturmessung wird von vielen Autoren als Goldstandard beschrieben [36, 19]. Der distale Ösophagus grenzt direkt an das Herz und bietet somit einen idealen, zentral im Körper gelegenen Messort. Im Rahmen offener kardiochirurgischer Operationen steht jedoch das gesamte Mediastinum im direkten Austausch mit der Umgebungsluft und unterliegt damit externen Temperatureinflüssen. Die Repräsentanz dieses Messortes für den Körperkern ist somit zweifelhalft. Zwar reagiert die Ösophagealtemperatur generell schneller als andere Messverfahren auf Temperaturmanipulationen, ob dies tatsächlich die Verhältnisse in Geweben wie dem Gehirn repräsentiert, ist jedoch letztendlich ungeklärt. Die Temperatur wurde durch eine im Ösophagus platzierte Temperatursonde aufgezeichnet. Da die Einführung dieser Sonde nicht unter Ultraschallkontrolle durchgeführt wurde, kann nicht für eine optimale Lage im unteren Drittel garantiert werden. Weiterhin sind Lageverschiebungen durch den zeitweise zusätzlich im Ösophagus eingeführten Schallkopf für die transösophageale Echokardiographie möglich. Während dieser Phasen kam es zudem wiederholt zu Messwertausfällen.

Die arterielle Messung fand ausserhalb des Körpers im Oxygenator der Herz-Lungen-Maschine statt. Sie bietet somit eine objektive, reine Temperaturmessung unabhängig von Einflussfaktoren des Gewebes. Es muss jedoch erwähnt werden, dass unterschiedliche Oxygenatoren-Modelle verwendet wurden und daher nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die jeweiligen, integrierten Temperatursensoren minimal voneinander unterscheiden. Die arterielle Messung ist eher als Soll-Wert denn als Ist-Wert der Körpertemperatur zu betrachten.

Bezüglich des DoppelSensors stehen bisher keine Daten zur Verfügung, um einzuschätzen, wie stark die gemessene Temperatur in Abhängigkeit zum Blutfluss steht. Allgemein ist der Wärmefluss abhängig von der Perfusion. Wenn keine Perfusion besteht, müsste der Wärmeübertragungskoeffizient des Gewebes niedriger als unter Normalbedingungen sein, da der Wärmeübertragungskoeffizient des Gewebes direkt proportional zur Wärmeleitfähigkeit ist. Bezieht man diesen Faktor in die Berechnungen mit ein, müsste T_c bei fehlender Perfusion höher sein. Da dies nicht der Fall ist, könnte während des Abschnittes des Kreislaufstillstandes T_c unterschätzt werden. Obwohl in den Berechnungen des DoppelSensors eine Korrekturgleichung für äußere Bedingungen wie Luftzug mit einbezogen ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Temperaturänderungen der Umgebungsluft die Messgenauigkeit des Sensors beeinflussen. Besonders das Auflegen von Eiswürfeln auf den Kopf des Patienten während des Zeitraums des Kreislaufstillstandes, könnte die korrekte Erfassung des Wärmeflusses beeinflussen. Zwar wurde darauf geachtet, den Sensor durch Auflegen von Kompressen weitestgehend von dem Eis abzuschirmen, dies war jedoch nur insoweit möglich, wie es nicht die adäquate Kühlung des Patienten behinderte.

Ein weiterer, unbekannter Faktor betrifft das Temperaturverhalten des Gehirns selbst. Hercus et al. [86] untersuchten das Verhalten unterschiedlicher Messorte im Vergleich zur direkten Gehirntemperatur bei Schafen im Eisbad. Er fand dabei, dass die Temperatur der Jugularvene, die von anderen Autoren als sehr geeignet postuliert wird, "zu schnell' reagiert, also bei Kühlung kälter als das Gehirn und bei Wärmung wärmer als das Gehirn ist. Dementsprechend ist das Gehirn nicht ausschließlich von der Bluttemperatur abhängig. Hinzu kommen körpereigene Mechanismen zum Schutz vor Auskühlung, wie Vasokonstriktion,

Kältezittern und Umverteilung des Blutvolumens. Inwieweit diese Mechanismen durch die Anästhesie und Operationsbedingungen ausgeschaltet bzw. beeinflusst werden, kann nicht endgültig geklärt werden. Bone [80] beschreibt den Nasopharynx und Ösophagus als Gebiete mit hohem Blutfluss. Diese repräsentieren daher eher die Temperatur des eingespeisten Blutes der HLM als das tatsächliche Gewebe. Methoden, die mehr auf die Messung der Gewebetemperatur konzentriert sind, bieten daher eventuell ein akzeptableres Ergebnis. Dies gilt auch als positives Argument für die Verzögerung bei Blasen- und Rektaltemperatur – sie dient als Sicherheitspuffer. Es wird vermutet, dass die Gehirntemperatur heterogen ist und einige Teile des Hirns schneller kühlen als andere [43, 21, 24]. Bestehen noch signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt des induzierten Kreislaufstillstandes, kann für Teile des Gehirns keine suffiziente Neuroprotektion mehr garantiert werden. Nimmt man folglich die Blasenbzw. Rektaltemperatur als Indikator der Zieltemperatur, wird sichergestellt, dass alle Abschnitte des Gehirns gleichmäßig kalt sind [19]. Die Schwäche dieses Argumentes liegt jedoch in der Wiedererwärmung. Während bei der Kühlung eine komplette Neuroprotektion erst besteht, wenn das sich am langsamsten abkühlende Gewebe genügend kalt ist, können bei der Wiedererwärmung Schäden eintreten, sobald das sich am schnellsten erwärmende Gebiet über die Zieltemperatur hinausschießt [79].

Andere Autoren postulieren, dass das Gehirn ein hochperfundiertes Organ ist und sich damit Schwankungen der Bluttemperatur direkt in der Gehirntemperatur niederschlagen. Dies würde für in den Blutstrom eingebaute Sensoren sprechen, die die Bluttemperatur an der Pulmonalarterie oder Jugularvene messen [51].

Sowohl Camboni [46] als auch Stone [21] verglichen im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe die direkt im Gehirn gemessene Temperatur mit herkömmlichen Messorten bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass unter Hypothermie. Stone beobachtete, dass die Temperatur an zentralen Messorten mehrere Grade von der Gehirntemperatur abwich, wobei sie diese zeitweise sowohl über- als auch unterschätzte. Er konnte keinen einzelnen Messort identifizieren, welcher in allen Phasen der Operation mit der Gehirntemperatur übereinstimmende Ergebnisse lieferte. Camboni fand die höchste Korrelation beim Vergleich der Gehirntemperatur mit der Blase, mit einer maximalen Differenz von -0,8 ($\pm 2,6$) °C. Er beurteilt diesen Messort als reliable Referenz der Gehirntemperatur. Akata [51] legte die Theorie zugrunde, dass das Gehirn als hochperfundiertes Organ dieselbe Temperatur besitzt wie die gemischt-venöse Bluttemperatur, wie sie im venösen Schenkel der Herz-Lungen-Maschiene gemessen werden kann. Davon ausgehend konnte er eine hohe Korrelation dieser Temperatur mit der Pulmonalarterientemperatur beobachten, während er die Nasopharyngeal-, Blasenund Zero-Heat-Flux-Temperatur als nicht realiabel während Kühlung und Wärmung im Rahmen von Operationen unter tiefer Hypothermie einschätzte.

Für den individuellen Patienten ist bisher nicht genau bekannt, wie lange gekühlt werden sollte, um die optimale Neuroprotektion zu erreichen. Dies zum einen aufgrund der aufgeführten Limitation der Temperaturmessorte und deren Genauigkeit, zum anderen wegen der derzeit immer noch fehlenden, evidenzbasierten Daten zur optimalen Zieltemperatur. Des weiteren spielen bei der Kühlung auch Faktoren wie Körpergröße, Temperatur des Perfundates, Pumpgeschwindigkeit und individuelle physiologische Faktoren wie pCO_2 -Management eine Rolle [19]. Diese Größen können das Wärmeverhalten vor allem in Bezug auf Wärmeausbreitung und Verteilung beeinflussen, weshalb eine gehirnnahe Messstelle zu bevorzugen wäre. Zusätzlich wird bei antegrader oder retrograder Perfusion das Gehirn abgekoppelt vom restlichen Körper perfundiert. Daher könnten sich die Temperaturen von Kopf und Rumpf unterscheiden und alle Messorte halsabwärts wären nicht mehr in der Lage, die Gehirntemperatur wiederzugeben. Die Messung direkt am Kopf wären daher wünschenswert. Das gleiche gilt bei zusätzlicher Kühlung des Kopfes mit Eisbeuteln, wie von vielen Autoren empfohlen [9] und auch im DHZB praktiziert.

4.5 Ausblick

Ziel der gegenwärtigen Forschung ist es, eine verlässliche Kerntemperaturmessung auf nichtinvasivem Wege zu erreichen. Die Hautoberfläche wird durch viele Faktoren wie Außentemperatur, Schwitzen, lokale Durchblutung, etc. beeinflusst und gibt daher die Kerntemperatur nicht korrekt wieder. Um dieses Problem zu lösen, wurden sowohl die Methode des "Zero-Heat-Flux" [28] als auch die hier beschriebene Methode der Wärmeflussmessung entwickelt. Je weiter die Temperaturen in Extrembereiche abweichen, desto gefährlicher ist es für den Organismus und desto wichtiger ist ein verlässliches Messgerät.

Der DoppelSensor misst direkt an der Stelle, die es zu überwachen gilt und gibt die Temperatur des Gewebes wieder. Zusätzlich ist er nicht invasiv, leicht zu bedienen und benötigt keine weiteren Heizelemente wie bei der Zero-Heat-Flux-Methode [48, 62]. Die kraniale Position an der Stirn ist ein jederzeit gut erreichbarer Messort und Verfälschungen durch falsche Platzierung sind so gut wie ausgeschlossen. Er ermöglicht damit ein einfaches und kontinuierliches Monitoring. Bei kardiochirurgischen Operationen mit sensiblem Temperaturmanagement könnte er einen weiteren wichtigen Anhaltspunkt zum Rückschluss auf die tatsächliche Gehirntemperatur liefern. Die Möglichkeit des nicht-invasiven Monitorings ist weiterhin – wie schon von Kimberger empfohlen [58] - bei kleinen operativen Eingriffen in Regionalanästhesie von Vorteil, da der Patient meist keine invasive Temperaturmessung toleriert, jedoch trotzdem der Gefahr von hypothermen Entgleisungen ausgesetzt ist [26, 30, 56, 87]. Zum anderen wäre dieses Messprinzip optimal für den Einsatz außerhalb des Krankenhauses – z.B. im Rahmen der alpinen Bergrettung, bei akzidentellen Hypothermien oder bei schon im Krankenwagen begonnener Kühlung nach kardiopulmonaler Reanimation.

Um den DoppelSensor für den Einsatz in diesen Bereichen zu validieren, fehlen derzeit entsprechende Studien. Mit dieser Untersuchung konnte bereits gezeigt werden, dass der DoppelSensor im Stande ist, auch sehr niedrige Körpertemperaturen zu erfassen und dabei eine vergleichbare Dynamik wie die Vesikaltemperatur aufweist. Dennoch bestehen zum Teil erhebliche Temperaturschwankungen, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die verschiedenen Messmethoden nicht linear zueinander verhalten. Starre Analysemethoden bei dynamischen Temperaturverläufen müssen damit in Frage gestellt werden. Da es sich in dieser Studie um eine experimentelle Pilotstudie mit sehr kleinem Patientenkollektiv handelt, können keine Empfehlungen für die Verwendung des DoppelSensors im klinischen und präklinischen Umfeld ausgesprochen werden. Jedoch konnten wir eine hohe Vergleichbarkeit der Temperaturdaten des DoppelSensors mit den Referenzdaten zeigen. Umfangreichere Validierungsstudien könnten daher durch die vorliegende Studie gestützt werden und wären wünschenswert.

Literatur

- [1] K Brinkbäumer. Ein perfekter Unfall. Der Spiegel, 8:64–68, 2007.
- [2] R G Bolte, P G Black, R S Bowers, J K Thorne, and H M Corneli. The use of extracorporeal rewarming in a child submerged for 66 minutes. JAMA, 260(3):377–379, Jul 1988.
- [3] J M Hynson, D I Sessler, A Moayeri, and J McGuire. Absence of nonshivering thermogenesis in anesthetized adult humans. *Anesthesiology*, 79(4):695–703, Oct 1993.
- [4] M Holzer, W Behringer, W Schörkhuber, and et al. Mild hypothermia and outcome after cpr. hypothermia for cardiac arrest (haca) study group. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 111:55–58, 1997.
- [5] J P Nolan, P T Morley, T L Vanden Hoek, et al., and International Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation. *Circulation*, 108(1):118–121, Jul 2003.
- [6] B Wolff, K Machill, D Schumacher, I Schulzki, and D Werner. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. Int J Cardiol, 133(2):223–228, Apr 2009.
- [7] S A Bernard, T W Gray, M D Buist, and et al. Treatment of comatose survivors of outof-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 346(8):557–563, Feb 2002.
- [8] D I Sessler. Defeating normal thermoregulatory defenses: induction of therapeutic hypothermia. *Stroke*, 40(11):e614–21, Nov 2009.
- [9] E Apostolakis and K Akinosoglou. The methodologies of hypothermic circulatory arrest and of antegrade and retrograde cerebral perfusion for aortic arch surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 14(3):138–48, Jun 2008.
- [10] N T Kouchoukos, P Masetti, C K Rokkas, S F Murphy, and E H Blackstone. Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Ann Thorac Surg, 72(3):699–707, Sep 2001.
- [11] A Kurz, D I Sessler, E Narzt, A Bekar, R Lenhardt, G Huemer, and F Lackner. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. J Clin Anesth, 7(5):359–66, Aug 1995.

- [12] A Kurz, D I Sessler, and R Lenhardt. 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(19):1209–15, May 1996.
- [13] S M Frank, L A Fleisher, M J Breslow, M S Higgins, K F Olson, S Kelly, and C Beattie. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. a randomized clinical trial. JAMA, 277(14):1127–34, Apr 1997.
- [14] N Nesher, E Zisman, T Wolf, and et al. Strict thermoregulation attenuates myocardial injury during coronary artery bypass graft surgery as reflected by reduced levels of cardiac-specific troponin i. Anesth Analg, 96(2):328–335, Feb 2003.
- [15] N Sultan, K D Theakston, R Butler, and R S Suri. Treatment of severe accidental hypothermia with intermittent hemodialysis. *CJEM*, 11(2):174–177, Mar 2009.
- [16] Statistisches Bundesamt. www.destatis.de, April 2011.
- [17] J T Strauch, D Spielvogel, A Lauten, and et al. Technical advances in total aortic arch replacement. Ann Thorac Surg, 77(2):581–589, Feb 2004.
- [18] C W Hogue, Jr, C A Palin, and J E Arrowsmith. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. Anesth Analg, 103(1):21–37, Jul 2006.
- [19] G B Mackensen, D L McDonagh, and D S Warner. Perioperative hypothermia: use and therapeutic implications. J Neurotrauma, 26(3):342–58, Mar 2009.
- [20] T Heidenreich, M Giuffre, and J Doorley. Temperature and temperature measurement after induced hypothermia. Nurs Res, 41(5):296–300, 1992.
- [21] J G Stone, W L Young, C R Smith, R A Solomon, A Wald, N Ostapkovich, and D B Shrebnick. Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology*, 82(2):344–51, Feb 1995.
- [22] N A Nussmeier, W Cheng, MR Marino, T Spata, S Li, G Daniels, T Clark, and W K Vaughn. Temperature during cardiopulmonary bypass: the discrepancies between monitored sites. Anesth Analg, 103(6):1373–9, Dec 2006.
- [23] G E Langham, A Maheshwari, K Contrera, J You, E Mascha, and D I Sessler. Noninvasive temperature monitoring in postanesthesia care units. *Anesthesiology*, 111(1):90–6, Jul 2009.
- [24] D I Sessler. Perioperative heat balance. Anesthesiology, 92(2):578–96, Feb 2000.

- [25] H-C Gunga. Wärmehaushalt und Temperaturregulation. In E-J Speckmann, J Hescheler, and R Köhling, editors, *Physiologie*, chapter 15, pages 615–641. Urban und Fischer, 5 edition, 2008.
- [26] D I Sessler. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. Anesthesiology, 109(2):318–38, Aug 2008.
- [27] J-Y Lefrant, L Muller, J Emmanuel de La Coussaye, M Benbabaali, C Lebris, N Zeitoun, C Mari, G Saïssi, J Ripart, and J-J Eledjam. 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(3):414–8, Mar 2003.
- [28] A Zeiner, J Klewer, F Sterz, M Haugk, D Krizanac, C Testori, H Losert, S Ayati, and M Holzer. Non-invasive continuous cerebral temperature monitoring in patients treated with mild therapeutic hypothermia: an observational pilot study. *Resuscitation*, 81(7):861–6, Jul 2010.
- [29] S M Frank, J M Nguyen, C M Garcia, and R A Barnes. Temperature monitoring practices during regional anesthesia. Anesth Analg, 88(2):373–7, Feb 1999.
- [30] O Kimberger, D Cohen, U Illievich, and R Lenhardt. Temporal artery versus bladder thermometry during perioperative and intensive care unit monitoring. Anesth Analg, 105(4):1042–7, table of contents, Oct 2007.
- [31] K Lattavo, J Britt, and M Dobal. Agreement between measures of pulmonary artery and tympanic temperatures. *Res Nurs Health*, 18(4):365–70, Aug 1995.
- [32] J Rubia-Rubia, A Arias, A Sierra, and A Aguirre-Jaime. Measurement of body temperature in adult patients: Comparative study of accuracy, reliability and validity of different devices. *Int J Nurs Stud*, Dec 2010.
- [33] L Lawson, E J Bridges, I Ballou, R Eraker, S Greco, J Shively, and V Sochulak. Accuracy and precision of noninvasive temperature measurement in adult intensive care patients. *Am J Crit Care*, 16(5):485–96, Sep 2007.
- [34] J V Craig, G A Lancaster, S Taylor, P R Williamson, and R L Smyth. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*, 360(9333):603–9, Aug 2002.
- [35] G W Molnar and R C Read. Studies during open-heart surgery on the special characteristics of rectal temperature. J Appl Physiol, 36(3):333–6, Mar 1974.

- [36] N P O'Grady, P S Barie, J G Bartlett, et al., American College of Critical Care Medicine, and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the american college of critical care medicine and the infectious diseases society of america. *Crit Care Med*, 36(4):1330– 1349, Apr 2008.
- [37] K E Cooper and J R Kenyon. A comparison of temperatures measured in the rectum, oesophagus, and on the surface of the aorta during hypothermia in man. Br J Surg, 44(188):616–9, May 1957.
- [38] K Shiraki, N Konda, and S Sagawa. Esophageal and tympanic temperature responses to core blood temperature changes during hyperthermia. J Appl Physiol, 61(1):98–102, Jul 1986.
- [39] V D Hooper and J O Andrews. Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biol Res Nurs*, 8(1):24–34, Jul 2006.
- [40] G E Webb. Comparison of esophageal and tympanic temperature monitoring during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg, 52(5):729–33, 1973.
- [41] C M Crowder, R Tempelhoff, M A Theard, M A Cheng, A Todorov, and R G Dacey. Jugular bulb temperature: comparison with brain surface and core temperatures in neurosurgical patients during mild hypothermia. J Neurosurg, 85(1):98–103, Jul 1996.
- [42] A M Grigore, C F Murray, H Ramakrishna, and G Djaiani. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? Anesth Analg, 109(6):1741–51, Dec 2009.
- [43] H Kaukuntla, D Harrington, I Bilkoo, T Clutton-Brock, T Jones, and R S Bonser. Temperature monitoring during cardiopulmonary bypass-do we undercool or overheat the brain? Eur J Cardiothorac Surg, 26(3):580-5, Sep 2004.
- [44] W M Fallis. Monitoring urinary bladder temperature in the intensive care unit: state of the science. Am J Crit Care, 11(1):38–45; quiz 47, Jan 2002.
- [45] R S Erickson and S K Kirklin. Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med*, 21(10):1528–1534, Oct 1993.
- [46] D Camboni, A Philipp, K-M Schebesch, and C Schmid. Accuracy of core temperature measurement in deep hypothermic circulatory arrest. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 7(5):922–4, Oct 2008.

- [47] J D Fisher, C Schaefer, and J J Reeves. Successful resuscitation from cardiopulmonary arrest due to profound hypothermia using noninvasive techniques. *Pediatr Emerg Care*, 27(3):215–217, Mar 2011.
- [48] L P Teunissen, J Klewer, A de Haan, J J de Koning, and H A Daanen. Non-invasive continuous core temperature measurement by zero heat flux. *Physiol Meas*, 32(5):559– 570, Mar 2011.
- [49] H-C Gunga, M Sandsund, R E Reinertsen, F Sattler, and J Koch. A non-invasive device to continously determine heat strain in humans. *Journal of Thermal Biology*, 33:297–307, 2008.
- [50] H-C Gunga, A Werner, A Stahn, M Steinach, T Schlabs, E Koralewski, D Kunz, D L Belavý, D Felsenberg, F Sattler, and J Koch. 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:S63–8, Oct 2009.
- [51] T Akata, K Yamaura, T Kandabashi, S Sadamatsu, and S Takahashi. Changes in body temperature during profound hypothermic cardiopulmonary bypass in adult patients undergoing aortic arch reconstruction. J Anesth, 18(2):73–81, 2004.
- [52] J C Horrow and H Rosenberg. Does urinary catheter temperature reflect core temperature during cardiac surgery? *Anesthesiology*, 69(6):986–9, Dec 1988.
- [53] J Robinson, J Charlton, R Seal, D Spady, and M R Joffres. Oesophageal, rectal, axillary, tympanic and pulmonary artery temperatures during cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 45(4):317–23, Apr 1998.
- [54] A Rajek, R Lenhardt, D I Sessler, M Grabenwöger, J Kastner, P Mares, U Jantsch, and E Gruber. Tissue heat content and distribution during and after cardiopulmonary bypass at 17 degrees c. Anesth Analg, 88(6):1220–5, Jun 1999.
- [55] C M Mravinac, K Dracup, and J M Clochesy. Urinary bladder and rectal temperature monitoring during clinical hypothermia. Nurs Res, 38(2):73–6, 1989.
- [56] C G Cattaneo, S M Frank, T W Hesel, H K El-Rahmany, L J Kim, and K M Tran. The accuracy and precision of body temperature monitoring methods during regional and general anesthesia. *Anesth Analg*, 90(4):938–45, Apr 2000.
- [57] N Stanhope. Temperature measurement in the phase i pacu. J Perianesth Nurs, 21(1):27–33; quiz 34–6, Feb 2006.
- [58] O Kimberger, R Thell, M Schuh, J Koch, D I Sessler, and A Kurz. Accuracy and precision of a novel non-invasive core thermometer. Br J Anaesth, 103(2):226–31, Aug 2009.

- [59] T V McCaffrey, R D McCook, and R D Wurster. Effect of head skin temperature on tympanic and oral temperature in man. J Appl Physiol, 39(1):114–118, Jul 1975.
- [60] K Shiraki, S Sagawa, F Tajima, A Yokota, M Hashimoto, and G L Brengelmann. Independence of brain and tympanic temperatures in an unanesthetized human. J Appl Physiol, 65(1):482–486, Jul 1988.
- [61] R H Fox and A J Solman. A new technique for monitoring the deep body temperature in man from the intact skin surface. J Physiol, 212(2):-10, Jan 1971.
- [62] M Yamakage and A Namiki. Deep temperature monitoring using a zero-heat-flow method. J Anesth, 17(2):108–15, 2003.
- [63] M Yamakage, S Iwasaki, and A Namiki. Evaluation of a newly developed monitor of deep body temperature. J Anesth, 16(4):354–357, 2002.
- [64] T Sakuragi, M Mukai, and K Dan. Deep body temperature during the warming phase of cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth, 71(4):583–5, Oct 1993.
- [65] S Muravchick. Deep body thermometry during general anesthesia. Anesthesiology, 58(3):271–275, Mar 1983.
- [66] Herz-Lungen-Maschine.ch/.de. www.herz-lungen-maschine.de, Oktober 2010.
- [67] Herz-Neuro-Zentrum Bodensee. www.cardiotechnik.com, Oktober 2010.
- [68] W J Mack, A F Ducruet, P D Angevine, R J Komotar, D B Shrebnick, N M Edwards, C R Smith, E J Heyer, L Monyero, E S Connolly, Jr, and R A Solomon. Deep hypothermic circulatory arrest for complex cerebral aneurysms: lessons learned. *Neurosurgery*, 60(5):815–27; discussion 815–27, May 2007.
- [69] R B Griepp. Cerebral protection during aortic arch surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 121(3):425–427, Mar 2001.
- [70] L I Lin. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*, 45(1):255–68, Mar 1989.
- [71] J M Bland and D G Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476):307–10, Feb 1986.
- [72] W G Bigelow, J C Callaghan, and J A Hopps. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. Ann Surg, 132(3):531–539, Sep 1950.

- [73] A M Parkhurst. Model for understanding thermal hysteresis during heat stress: a matter of direction. Int J Biometeorol, 54(6):637–645, Nov 2010.
- [74] Stefanovska A Vuksanović V, Sheppard LW. Nonlinear relationship between level of blood flow and skin temperature for different dynamics of temperature change. *Biophys* J., 94(10):L78–80, May 2008.
- [75] M Ozaki, D I Sessler, J McGuire, D Blanchard, M Schroeder, and A Moayeri. The direction dependence of thermoregulatory vasoconstriction during isoflurane/epidural anesthesia in humans. Anesth Analg, 77(4):811–816, Oct 1993.
- [76] P Knapik, W Rychlik, D Duda, R Gołyszny, D Borowik, and D Cieśla. Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*, Sep 2011.
- [77] E Suehiro, H Fujisawa, H Koizumi, and et al. Significance of differences between brain temperature and core temperature (delta t) during mild hypothermia in patients with diffuse axonal injury. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 51(8):551–555, 2011.
- [78] H P Grocott, M F Newman, N D Croughwell, W D White, E Lowry, and J G Reves. Continuous jugular venous versus nasopharyngeal temperature monitoring during hypothermic cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. J Clin Anesth, 9(4):312–316, Jun 1997.
- [79] H P Grocott, G B Mackensen, A M Grigore, et a., Neurologic Outcome Research Group (NORG), and Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators' of the Duke Heart Center. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*, 33(2):537–541, Feb 2002.
- [80] M E Bone and R O Feneck. Bladder temperature as an estimate of body temperature during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 43(3):181–5, Mar 1988.
- [81] K Z Guluma, L Liu, T M Hemmen, and et al. Therapeutic hypothermia is associated with a decrease in urine output in acute stroke patients. *Resuscitation*, 81(12):1642– 1647, Dec 2010.
- [82] P Morales, W Carbery, A Morello, and G Morales. Alterations in renal function during hypothermia in man. Ann Surg, 145(4):488–499, Apr 1957.
- [83] J A Gil-Rodriguez and P O'Gorman. Renal function during profound hypothermia. Br J Anaesth, 42(6):557–557, Jun 1970.
- [84] A Zeiner, G Sunder-Plassmann, F Sterz, and et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation*, 60(3):253–261, Mar 2004.

- [85] W M Fallis. The effect of urine flow rate on urinary bladder temperature in critically ill adults. *Heart Lung*, 34(3):209–216, May-Jun 2005.
- [86] V Hercus, D Cohen, and A C Bowring. Temperature gradients during hypothermia. Br Med J, 1(5135):1439–1441, Jun 1959.
- [87] M M Imrie and G M Hall. Body temperature and anaesthesia. Br J Anaesth, 64(3):346– 54, Mar 1990.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Gunga für die Initiierung, Unterstützung und Begleitung dieses Projektes bedanken. Bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Oliver Opatz, bedanke ich mich für die hervorragende Betreuung, die vielen Diskussionen und Gespräche, die diese Arbeit ermöglichten und die große Hilfe bei allen technischen Problemen. Herrn Dr. Alexander Stahn bin ich besonders für die Beratung in Fragen zur Statistik und zum DoppelSensor und für viele hilfreiche Tipps und Erklärungen dankbar. Ein Dank geht auch an Dr. Andreas Werner für die Vorbereitung des Projektes und an die gesamte AG Gunga für die angenehme Zusammenarbeit. Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Tobias Trippel für die schöne und konstruktive Kooperation bei den Messungen und viel intellektueller und moralischer Unterstützung. Vielen Dank auch an Julian Lenk für die Hilfe bei der Datenauswertung und Mathias Kuhring für die Softwareentwicklung des Synchrotools. Ein besonderer Dank gebührt Herrn Professor Kirsch für das Korrekturlesen. Bei den Mitarbeitern des DHZBs bedanke ich mich für die Hilfe bei der Durchführung der Messungen und die bereitwillige Auskunft bei allen Fragen und Problemen bezüglich Herzchirurgie und Anästhesie. Besonderen Dank an Professor Kuppe, Dr. Kukucka und Dr. Redlin für die nette Betreuung und das Entgegenkommen während der Messungen. Ben Johnson danke ich für seine Hilfe bei allen physikalischen Fragen und der Interpretation der Formeln. Meinem Bruder David Lochner danke ich für die geduldige Hilfe bei allen technischen Computerproblemen. Meinem Onkel Sigfried Hackner danke ich für das gründliche Korrekturlesen und dem stets wachen Blick für's Detail. Meinen Eltern danke ich für das Vertrauen und für die große Unterstützung und Hilfe, die sie mir während des Studiums und der Promotion entgegengebracht haben.

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

Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Anja Lochner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Messung der Körpertemperatur während kardiochirurgischer Eingriffe in tiefer Hypothermie" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift