

Aus dem Institut für Physiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Hitzeflussensor als vielversprechende Alternative zur  
Messung der Körperkerntemperatur während des  
zielgerichteten Temperaturmanagements

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Janke

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.11.2022

# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>1. INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>2</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. VORWORT</b> .....	<b>5</b>
<b>4. EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
4.1. ZIELGERICHTETES TEMPERATURMANAGEMENT (TTM) .....	7
4.1.1. <i>Wirkmechanismus Hypothermie</i> .....	7
4.1.2. <i>Durchführung des zielgerichteten Temperaturmanagements</i> .....	8
4.1.3. <i>Hypothermie und Auswirkungen auf das Kreislaufsystem</i> .....	9
4.1.4. <i>Nebenwirkungen der Hypothermie</i> .....	10
4.1.5. <i>Temperaturmanagement und Temperaturmessung</i> .....	10
<b>5. METHODIK</b> .....	<b>13</b>
5.1. STUDIENABLAUF .....	14
5.2. ARCTIC SUN® TEMPERATUR MANAGEMENTSYSTEM .....	15
5.3. DOPPELSENSOR .....	16
5.4. ÖSOPHAGUSTHERMOMETER .....	18
5.5. ANALGOSEDIERUNG UND ANDERE VASOAKTIVE MEDIKAMENTE .....	18
5.6. AUSWAHL DER STATISTISCHEN METHODEN .....	19
5.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	20
<b>6. ERGEBNISSE</b> .....	<b>21</b>
<b>7. DISKUSSION</b> .....	<b>25</b>
7.1. BESCHRIEBENE NACHTEILE DES DS IN ANDEREN STUDIEN .....	25
7.2. STATISTISCHE AUSWERTUNG VON VERGLEICHEN .....	25
7.3. LIMITATIONEN .....	27
7.3.1. <i>Die relativ kleine Stichprobengröße an gepaarten Temperaturdaten</i> .....	27
7.3.2. <i>Die Diskrepanz zwischen einer geringen Verzerrung und weiten LoA</i> .....	28
7.3.3. <i>Einfluss der Vasomotion auf die Messungen</i> .....	29
7.4. VERGLEICH ZU ÄHNLICHEN STUDIEN .....	30
7.5. WEITERFÜHRENDE SCHRITTE .....	30
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>32</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>32</b>
<b>10. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>33</b>
<b>11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>44</b>
<b>12. ANTEILSERKLÄRUNG</b> .....	<b>45</b>
<b>13. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST</b> .....	<b>46</b>
<b>14. DRUCKEXEMPLAR ARTIKEL</b> .....	<b>48</b>
<b>15. LEBENSLAUF</b> .....	<b>57</b>
<b>16. KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE</b> .....	<b>57</b>
<b>17. DANKSAGUNG</b> .....	<b>59</b>

## 2. Abstract

### **Background:**

The use of targeted temperature management (TTM) after return of spontaneous circulation (ROSC) has improved the neurological outcome for patients with survived cardiac arrest. During this therapy precise measuring of the core body temperature (CBT) is integral as deviations from the recommended temperature might result in side effects such as arrhythmias, electrolyte imbalances, or infections. However, current measuring techniques are either invasive, imprecise, or difficult to use. A disposable, non-invasive temperature sensor using the heat flux approach (Double Sensor) has already been tested in different preclinical and intraoperative settings and results suggest a promising alternative.

### **Methods:**

The Double Sensor was placed on the forehead of patients undergoing TTM and recorded the CBT for 48 hours. The data were then compared to the temperatures measured by an esophageal thermometer. A paired t-test was used to examine possible differences between the two methods. To avoid the weaknesses of the often-used Pearson's  $r$ , a Bland-Altman diagram, as well as the intraclass correlation coefficient (ICC) were used for this study to assess agreement and reliability of the Double Sensor. Additionally, the patients' medication were recorded to rule out possible influence on measurements by anesthetic drugs or catecholamines.

### **Results:**

From November 2015 to January 2017 data from 25 patients (M/F, median age 61 years) were recorded. The t-test showed no significant difference between the two measuring methods ( $t = 1.47$ ,  $p = 0.14$ ,  $n = 1,319$ ). Bland-Altman results showed a mean bias of  $0.02\text{ }^{\circ}\text{C}$  (95% confidence interval  $0.00 - 0.04$ ) and 95% limits of agreement of  $-1.023\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $1.066\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The ICC was  $0.94$  (95% CI  $0,93 - 0,95$ ). The sensor caused no side effects such as rash or allergic reactions. In six patients the recorded temperatures differed from the rest of the participants. Possible explanations were a high Body-Mass-Index, prone positioning, or dislocation of the sensor during positioning of the patients. No sex-based differences could be identified. Influences on the measurements of the Double Sensor by catecholamines or sedatives administered could be ruled out.

### **Conclusions:**

Measuring the CBT with a non-invasive, disposable sensor is a reliable alternative during TTM after ROSC. Integrating the sensor into other appliances such as pulse oximeters would even further increase its benefits. It is recommended to verify the results of the study with a larger patient cohort to possibly improve the limits of agreement.

**Hintergrund:**

Die Standardmethode zur exakten Bestimmung der Körperkerntemperatur in der Klinik ist die ösophageale oder pharyngeale Messung. Diese findet z.B. beim gezielten Temperaturmanagement (TTM) nach Herz-Kreislauf-Stillstand ihre Anwendung, ist jedoch invasiv und wird schlecht von wachen Patient:innen toleriert. Die exakte Messung der Körperkerntemperatur während des TTM nach Wiederkehr des Spontankreislaufs nach überlebtem Herzstillstand (ROSC) ist jedoch zwingend erforderlich, da Abweichungen von der empfohlenen Zieltemperatur zu Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, Elektrolytstörungen oder Infektionen führen können. Ein nicht-invasiver Einweg-Temperatursensor, der nach dem Wärmestromprinzip funktioniert, könnte hier eine gute Alternative bieten. In der vorliegenden Studie wird dieser Sensor mit dem klassischen ösophagealen Sensor beim TTM nach ROSC verglichen.

**Methoden:**

Ein nicht-invasiver Einweg-Temperatursensor, welcher nach dem Wärmeflussprinzip funktioniert, wurde während ROSC unter TTM auf der Stirn erwachsener Patient:innen befestigt. Die aufgezeichneten Temperaturen wurden mit der etablierten Messmethode eines Ösophagusthermometers verglichen. Ein gepaarter t-Test wurde durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Methoden zu untersuchen. Um die Schwächen des häufig verwendeten Pearson's r zu vermeiden, wurden ein Bland-Altman-Diagramm und der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) verwendet, um die Übereinstimmung zwischen den Methoden sowie die Zuverlässigkeit des Doppelsensors zu bewerten. Um einen möglichen Einfluss auf die Messungen auszuschließen, wurde auch die Medikation der Patient:innen erfasst.

**Ergebnisse:**

Von November 2015 bis Januar 2017 wurden Temperaturdaten von 25 Patient:innen mit ROSC über einen Zeitraum von 48 Stunden während TTM aufgezeichnet und nach zeitlicher Paarung miteinander verglichen. Der t-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messmethoden ( $t = 1,47$ ,  $p = 0,14$ ,  $n = 1319$ ).

Das Bland-Altman-Diagramm zeigte eine mittlere Abweichung von  $0,02\text{ °C}$  (95% Konfidenzintervall (CI)  $0,00 - 0,04$ ) und 95% Übereinstimmungsgrenzen von  $-1,023\text{ °C}$  und  $1,066\text{ °C}$ . Der Intraklassenkorrelationskoeffizient lag bei  $0,94$  (95% CI  $0,93 - 0,95$ ). Hautreizungen oder allergische Reaktionen auf den Sensor konnten nicht beobachtet werden. Bei sechs Patient:innen unterschied sich die Abweichung der Sensoren merklich vom Rest der Proband:innen. Mögliche Erklärungen waren ein hoher Body-Mass-Index, Bauchlagerung oder eine Dislokation des Sensors bei der Lagerung der Patient:innen. Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden. Eine Beeinflussung der Messungen des Doppelsensors durch verabreichte Medikamente konnte ebenfalls ausgeschlossen werden.

**Schlussfolgerungen:** Die Messung der Körpertemperatur mit einem nicht-invasiven Einweg-Doppelsensor zeigt eine hohe Zuverlässigkeit während TTM nach ROSC. Eine Temperaturüberwachung mit dem Sensor ist bei diesen Fällen möglich. Der Einsatz des Sensors in anderen Anwendungsbereichen wie z. B. Pulsoximetern würde den Nutzen noch weiter erhöhen. Es wird empfohlen, die Ergebnisse der Studie mit einer größeren Patientenkohorte zu verifizieren, um möglicherweise die Übereinstimmungsgrenzen zu verbessern.

### **3. Vorwort**

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni MA, Kienast C, Gunga HC, Opatz O. Measuring core body temperature using a non-invasive, disposable double-sensor during targeted temperature management in post-cardiac arrest patients. Front Med. 2021;8(666908):666908  
5. Mai 2021

Nach den Vorgaben der Frauen- und Gleichstellungsbeauftragten der Charité sollen für wissenschaftliche Arbeiten geschlechtersensiblen Formulierungen verwendet werden. Hierbei wird u.a. das Gendersternchen vorgeschlagen, da dies weitere Geschlechtsidentitäten miteinschließt. Leider ist dieses nicht barrierefrei und wird z.B. von Screenreadern mitvorgelesen, sodass in der vorliegenden Dissertation der Gender-Doppelpunkt benutzt wird.

## 4. Einleitung

Die ersten Empfehlungen hinsichtlich einer externen Herzdruckmassage, welche als Grundlage für die heutige Technik der Reanimation genutzt wird, wurden im Journal of the American Medical Association bereits 1960 gegeben.<sup>2</sup> Darauf aufbauend wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Maßnahmen implementiert, die jede für sich, aber vor allem alle zusammen, zu einer verbesserten Überlebensrate nach Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS) führten. Durch eine schnelle Diagnose des HKS, aber auch durch frühe Defibrillation können Überlebensraten von bis zu 70% erreicht werden.<sup>3</sup> Mit jeder Minute, die bis zur Defibrillation verstreicht, sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit um ca. 10%. Bei einer gleichzeitig qualitativ hochwertig durchgeführten Herz-Lungen-Wiederbelebung (HLW) sinkt sie jedoch nur um 3-4%.<sup>4-6</sup> Dies verdeutlicht, dass vor allem das Zusammenspiel mehrerer Maßnahmen einen Vorteil für die Patient:innen bietet. Laut deutschem Reanimationsregister wurden 2019 jedoch nur 11,2% aller Patient:innen nach außerklinischer Reanimation wieder aus Krankenhäusern entlassen.<sup>7</sup>

Nicht nur die ersten Teile der Rettungskette sind somit essenziell für den Zustand der Patient:innen nach HKS, sondern auch die Phase nach wieder eingetretenem Spontankreislauf („return of spontaneous circulation“, ROSC); denn neben dem Gesamtüberleben ist auch das neurologische Outcome, also das Ausmaß ischämiebedingter, zentralnervöser Defizite nach einem überlebten HKS, zu betrachten. Zur Quantifizierung wird hierfür die Pittsburgh „Cerebral Performance Category“ (CPC) genutzt, welche sich in fünf Punkte unterteilt:<sup>8</sup>

1. Gute Erholung: Wiederaufnahme des normalen Lebens ist möglich, ggf. bestehen noch geringfügige neurologische oder psychologische Defizite.
2. Geringe Einschränkungen: Der Alltag kann ohne Hilfe bewerkstelligt werden, es liegen jedoch geringgradig ausgeprägte Einschränkungen wie Dysphagie, Hemiparese oder Ataxie vor, sowie Gedächtnisstörungen oder Persönlichkeitsveränderungen.
3. Schwere Einschränkungen: Patient:innen kommen ohne Hilfe im Alltag nicht zurecht und sind auf tägliche Hilfe angewiesen. Gründe hierfür können sowohl psychische als auch körperliche Einschränkungen sein.

4. Persistierender vegetativer Status: Ein Zustand, in dem die Patient:innen nicht ansprechbar oder erweckbar sind. Augenöffnen, ebenso wie ein Tag-Nacht-Rhythmus, können vorkommen, klinische Zeichen für eine kortikale Funktion fehlen jedoch.

## 5. Tod

Die Einführung des zielgerichteten Temperaturmanagements („Targeted Temperature Management“, TTM) konnte den hypoxisch-ischämischen Schaden am Gehirn und damit den CPC nach ROSC signifikant verringern. In der ersten großen Studie der „Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group“ zu diesem Thema lag der Anteil an Patient:innen mit einem CPC von 1 oder 2 in der Hypothermie-Gruppe bei 55% vs. 39% in der Normothermie-Gruppe.<sup>9</sup> Das TTM in der Nachsorge einer Reanimation nach ROSC ist unter anderem deshalb fester Bestandteil der Leitlinien des European Resuscitation Councils (ERC) zum Advanced-Life-Support Erwachsener.<sup>10</sup>

### **4.1. Zielgerichtetes Temperaturmanagement (TTM)**

#### 4.1.1. Wirkmechanismus Hypothermie

Der genaue Wirkmechanismus der TTM ist bisher noch nicht geklärt. Frühe Studien am Tiermodell konnten zeigen, dass durch Hypothermie der zerebrale Sauerstoffverbrauch gesenkt wird.<sup>11-13</sup> Ursächlich hierfür ist eine generelle Verringerung des zerebralen Metabolismus um etwa 5% pro °C Temperaturabfall.<sup>14</sup> Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass Hypothermie die Akkumulation von exzitatorischen Aminosäuren vermindert<sup>15, 16</sup>, welche andernfalls zu einem erhöhten intrazellulären Einstrom von Calcium und konsekutiv zu einem Anschwellen der Zellen bis hin zur Zelllyse führen würden.<sup>17</sup>

Weiterhin spielen freie Sauerstoffradikale in der Pathophysiologie der hypoxisch-zerebralen Ischämie eine Rolle, welche vor allem die Blut-Hirn-Schranke<sup>18</sup> sowie direkt die DNS beschädigen.<sup>19, 20</sup> Die Bildung dieser freien Radikale wird ebenfalls durch Hypothermie verhindert.<sup>16, 21</sup> Im weiteren Verlauf verhindert ein Absenken der Körperkerntemperatur die Bildung von Hypoxie-assoziierten Proteinen, welche in Folge zum programmierten Zelltod führen.<sup>22</sup> Sterz et al. konnten dies in ihrer Tierversuchsstudie bestätigen: Hunde, deren Körpertemperatur auf 34°C nach Reanimation herabgesenkt worden war, zeigten im histopathologischen Schnitt signifikant weniger ischämisch induzierten zellulären Schaden, als die normotherme Vergleichsgruppe.<sup>23</sup>

#### 4.1.2. Durchführung des zielgerichteten Temperaturmanagements

Die Einleitung des TTM kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: die Senkung der Körperkerntemperatur wird über das Kühlen der Körperoberfläche entweder mittels

1. kommerzieller Maschinen<sup>24</sup>,
2. Eisbeutel<sup>25</sup>,
3. intravasaler Kühlkatheter<sup>26</sup> oder
4. transnasal vernebelter, gekühlter Flüssigkeit<sup>27</sup> erreicht.

Auch Dialysemaschinen ermöglichen die Kühlung der Körperkerntemperatur, werden aber im Regelfall nicht für TTM genutzt. Im Hinblick auf die Mortalität und das neurologische Outcome bestehen hinsichtlich des Temperaturniveau<sup>28</sup> und der Therapiedauer<sup>28-30</sup> noch keine klaren Erkenntnisse. Als Einschränkung ist hierbei zu nennen, dass die Feststellungen bezüglich des neurologischen Outcomes und des Gesamtüberlebens bisher nur bei Patient:innen mit initial schockbarem Rhythmus (Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie) reproduzierbar waren.<sup>31</sup>  
<sup>32</sup> So wurde auch in den alten ERC-Richtlinien die Anwendung des TTM nur bei Patient:innen mit initial schockbarem Rhythmus und Koma nach ROSC empfohlen<sup>10</sup>. Dies ist in den neuen Leitlinien von 2021 auf alle Rhythmen erweitert worden: Die Zieltemperatur sollte hierfür zwischen 32° und 36°C liegen und die Dauer der Therapie mindestens 24 Stunden betragen.<sup>33</sup> Nielsen et al. verglichen Patient:innengruppen mit TTM bei jeweils 33°C und 36°C und konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen<sup>28</sup>, sodass manche Autor:innen mutmaßen, dass eher das Verhindern von Hyperthermie als das eigentliche Senken der Körperkerntemperatur zu einem verbesserten Outcome führt.<sup>34-36</sup>

Mit dem Aufkommen des TTM gab es erste tierexperimentelle Studien, die einen Vorteil für einen frühzeitigen Beginn des TTM zeigten<sup>37</sup>, sodass präklinisch begonnen wurde, Patient:innen nach ROSC zu kühlen.<sup>25, 38</sup> Allerdings konnte hierbei kein Vorteil in Bezug auf die Mortalität oder das neurologische Outcome festgestellt werden.<sup>39-41</sup> Arrich et al. beschreiben in ihrem Cochrane Review hierunter eine Zunahme von Lungenödemem und erneuten Herzstillständen<sup>40</sup>, sodass die Empfehlung gegen einen präklinischen Beginn der TTM in den aktuellen Leitlinien zu finden ist.<sup>33</sup>



#### 4.1.3. Hypothermie und Auswirkungen auf das Kreislaufsystem

Während die Mechanismen der Hypothermie bisher vor allem auf zellulärer Ebene erforscht worden sind,<sup>42</sup> gibt es hinsichtlich der Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System hingegen kaum Studien. In einer von Opatz et al. durchgeführten vorklinischen Studie mit gesunden Probanden zum Thema „g-force induced loss of consciousness“ konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte periphere Durchblutung mit einem erhöhten Risiko für Bewusstseinsverlust unter verstärkten G-Kräften, also einer verminderten Kreislaufstabilität, einhergeht,<sup>43</sup> was durch eine Studie von Pearson et al. bekräftigt wird.<sup>44</sup> Die Ergebnisse legen nahe, dass eine periphere Kühlung durch Vasokonstriktion mit einer erhöhten Kreislaufstabilität einhergeht.

Diese Theorie konnte bisher bei geringer Studienlage nur teilweise bestätigt werden: Bernard et al. stellten zwar in einer randomisierten Kontrollstudie in der Hypothermie-Gruppe eine Zunahme des totalen peripheren Widerstandes bei verringerter Herzfrequenz und abnehmendem Blutdruck im Vergleich zur normothermen Kontrollgruppe fest,<sup>25</sup> gleichzeitig wurden aber im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Dosen an Katecholaminen benötigt. Dieser Unterschied in Bezug auf die benötigten Katecholamindosen zwischen den Gruppen war allerdings nicht signifikant.<sup>25</sup> Eine zweite Studie von Bergman et al. zeigt ähnliche Daten in Bezug auf Kreislaufparameter (Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck, Herzindex) sowie einen signifikant erhöhten Bedarf an Katecholaminen.<sup>45</sup> Huynh et al. konnten in einer retrospektiven Studie jedoch gegensätzliche Daten erheben: Es zeigte sich, dass Patient:innen mit schweren kardiopulmonalen Einschränkungen (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA-Score  $\geq 4$ ) unter TTM sogar signifikant weniger Katecholamine benötigten als die normotherme Vergleichsgruppe.<sup>46</sup> Alogna et al. untersuchten am Schwein die Auswirkungen von verschiedenen Körpertemperaturen auf die Kontraktilität des Herzens und verglichen sie mit der intravenösen Gabe von Dobutamin. Es zeigte sich, dass das Herunterkühlen zu einer Zunahme der linksventrikulären Kontraktilität führte, die mit einer Infusion von Dobutamin vergleichbar war.<sup>47</sup> Die wenigen vorhandenen aussagekräftigen Studien zeigen, dass in diesem Gebiet Uneinigkeit und somit Forschungsbedarf besteht.

#### 4.1.4. Nebenwirkungen der Hypothermie

Das häufigste Symptom einer Hypothermie ist das Kältezittern. Bei Patient:innen mit vorausgegangenem Herzstillstand und Reanimation ist es im Rahmen des TTM einerseits mit einem verbesserten neurologischen Outcome assoziiert.<sup>48</sup> Andererseits ist Kältezittern problematisch, da es den Sauerstoffverbrauch erhöht und zu einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führt.<sup>49, 50</sup> Ebenso wird die Einleitung des TTM durch vermehrte Wärmeproduktion erschwert.<sup>33</sup>

In der Literatur sind außerdem weitere Nebenwirkungen des TTM wie Herzrhythmusstörungen<sup>51</sup>, Elektrolytstörungen<sup>52, 53</sup>, Gerinnungsstörungen<sup>54</sup> oder Pneumonien<sup>55, 56</sup> beschrieben. Ein Cochrane Review von 2016 konnte ein vermehrtes Auftreten von Pneumonien sowie Hypokaliämien in jeweils zwei Studien bei Patient:innen in der TTM Gruppe feststellen, bei insgesamt jedoch moderater (Pneumonie) bis niedriger (Hypokaliämie) Evidenz.<sup>57</sup> Weitere Nebenwirkungen sind meist von geringer klinischer Relevanz, wie beispielsweise Stockmann et al. in ihrem Review bezüglich der Frage nach einem erhöhten Blutungsrisiko zeigen.<sup>58</sup> Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen des ERC wieder, die im Zusammenhang mit dem Auftreten von unerwünschten Folgen der TTM lediglich bei „schwerer kardiovaskulärer Beeinträchtigung“ und einer Temperatur von 33°C eine Erhöhung der Zieltemperatur empfehlen.<sup>33</sup> Schwerwiegendere Komplikationen wie Kammerflimmern oder supraventrikuläre Tachykardien treten eher bei tiefer Hypothermie mit Temperaturen < 30 °C auf.<sup>59, 60</sup>

#### 4.1.5. Temperaturmanagement und Temperaturmessung

Im Rahmen des TTM spielt die Temperaturkontrolle und -überwachung eine entscheidende Rolle:

Um den oben genannten möglichen Nebenwirkungen durch ungenaues Temperaturmanagement vorzubeugen, ist eine genaue Messung der Körperkerntemperatur (KKT) von großer Bedeutung. Im Hinblick auf das neurologische Outcome im Rahmen der TTM scheint es jedoch sinnvoll zu sein, vor allem die Temperatur des Gehirns zu erfassen. Eine direkte Messung im Gehirn ist bisher nur intraoperativ oder mittels Hirnparenchymsonden möglich, sodass alle durch andere Methoden gewonnenen Temperaturwerte als Surrogatparameter dienen. Stone et al. untersuchten an Patient:innen in tiefer Hypothermie verschiedene

Messorte und verglichen diese mit der intrakraniell gemessenen Temperatur: Nasopharyngeal, ösophageal und in der Pulmonalarterie aufgezeichnete Temperaturen entsprachen am ehesten der Gehirntemperatur.<sup>61</sup> In der Literatur wird daher als der bisherige Goldstandard für die Messung der KKT die Temperatur in der Lungenarterie eingesetzt.<sup>62, 63</sup> Für die routinemäßige Anwendung in der Klinik ist dieser Messort jedoch schon allein aufgrund seiner Invasivität nicht geeignet und birgt darüber hinaus die Gefahr von Thrombenbildung sowie Katheter-assoziierten Infektionen.<sup>64</sup> Problematisch ist zusätzlich, dass die Temperatur hier während eines Herzstillstandes oder TTM nicht immer mit der Gehirntemperatur übereinstimmt.<sup>61</sup> Als Alternative in einem intensivmedizinischen Setting bieten sich hier die Temperaturmessung mittels Blasenkatheeter oder mittels Ösophagusthermometer (ÖT) an. Die intravesikale Messung mittels eingelegtem Dauerkatheter bietet den Vorteil, dass sie durch eine Prozedur erfolgt, die sowieso im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie erfolgen muss (Anlage Dauerkatheter). Nachteilig zeigt sich hierbei aber besonders die langsame Detektion von Temperaturänderungen<sup>65</sup> sowie der Abhängigkeit einer intakten Diurese<sup>36</sup>, sodass z.B. bei anurischem Nierenversagen diese Methode keine validen Daten liefern kann. Laut Stone et al. bietet das ÖT einen guten Kompromiss aus Genauigkeit, Reaktionszeit und Invasivität.<sup>61</sup> Trotzdem ist auch das ÖT nicht die ideale Messmethode: die korrekte Platzierung der Sonde im distalen Ösophagus ist erforderlich, um genaue Daten erfassen zu können und um zu verhindern, dass eingeatmete Gase die Messungen ggf. verzerren.<sup>66, 67</sup> Weiterhin kann es zu Messfehlern im Rahmen von Interventionen wie z.B. Gastroskopien, transösophagealer Echokardiografie oder der Einlage von Magensonden kommen.<sup>36</sup> Darüber hinaus wird das ÖT nur in seltenen Fällen von wachen Patient:innen toleriert, sodass es meist entfernt wird, sobald die Patient:innen das Bewusstsein wiedererlangt haben. Die weitere Temperaturmessung wird dann durch weniger genaue (z.B. Blasentemperatur) oder sogar diskontinuierliche Verfahren (Infrarot-Thermometer) fortgesetzt.

Als Alternative bietet sich hier die Messung der KKT mittels kutan applizierter Doppelsensor-(DS) Technologie an. Unterschieden wird hierbei zwischen DS mit oder ohne Wärmeelement. Im Rahmen einer 2008 von Gunga et al. durchgeführten Studie

konnte der DS als eine verlässliche Methode zur Bestimmung der Körperkerntemperatur<sup>68</sup> und der zirkadianen Rhythmik etabliert werden.<sup>69</sup>

Die publizierte Studie von Janke et al. untersuchte den Wert des DS in einem klinisch-intensivmedizinischen Setting im Rahmen des TTM.<sup>1</sup>

## 5. Methodik

Es handelte sich um eine prospektive Studie im Setting der Intensivstation (ITS) der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin im Campus Virchow Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Die Rekrutierung der Patient:innen erfolgte von November 2015 bis Januar 2017. Ein- sowie Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 1. Die Meldung von neu aufgenommenen Patient:innen erfolgte durch die Studienkoordination der ITS. Das ärztliche und pflegerische Personal wurde mittels einer Rundmail über die Studie sowie den Zweck und die Funktionsweise des DS informiert. Zusätzlich wurde an die Patient:innenbetten ein Aushang mit für die Mitarbeiter:innen relevanten Studieninformationen gehängt.

Um eine ausgezeichnete Zuverlässigkeit des DS mittels Intraklassenkoeffizienten (Intraclass correlation coefficient, ICC) nachzuweisen, wurde eine Stichprobengröße von 16 Patient:innen (power 90%, Alpha 0,05) mithilfe von R (R Core Team, Version 4.0.3)<sup>70</sup> und dem Paket ICC.Sample.Size<sup>71</sup> berechnet. Als Referenz diente eine ähnliche Studie von Kollmann-Camaiera et al.<sup>72</sup>

Da bei den schwerkranken Patient:innen von unzureichenden Messungen oder potenziellen Ausschlüssen wegen vorzeitiger Todesfälle auszugehen war, wurden insgesamt 29 Patient:innen in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nach <sup>1</sup>

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Alter >18 Jahre	Alter <18 Jahre
Patient:innen mit Herzstillstand durch <ul style="list-style-type: none"><li>• Kammerflimmern,</li><li>• pulslose ventrikuläre Tachykardie,</li><li>• Asystolie</li><li>• pulsloser elektrischer Aktivität (PEA)</li></ul> und return-of-spontaneous circulation (ROSC)	Ablehnung der Studienteilnahme
Hypothermiebehandlung nach Reanimation	

Ein Ethikvotum für die Durchführung der Studie wurde eingeholt (EA-Nummer: EA4/032/16). Unter Berücksichtigung des zugrundeliegenden Zustands der Patient:innen, sowie des nicht-invasiven Verfahrens der Temperaturmessung, enthielt dieses Votum auch das Verwenden der benötigten Daten, ohne aktive Einwilligung der Patient:innen oder ihrer gesetzlichen Betreuer. Dies deckt sich mit den Empfehlungen des European Resuscitation Councils.<sup>73</sup> Überlebende Patient:innen bzw. ihre Angehörigen hatten jederzeit die Möglichkeit, der Verarbeitung ihrer Daten zu Studienzwecken zu widersprechen. Die Studie folgte strikt den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen der Deklaration von Helsinki.<sup>74</sup> Alle gesammelten Daten wurden in pseudonymisierter Form gespeichert. Ein Zugriff auf die Originaldaten war nur dem Studienleiter möglich. Es wurden die geltenden Datenschutzrichtlinien beachtet und eingehalten.

### **5.1. Studienablauf**

Abbildung 1 zeigt ein Flussdiagramm des Studienprotokolls. Nach Aufnahme der Patient:innen auf Station erfolgte der unmittelbare Beginn des TTM nach den „Standard Operating Procedures“ (SOP) der Intensivstation. Die Kühlung der Patient:innen auf die Zieltemperatur von 33°C erfolgte mithilfe des Arctic Sun® 5000 Temperatur-Managementsystems (BARD Medica S.A., Wien, Österreich). Vitalparameter (inklusive Temperatur), Medikation, Interventionen etc. wurden durch das Patientendaten Managementsystem Copra (Copra Systems GmbH, Berlin, Germany) aufgezeichnet und gespeichert. Das Anbringen des DS und das Starten der Temperaturmessungen mittels des beiliegenden Messgeräts erfolgte, nachdem die erforderlichen Schritte zum Beginn des TTM abgeschlossen waren.

Prophylaktisch erfolgte ein „Counterwarming“ mit Handschuhen, Mütze und Socken, um ein Kältezittern der Patient:innen zu verhindern. Eine Relaxierung durch das langwirksame, nicht depolarisierende Muskelrelaxans Pancuronium erfolgte nur, wenn die beschriebene Methode keinen Erfolg zeigte.

Die Zieltemperatur wurde für 24h erhalten, im Anschluss erfolgte die kontrollierte Wiedererwärmung mit 0,25°C/h. Das Gerät verblieb nach Ablauf der Aufwärmphase mit einer Zieltemperatur von 37 °C noch für weitere 24 Stunden an den Patient:innen,

um ein „Rebound-Fieber“ zu verhindern. Die Temperaturen sowohl für das ÖT als auch den DS wurden für 48 Stunden ab Beginn des TTM simultan aufgezeichnet.

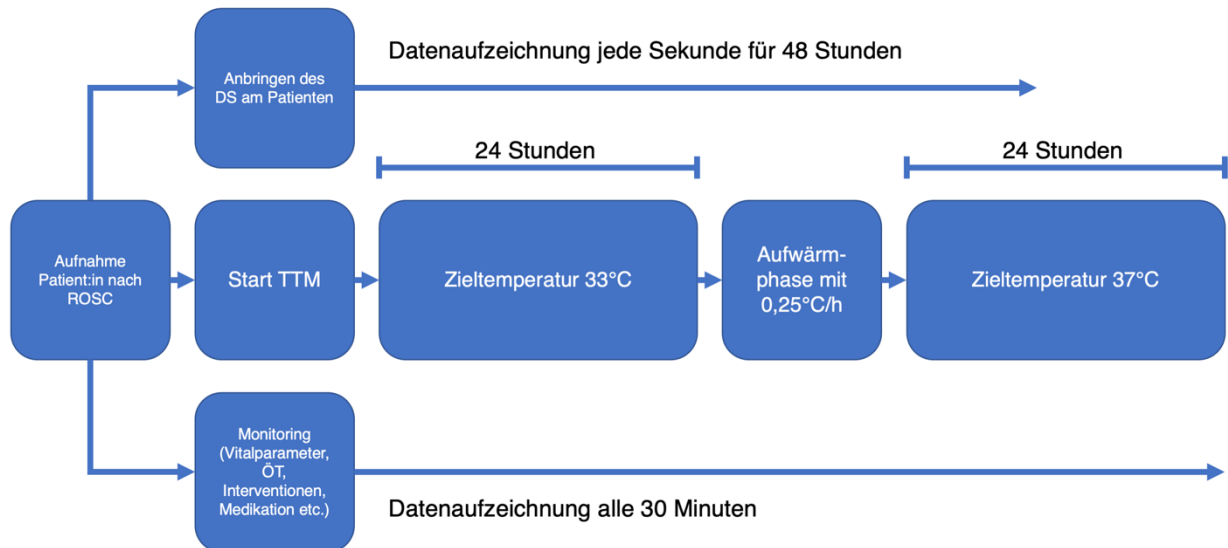


Abbildung 1: Studienprotokoll nach <sup>1</sup>

Legende: ROSC = Rückkehr des Spontankreislaufs; DS = Doppelsensor; TTM = gezieltes Temperaturmanagement; ÖT = Ösophagusthermometer

## 5.2. Arctic Sun® Temperatur Managementsystem

Es handelt sich hierbei um ein Gerät zur Überwachung, Kontrolle und Regulierung der Körpertemperatur, bestehend aus einem Steuermodul und wassergefüllten Pads. Diese werden an den Oberschenkeln und dem Oberkörper der Patient:innen angebracht, (siehe Abbildung 2) und mithilfe von zirkulierendem Wasser wird ein Wärmeaustausch durch Konduktion induziert.

Die Temperatursteuerung des Wassers erfolgt mithilfe eines Steuermoduls, welches Daten über die aktuelle Patient:innentemperatur durch das ÖT erhält. Bei einer Wasserflussrate von circa 5 l/min, dauert eine Abkühlung von 37 °C auf 33 °C ungefähr 2 Stunden.<sup>75</sup> Sollte es notwendig werden, die Patient:innen in der Kühlphase zu transportieren oder umzulagern, besteht die Möglichkeit, die Pads vom Steuermodul abzutrennen und die zu- und abführenden Schläuche mit einer Klemme zu versehen, um ein Auslaufen des Wassers zu verhindern. Die Wassertemperatur kann so für ungefähr 30 – 60 Minuten gehalten werden.

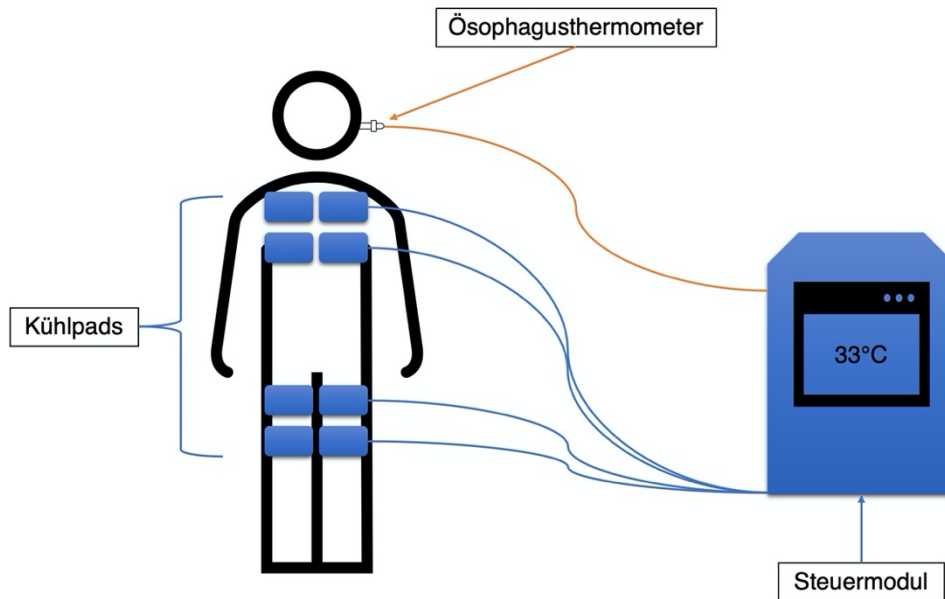


Abbildung 2: schematische Darstellung der Funktionsweise des Arctic Sun® Temperatur Managementsystem (eigene Abbildung)

### 5.3. Doppelsensor

In der vorliegenden Studie wurde das Doppelsensor System Tcore® von Dräger (Draegerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck) verwendet. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des Sensors. Der Sensor besteht aus zwei separaten Temperatursensoren, die durch eine isolierende Schicht voneinander getrennt sind. Ein Sensor registriert die oberflächennahe Hauttemperatur ( $T_{h1}$ ), während der andere ( $T_{h2}$ ) den Wärmefluss (HF2) zur Umgebung misst. Der Wärmeleitkoeffizient für die Isolierung des Systems ( $K_s$ ) und der menschlichen Haut ( $K_g$ ) sind bekannt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Wärmefluss HF2 dem Wärmefluss durch die Haut entspricht (HF1). Mit diesen Werten ist es möglich die Körperkerntemperatur ( $T_{core}$ ) mittels der von Gunga et al.<sup>68</sup> entwickelten Formel zu berechnen:

$$T_{core} = Th1 + k_s/k_g * (Th1 - Th2)$$

Durch das Prinzip der Wärmeflussmessung ist der DS größtenteils von der Umgebungstemperatur unabhängig.<sup>76, 77</sup>



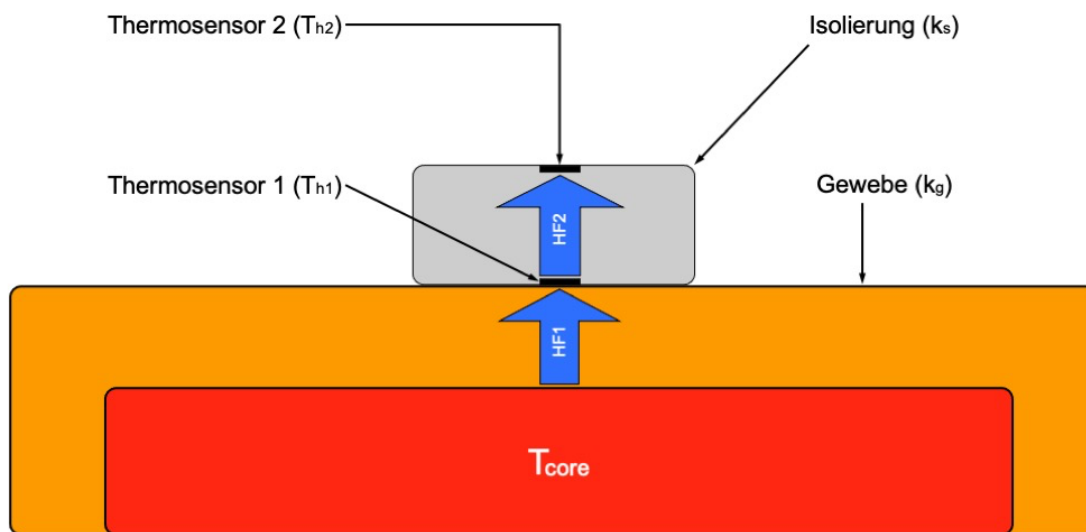


Abbildung 3: schematischer Aufbau des Doppelsensors nach <sup>78</sup> und <sup>1</sup>

Legende:  $T_{core}$  = Körperkerntemperatur; HF1 = Wärmefluss vom Körperkern zur Körperoberfläche, HF2 = Wärmefluss durch den Sensor

Der Sensor wurde mithilfe der selbstklebenden Fläche auf der Stirn oberhalb des linken Auges befestigt und mit einem Kabel am Messgerät verbunden (siehe Abbildung 4). Die Stelle hat den Vorteil, dass so auch möglichst nah am Zielorgan (das Gehirn) die Temperatur gemessen wird und zeigte eine gute Übereinstimmung mit der invasiv gemessenen Temperatur des Blutes.<sup>79</sup> Die Speicherung der Temperaturdaten des Double Sensors erfolgte auf dem Heally System (Health Lab SAT 21/40, Koralewski Elektronik, Hambühren). Um eine interne Validierung der Aufzeichnungen sicherzustellen sowie potenzielle externe Einflüsse ausschließen zu können, wurden außerdem



Abbildung 4: Der Doppelsensor im klinischen Einsatz (l.u.) zusammen mit dem Aufzeichnungsgerät (r.o.) (eigene Abbildung)

Umgebungstemperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit mit aufgezeichnet. Die Aufzeichnung erfolgte über 48 Stunden mit einer Frequenz von 1/s.

So wurde sichergestellt, dass der komplette Zeitraum der Hypothermie inklusive Aufwärmphase eingeschlossen wurde. Das Auslesen der Daten vom HEALLY Gerät erfolgte mit dem Programm Space Bit Heally HLCC (Koralewski Elektronik, Hambühren).

#### **5.4. Ösophagusthermometer**

Die Messung der ösophagealen Temperatur erfolgte durch einen routinemäßig in der Klinik genutzten Mon-a-Therm™ Sensor (Mallinckrodt, Inc. St Louis, MO, USA). Der Sensor wurde circa 30 cm ab Mundwinkel im distalen Ösophagus platziert. Durch die anatomische Nähe zum linken Vorhof kann die KKT hier genau bestimmt werden.<sup>67</sup> Die voreingestellte Aufzeichnungsfrequenz für das ÖT durch das Patientendaten Managementsystem lag bei 30 Minuten. Diese Frequenz konnte nicht gesteigert werden, ohne größere Veränderungen an der Software vornehmen zu müssen.

#### **5.5. Analgosedierung und andere vasoaktive Medikamente**

Die Analgosedierung der Patient:innen wurde mittels Midazolam, S-Ketamin oder Propofol in Kombination mit Sufentanil durchgeführt. Bevorzugt wurde jedoch Isofluran im Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa) (HABEL Medizintechnik, Wien, Österreich) zusammen mit Remifentanil eingesetzt. Von Vorteil ist hierbei die kurze Halbwertszeit der Wirkstoffe und damit eine geringe Akkumulationsgefahr sowie die Möglichkeit einer schnellen neurologischen Beurteilung der Patient:innen nach Beendigung der Analgosedierung. Lagen keine weiteren Gründe vor, wurde die Sedierung nach der Aufwärmphase beendet. Eine Körperkerntemperatur von  $> 36\text{ °C}$  war Voraussetzung.

Da die meisten inhalativen und intravenösen Medikamente zur Analgosedierung einen Einfluss auf die Vasomotorik<sup>80-82</sup> und damit möglicherweise auch auf die Temperaturmessungen an der Stirn haben, wurden die verabreichten Medikamente inklusive Dosierungen und - wenn möglich - auch der Laufraten aufgezeichnet.

## 5.6. Auswahl der statistischen Methoden

Der ICC wurde erstmals 1954 von Fisher<sup>83</sup> als Modell zur Berechnung der Zuverlässigkeit von verschiedenen Bewertern („Ratern“) eingeführt. Während der ICC zu Beginn vor allem in den Sozialwissenschaften genutzt wurde, hat er sich mittlerweile als effektive Messmethode u.a. auch in den Medizinwissenschaften etabliert.<sup>84</sup> Der ICC gibt Auskunft über die Übereinstimmung („Interrater-Reliabilität“) zwischen mehreren Beurteilern (z.B. Temperatursensoren), in dem er beschreibt, wie sehr sich zwei oder mehr Messarten innerhalb ihrer Messungen hinsichtlich der Merkmalsausprägung eines Subjektes „einig“ sind. Er ist vor allem von Vorteil, wenn mehrere Beobachtungszeitpunkte miteinander verglichen werden sollen.<sup>85</sup> Da sich sechs verschiedene Arten des ICC unterscheiden lassen<sup>86</sup>, ist eine sorgfältige Vorabauswahl notwendig, um den für die eigene Fragestellung geeigneten ICC zu nutzen. Hierzu müssen vier Fragen beantwortet werden, die Koo et al. sehr übersichtlich aufschlüsseln<sup>87</sup>:

1. Sind es immer die gleichen Bewerter für alle Probanden?  
*Hier: Ja, da sowohl der DS als auch das ÖT immer vom gleichen Hersteller waren.*
2. Handelt es sich um eine zufällige Stichprobe von Bewertern, die aus einer größeren Population ausgewählt wurden, oder um eine spezifische Vorauswahl? *Hier: Es handelt sich um eine spezifische Vorauswahl, nämlich den DS und das ÖT.*
3. Ist die Reliabilität eines einzelnen Bewerters von Interesse oder der Mittelwert mehrerer Bewerter? *Hier: Die Reliabilität eines einzelnen Bewerters, nämlich des DS, ist von Interesse.*
4. Ist die absolute Übereinstimmung oder die Konsistenz von Interesse? Die absolute Übereinstimmung liegt vor, wenn der Fokus darauf liegt, ob verschiedene Bewerter die gleiche Sache gleich messen. Die Konsistenzdefinition beschreibt, dass die Bewertungen von zwei Bewertern sich immer um einen konstanten Wert für alle Messungen voneinander unterscheiden. <sup>87</sup> *Hier: Die absolute Übereinstimmung der Rater ist von Interesse, da davon auszugehen ist, dass das ÖT als „Ersatz-Goldstandard“ die echte KKT misst und der DS damit übereinstimmt.*

Der daraus resultierende ICC wird im nächsten Abschnitt näher beschrieben

## 5.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel (Version 16.16.20), und dem Add-On „Real Statistics Resource Pack“ (Release 6.8)<sup>88</sup> sowie IBM SPSS (Version 26.0.0). Die KKT wurde mittels der vom DS aufgezeichneten Temperaturen  $T_{h1}$  und  $T_{h2}$  nach der oben erwähnten Formel berechnet und anschließend chronologisch geordnet mit den passenden Temperaturdaten des ÖT gepaart. Ein zweiseitiger p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert und mit entsprechender Standardabweichung (SD) angegeben. Messartefakte des DS wurden im Vorhinein als Differenz  $> 2$  SD definiert. Nachdem die Normalverteilung der Datensätze mittels Betrachtung der grafischen Häufigkeitsverteilung aufgezeigt worden war, wurde ein gepaarter t-Test verwendet, um einen potenziellen Unterschied zwischen den Methoden zu untersuchen. Darüber hinaus wurden die mittlere Differenz sowie die SD der ermittelten Temperaturpaare berechnet und für ein Bland-Altman-Diagramm<sup>89</sup> verwendet. Akzeptable Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement, LoA) wurden a priori als  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  definiert. Diese Grenzwerte wurden in vorherigen Studien ebenfalls benutzt<sup>69, 90-93</sup> und entsprechen den üblichen zirkadianen Temperaturschwankungen beim Menschen.<sup>94, 95</sup>

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC)<sup>86, 96</sup> wurde zusätzlich zur Bewertung der Übereinstimmung zwischen den Sensoren und der Zuverlässigkeit des DS in Bezug auf die KKT verwendet. Der ICC und seine 95% Konfidenzintervalle (CI) wurden auf der Grundlage eines zweifaktoriellen, gemischten Modells mit absoluter Übereinstimmung berechnet. Dies entspricht dem ICC(3,1). Die Einordnung der Ergebnisse erfolgt üblicherweise nach Cicchetti.<sup>97</sup> Diese festen Einteilungen sind jedoch Bestandteil von Diskussionen<sup>85</sup>, sodass Koo & Li<sup>87</sup> ebenfalls einen Bewertungskatalog aufgestellt haben. Beide Bewertungskriterien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Bewertungskriterien des Intraklassenkoeffizienten nach <sup>1</sup>

<b>Grad der Zuverlässigkeit</b>	<b>Cicchetti<sup>97</sup></b>	<b>Koo &amp; Li<sup>87</sup></b>
<b>Schlecht</b>	$< 0,4$	$< 0,5$
<b>Mäßig</b>	$0,4 - 0,59$	$0,5 - 0,75$
<b>Gut</b>	$0,6 - 0,74$	$0,75 - 0,9$
<b>Ausgezeichnet</b>	$0,75 - 1,0$	$> 0,9$

## 6. Ergebnisse

29 Patient:innen wurden in die Studie eingeschlossen. Im Zuge der Datenanalyse mussten vier Patient:innen aufgrund von Fehlern bei der Speicherung der aufgezeichneten Temperaturen ausgeschlossen werden. Ursächlich war eine Fehlfunktion der Batterie des Datenloggers. Dieser Fehler konnte durch Umstellung auf Lithium-Ionen-Batterien behoben werden. Epidemiologische Daten für die verbleibenden 25 Patient:innen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Epidemiologische Daten nach <sup>1</sup>

N	25	
Geschlecht, <i>n</i> (%)	Weiblich	5 (20%)
	Männlich	20 (80%)
Alter in Jahren, <i>Mittelwert</i> ( <i>SD</i> )	60 (12)	
BMI in kg/m <sup>2</sup> , <i>Mittelwert</i> ( <i>SD</i> )	27 (3,6)	
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen, <i>Mittelwert</i> ( <i>SD</i> )	11,49 (8,85)	
Initialer Rhythmus im EKG, <i>n</i> (%)	KF	12 (48%)
	Asystolie	6 (24%)
	PEA	7 (28%)
Verabreichte Menge an Adrenalin während CPR in mg, <i>Mittelwert</i> ( <i>SD</i> )	4 (5)	
Zeit bis ROSC in Minuten, <i>Mittelwert</i> ( <i>SD</i> )	22 (18)	
Anzahl der präklinischen Kreislaufstillstände, <i>n</i> (%)	21 (84%)	
Anzahl der Kreislaufstillstände vor Zeugen, <i>n</i> (%)	22 (88%)	
Anzahl der Laienreanimationen, <i>n</i> (%)	18 (72%)	
Aufnahmediagnose, <i>n</i> (%)	Akuter Herzinfarkt	12 (48%)
	Herzrhythmusstörungen	1 (4%)
	Hyperkaliämie	2 (8%)
	Respiratorische Insuffizienz	7 (28%)
	Kardiogener Schock	1 (4%)
	Stromunfall	1 (4%)
	Andere	1 (4%)
SAPSII bei Aufnahme, <i>Mittelwert</i> ( <i>SD</i> )	62 (17)	
Anzahl der entlassenen Patient:innen, <i>n</i> (%)	10 (40%)	

Legende zu Tabelle 3: BMI = Body-Mass-Index; SD = Standardabweichung; KF = Kammerflimmern; PEA = pulslose elektrische Aktivität; CPR = kardiopulmonale Reanimation; ROSC = Rückkehr des Spontankreislaufs; SAPSII = Simplified Acute Physiology Score II

Insgesamt wurden 2.695.806 Temperaturdaten mit dem DS und 15.084 mit dem OeT aufgezeichnet. Nach dem Zusammenführen der jeweiligen Daten und der Entfernung von Ausreißern (95 Temperaturpaare; 6,7%) führte dies zu 1319 zeitlich gepaarten Temperatursätzen. Die mittlere gemessene Temperatur für den DS betrug 34,11°C (SD 1,63°C) im Bereich von 29,3°C bis 38,03°C und 34,13°C (SD 1,42°C) im Bereich von 28,76°C bis 37,26°C für das ÖT. 71% der mit dem DS aufgezeichneten Daten lagen zwischen  $\pm 0,5$  °C der mit dem ÖT aufgezeichneten Temperaturen. Die mittlere Umgebungstemperatur betrug 25,22°C (SD 1,48°C). Abbildung 5 zeigt ein beispielhaftes Temperaturprofil eines Patienten.

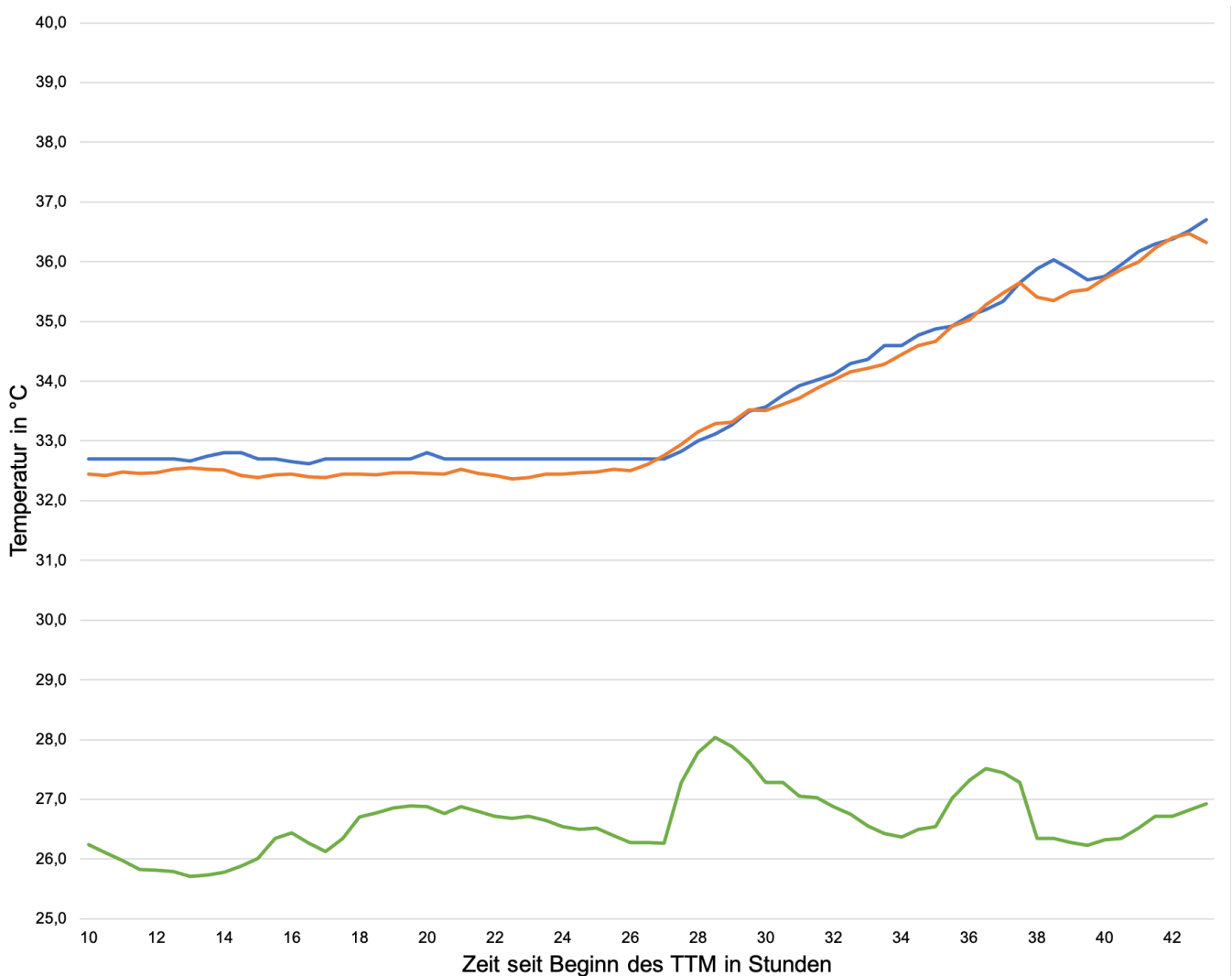


Abbildung 5: Beispielhafter Temperaturverlauf nach <sup>1</sup>  
 Legende: blaue Linie = gemessene Temperatur des Ösophagusthermometers; orangene Linie = gemessene Temperatur des Doppelsensors; grüne Linie = Umgebungstemperatur; TTM = gezieltes Temperaturmanagement

Die berechneten Ergebnisse für ICC und das Bland-Altman-Diagramm sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4:  
Berechnete Ergebnisse für den Intraklassenkorrelationskoeffizienten und das Bland-Altman-Diagramm nach <sup>1</sup>

Doppelsensor vs. Ösophagusthermometer	95% CI	p-Wert
Mittlere Differenz in °C	0,02	0,0 – 0,04
Standardabweichung in °C	0,53	
95% Übereinstimmungsgrenzen in °C (Abweichung $\pm 1,96 \cdot SD$ )		Untere LoA: -1,025 – -1,022
		Obere LoA: 1,065 – 1,068
ICC	0,94	0,93 – 0,95
		< 0,001

Legende zu Tabelle 4: CI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; LoA = Übereinstimmungsgrenzen; ICC = Intraklassenkorrelationskoeffizient

Der t-Test zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Messmethoden ( $t = 1,47$ ;  $p = 0,14$ ;  $n = 1319$ ). Das Bland-Altman-Diagramm ist in Abbildung 6 dargestellt.

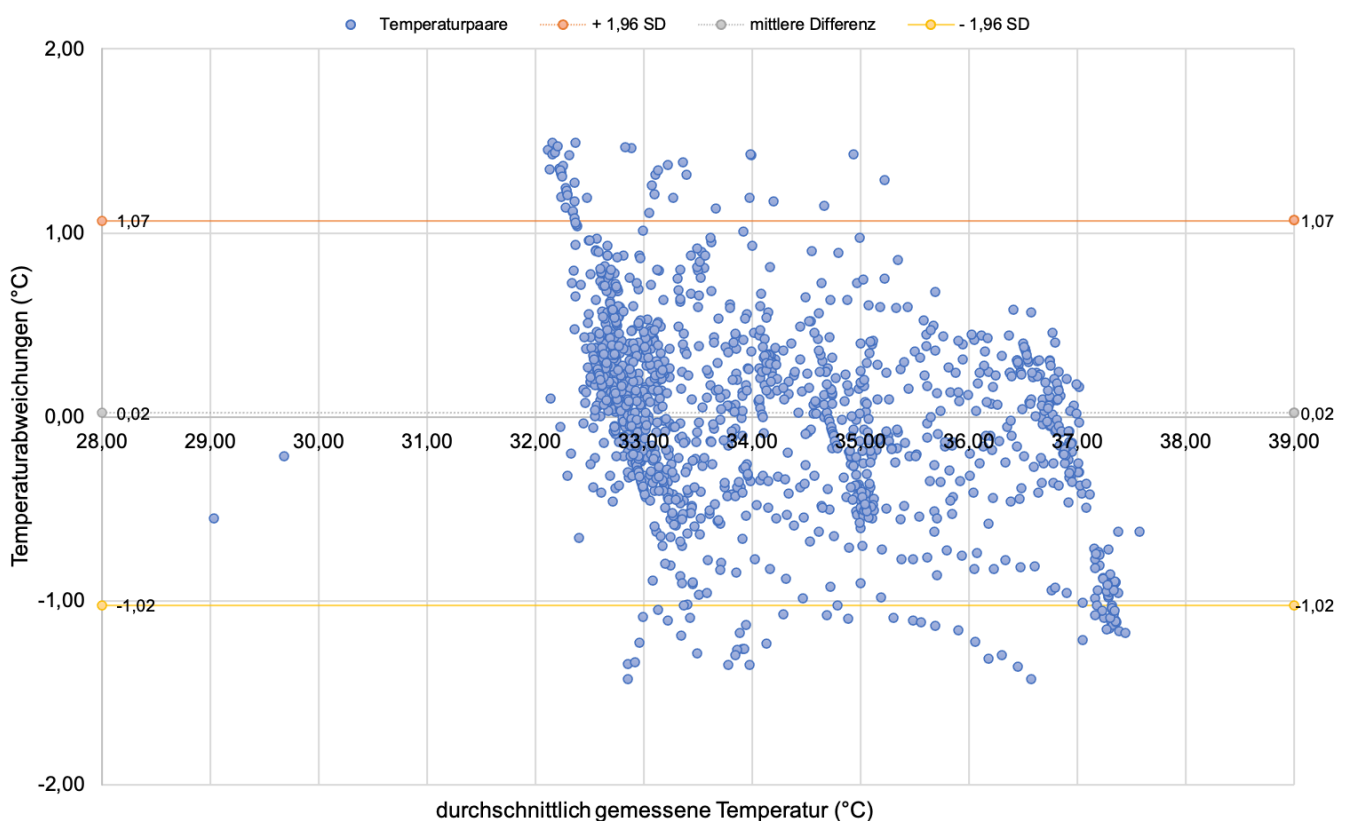


Abbildung 6: Bland-Altman-Diagramm (eigene Abbildung)

Legende: blaue Punkte = Temperaturpaare; grau-gestrichelte Linie = mittlere Differenz der Temperaturen; orangene Linie = obere Übereinstimmungsgrenze (mittlere Differenz +  $1,96 \cdot \text{Standardabweichung}$ ); gelbe Linie = untere Übereinstimmungsgrenze (mittlere Differenz -  $1,96 \cdot \text{Standardabweichung}$ )

In einem Fall stieg die Temperaturdifferenz zwischen dem DS und dem ÖT innerhalb von 17 Stunden von  $-0,03^{\circ}\text{C}$  auf  $-1,01^{\circ}\text{C}$  und einem zweiten Fall innerhalb von 14 Stunden von  $-0,23^{\circ}\text{C}$  auf  $-1,43^{\circ}\text{C}$  an. In beiden Fällen zeigte sich ein zeitlicher Versatz in den Messungen des DS von etwa drei bis vier Stunden vor dem ÖT. In vier weiteren Fällen wurde ebenfalls eine auffallende Abweichung der Grundtemperaturdifferenz festgestellt. Alle Fälle sind in Tabelle 5 aufgelistet. Die Temperaturverläufe für Patient:innen mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 3$ ) waren bis auf einen Fall ähnlich wie für Patient:innen mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$ . Es wurden keine geschlechtsspezifischen oder ethnischen Unterschiede festgestellt.

Tabelle 5: Patient:innen mit einer auffälligen Differenz der aufgezeichneten Temperaturen zwischen dem DS und dem ÖT nach <sup>1</sup>

<b>Patient:innen ID</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Mittlere Differenz (SD) in °C</b>	<b>Kleinste Differenz zwischen DS und ÖT in °C</b>	<b>Größte Differenz zwischen DS und ÖT in °C</b>	<b>BMI in <math>\text{kg/m}^2</math></b>
7	m	0,88 (0,47)	0,21	1,49	21,4
10	w	-0,53 (0,88)	-0,09	1,42	27,5
14	m	-0,4 (0,34)	0,00	-1,01	29,1
18	m	-0,8 (0,37)	0,02	-1,43	26,1
23	m	0,68 (0,5)	0,02	1,47	35,1
25	m	0,87 (0,12)	0,66	1,19	29,2

Legende zu Tabelle 5: DS = Doppelsensor; ÖT = Ösophagusthermometer; SD = Standardabweichung; BMI = Body-Mass-Index; m = männlich; w = weiblich



## 7. Diskussion

Janke et al. testeten die Zuverlässigkeit eines neuen Einweg-Wärmeﬂusssensors an Patient:innen während des TTM nach ROSC und verglichen die Messergebnisse mit der etablierten Methode des ÖT.<sup>1</sup> Wie in der Studie beschrieben ist es für diesen Anwendungsbereich notwendig, dass Temperaturen sowohl präzise als auch über einen relativ weiten Bereich ( $\sim 6^\circ\text{C}$ ) gemessen werden.

### 7.1. Beschriebene Nachteile des DS in anderen Studien

Im Gegensatz zum ÖT bietet der DS eine einfache Handhabung und ist für die Patient:innen weniger unangenehm. In anderen Studien beschriebene Hautreizungen nach Nutzung eines DS<sup>69, 90, 92</sup> konnten nicht beobachtet werden.<sup>1</sup> Auch die in der Literatur oft erwähnte lange Kalibrierungszeit<sup>76, 92</sup> konnte nicht festgestellt werden: Datensätze von zwei Patient:innen wurden identifiziert, die einen direkten Vergleich der parallelen Temperaturaufzeichnungen zu Beginn einer Messung ermöglichten.

Bei Patient 1 erfolgte die erste Temperaturpaarung zwei Minuten nach Beginn der Aufzeichnung mit einer Temperaturdifferenz von  $0,25^\circ\text{C}$  zwischen beiden Messmethoden. Bei Patient 2 erfolgte die erste Paarung drei Minuten nach Beginn der Aufzeichnung mit einer Differenz von  $0,36^\circ\text{C}$ .<sup>1</sup> Um genauere Aussagen treffen zu können, wird eine höhere Aufzeichnungsfrequenz auf Seiten des ÖT benötigt. Aus diesen beiden Beispielen kann jedoch abgeleitet werden, dass die Kalibrierungszeit weniger als drei Minuten beträgt.<sup>1</sup>

### 7.2. Statistische Auswertung von Vergleichen

Ein wichtiger Punkt auf den Janke et al. ebenfalls eingehen ist die statistische Auswertung eines Vergleichs zwischen zwei Temperatursensoren. Hierbei werden zwei entscheidende Details hervorgehoben:<sup>1</sup>

1. Nicht nur die Korrelation, sondern auch die Übereinstimmung zwischen den Sensoren muss untersucht werden. Denn Korrelation impliziert nicht immer auch Kausalität.<sup>84</sup> Hierfür ist es wichtig, kurz den Unterschied zwischen den beiden Begriffen darzustellen: Die Korrelation beschreibt die Assoziation von Veränderungen in zwei Variablen. Die Übereinstimmung (= Reproduzierbarkeit) beschreibt den Grad der Konkordanz zwischen den Ergebnissen von zwei oder mehr Messungen derselben Variable. Van Stralen et al. demonstrieren in ihrem

Artikel sehr gut den Unterschied.<sup>98</sup> Die meisten publizierten Studien verwenden Pearsons  $r$ , um die Korrelation zwischen zwei Methoden zu untersuchen, ohne jedoch die Übereinstimmung mit einzubeziehen. Eine hohe Korrelation bedeutet jedoch nicht auch eine hohe Übereinstimmung. Der p-Wert als Maß für die Signifikanz von Pearsons  $r$  ist bei der Frage nach Übereinstimmung zwischen den Messwerten nicht relevant, da es sehr unwahrscheinlich ist, dass zwei Methoden, die dafür gedacht sind, denselben Effekt zu messen, nicht miteinander korrelieren.<sup>84, 98</sup> Um die Reproduzierbarkeit (= Übereinstimmung) zwischen den Messmethoden bewerten zu können, wurde für diese Studie der ICC verwendet. Im Gegensatz zu anderen Korrelationskoeffizienten berücksichtigt der ICC Unterschiede hinsichtlich der Streuung und der Mittelwerte zwischen den Messmethoden.<sup>87, 98</sup> Gemäß den zuvor beschriebenen Klassifikationen zeigt der berechnete ICC von 0,94 eine ausgezeichnete Zuverlässigkeit für die Bestimmung der KKT für den DS, sowie eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den Messmethoden.

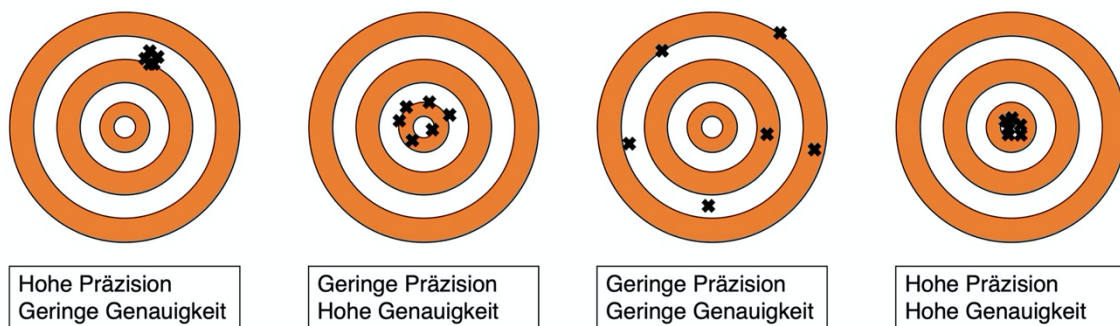


Abbildung 7: Veranschaulichung der Definitionen von Präzision und Genauigkeit nach <sup>99</sup>

- Präzision und Genauigkeit müssen gewährleistet sein. Eine Veranschaulichung der Begrifflichkeiten findet sich in Abbildung 7. Genauigkeit beschreibt die Nähe des gemessenen Wertes zum unbekanntem, richtigen Wert.<sup>100</sup> Dies bedeutet die Größe der systematischen Abweichung, sowie der zufälligen Abweichung. Präzision (= Wiederholgenauigkeit) ist hingegen eine Beschreibung für die Übereinstimmung wiederholter Messungen untereinander.<sup>100</sup> Auch hierfür ist der ICC von Vorteil, denn mit ihm wird die systematische Abweichung berücksichtigt.<sup>98</sup>

Das ÖT wird allgemein als gleichwertig mit dem bestehenden Goldstandard angesehen.<sup>61</sup> In der zitierten Studie konnte ein hohes Maß an Übereinstimmung

zwischen dem ÖT und dem DS gezeigt werden, sodass die dem ÖT zugeschriebenen Attribute auch auf den DS übertragen werden können.<sup>1</sup> Unter Berücksichtigung dieser Details kann der DS als zuverlässige Alternative zum ÖT angesehen werden.

Grouven et al. führen korrekt an, dass die Übereinstimmung von Messmethoden mit einer Zahl nicht genügend zu beschreiben ist.<sup>84</sup> Auch ist beim ICC zu beachten, dass er, bei Auswahl der falschen Variante, anfällig für Interpretationsfehler sein kann <sup>101</sup>, <sup>102</sup>. Janke et al. nutzten deswegen zur Festigung der statistischen Daten zusätzlich einen gepaarter t-Test, sowie ein Bland-Altman-Diagramm. Auch diese Methoden bestätigen die ausgezeichnete Zuverlässigkeit des DS.<sup>1</sup>

### **7.3. Limitationen**

Folgende Limitationen werden in der Studie von Janke et al. aufgezeigt:<sup>1</sup>

#### **7.3.1. Die relativ kleine Stichprobengröße an gepaarten Temperaturdaten**

Im Vergleich zur Gesamtzahl der aufgezeichneten Daten ist die erhobene Stichprobe an gepaarten Temperaturdaten sehr klein. Als einer der Gründe für diese Diskrepanz wird die geringe Aufzeichnungsfrequenz des ÖT bzw. des Copra Patientenmanagementsystems angegeben. Als weiterer limitierender Faktor werden Unterbrechungen der Datenerfassung mittels ÖT genannt.<sup>1</sup> Diese traten vor allem bei Patient:innen auf, die eine perkutane Koronarintervention im Rahmen ihrer Behandlung auf der ITS bekamen und währenddessen vom Aufzeichnungssystem abgekoppelt waren. Der DS hingegen verblieb während dieser Eingriffe auf der Stirn der Patient:innen befestigt und zeichnete weiter Daten auf. Schließlich haben die bereits im Ergebnisteil genannten technischen Probleme des Datenloggers des DS dazu geführt, dass die Messungen in einigen Fällen vor Ablauf des 48 Stunden Zeitraums unterbrochen worden sind. Diese Probleme traten auch weiterhin nach dem Austausch der Batterien und dem Ausschluss eines Softwarefehlers auf, sodass eine versehentliche Manipulation des Datenloggers durch pflegerisches oder ärztliches Personal (z.B. während der Lagerung oder Untersuchung der Patient:innen), als wahrscheinlichste Ursache in Frage kam.

### 7.3.2. Die Diskrepanz zwischen einer geringen Verzerrung und weiten LoA.

Der Prozentsatz der Werte, die  $\geq 0,5^\circ\text{C}$  von der mittleren Temperaturdifferenz abweichen wird mit 71% angegeben<sup>1</sup> und ist damit vergleichbar mit den Ergebnissen von Eshraghi et al. (78%)<sup>91</sup>, was auf Homogenität für die meisten erhobenen Daten hindeutet. Tabelle 5 zeigt die sechs identifizierten Patient:innen mit einer größeren, durchschnittlichen Temperaturdifferenz zwischen den Messmethoden als der Rest. Ein Patient hatte einen BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$ . Da der DS am besten auf Haut mit wenig subkutanem Fettgewebe sowie wenig großen Venen misst<sup>103, 104</sup>, kann die Adipositas des Patienten in diesem Fall die Messung beeinflusst haben. Bei zwei weiteren Patient:innen zeigte sich im Temperaturverlauf ein zunehmender zeitlicher Versatz zwischen den Messungen der beiden Sensoren, beginnend nach circa 12 bzw. 24 Stunden nach Beginn der Temperaturaufzeichnungen. Beispielhaft ist der Verlauf mit Versatz der Temperaturen nach 12 Stunden in Abbildung 8 dargestellt.

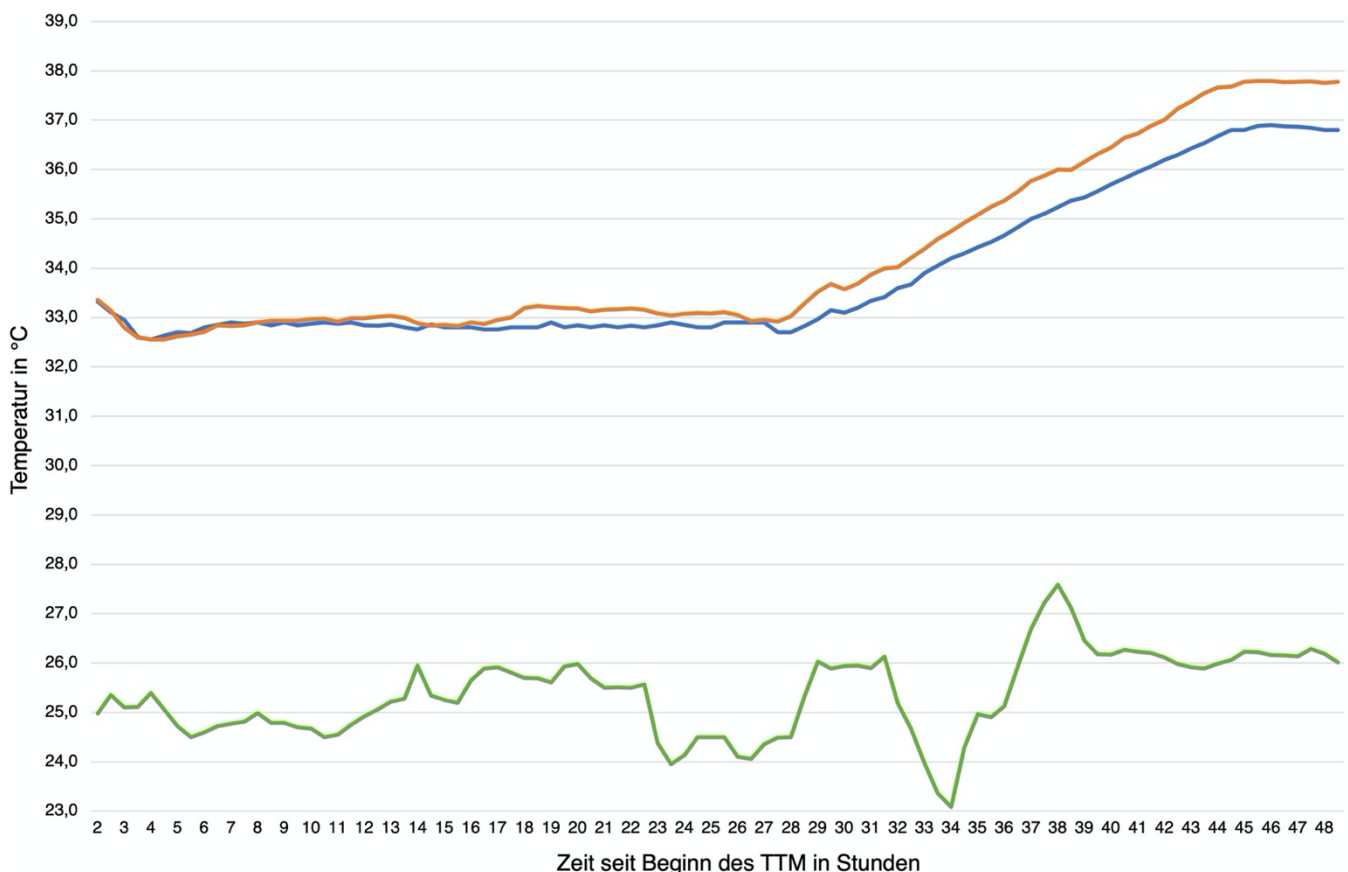


Abbildung 8: Temperaturverlauf Patienten ID 14 (eigene Abbildung)

Legende: blaue Linie = gemessene Temperatur des Ösophagusthermometers; orangene Linie = gemessene Temperatur des Doppelsensors; grüne Linie = Umgebungstemperatur; TTM = gezieltes Temperaturmanagement

Die verbleibenden drei Patient:innen zeigten eine von Beginn an größere Verzerrung, während der Temperaturverlauf des DS jedoch dem des ÖT folgte. Als mögliche Einflüsse werden die Lagerung der Patient:innen auf dem Bauch, unbeabsichtigtes Abdecken oder Entfernen des DS sowie Änderungen der Umgebungstemperatur genannt.<sup>1</sup>

Mazgaoker et al.<sup>77</sup> konnten jedoch bereits zeigen, dass die Messungen des DS nicht durch Änderungen der Umgebungstemperatur beeinflusst werden. Die anderen Punkte konnten mithilfe der Lagerungsangaben im Copra System sowie der Surrogatparameter (Luftdruck, Raumtemperatur) ausgeschlossen werden. Opatz et al.<sup>105</sup> geben eine weitere mögliche Erklärung für die Verzerrung zwischen den Messmethoden. In ihrer Studie konnten sie eine nichtlineare Beziehung zwischen verschiedenen Messorten zur Messung der KKT darstellen: je weiter die Sensorposition vom Zielorgan entfernt ist, desto größer ist der Effekt der Nichtlinearität. Das könnte bedeuten, dass der vom DS gemessene Temperaturanstieg nicht linear zu der vom ÖT gemessenen Temperatur ist, da das ÖT weiter vom Zielorgan (Gehirn) entfernt ist als der DS. Die Autoren geben außerdem an, dass der Zeitversatz zwischen den Sensorpositionen nicht konstant, sondern für jede:n Patient:in individuell ist. Weitere Studien sind erforderlich, um die hierzu beitragenden Faktoren evaluieren zu können, da dieses Phänomen nur bei zwei Patient:innen und erst nach einiger Zeit auftrat.

### 7.3.3. Einfluss der Vasomotion auf die Messungen

Wie anfangs erwähnt, ist die Messung des DS abhängig vom Hitzefluss durch die Haut. Dies wiederum ist an die Vasomotion gekoppelt, da die meiste Stoffwechselwärme über die Haut verloren geht, während Vasokonstriktion die Wärmeabgabe verringert.<sup>82</sup> Ein möglicher Einfluss auf die Messungen könnten also Änderungen der Vasomotion haben. Sessler zeigt in seinem Review<sup>82</sup>, dass fast alle zur Analgosedierung verwendeten Substanzen (u.a. Propofol, Dexmedetomidin, Isofluran, Fentanyl) einen Einfluss auf die Temperaturregulierung haben, indem sie die Temperaturschwelle für die Vasokonstriktion absenken. In einer neueren Publikation beschreibt er eine Absenkung der Schwelle auf 34,5°C.<sup>80</sup> Das bedeutet, dass Regulationsmechanismen wie Vasokonstriktion zur Verhinderung der Wärmeabgabe unter Analgosedierung erst verspätet eintreten. Dies deckt sich mit Ikeda et al.<sup>106</sup>, die zeigen konnten, dass eine Anästhesie so gut wie keinen Effekt auf den

Temperaturgradienten vom Körperkern zur Hautoberfläche hat. Janke et al konnten ebenfalls keine Auswirkung durch die Gabe von Analgetika oder Sedativa auf die Temperaturdaten feststellen.<sup>1</sup> Auch die (kontinuierliche) Gabe von Katecholaminen zeigte keinen Einfluss auf die Temperaturmessungen des DS.

#### **7.4. Vergleich zu ähnlichen Studien**

Zeiner et al.<sup>90</sup> hatten zwar eine ähnliche Patient:innenpopulation, benutzten jedoch einen Sensor mit integriertem aktivem Wärmeelement, welches als aktiver Isolator genutzt wird. Im Vergleich dazu ist der von Janke et al. genutzte Sensor unabhängig von einem aktiver Wärme.<sup>1</sup> Die Ergebnisse von Zeiner et al. decken sich mit denen von Janke et al. mit einer Verzerrung von  $-0,12^{\circ}\text{C}$ , jedoch schmalere Übereinstimmungsgrenzen von  $-0,59^{\circ}\text{C}$  bis  $0,36^{\circ}\text{C}$ .<sup>90</sup> Andere Studien wurden meist in einem operativen Setting durchgeführt<sup>92, 93, 104, 105, 107</sup> oder haben das Wärmestromprinzip mit Temperaturmessmethoden im Nasopharynx<sup>108</sup>, der Lungenarterie<sup>91, 108</sup> oder der Harnblase<sup>105</sup> verglichen. Obwohl die meisten aufgeführten Studien einen Wärmeflussensor mit aktivem Wärmeelement oder den Sensor eines anderen Herstellers verwendeten, decken sich die Ergebnisse mit denen aus der Studie von Janke et al.<sup>1</sup> Ein erst kürzlich erschienenen Review von Conway et al.<sup>109</sup> zur Verwendung des Hitzeflussensors der Firma 3M™ unterstützt diese Aussage.

#### **7.5. Weiterführende Schritte**

Aufbauend auf den Ergebnissen der Studie von Janke et al.<sup>1</sup> werden folgende weitere Schritte empfohlen:

1. Überprüfung der Ergebnisse durch eine größere Patient:innenkohorte, um die Übereinstimmungsgrenzen zu verbessern.
2. Darüber hinaus müssen weitere mögliche Anwendungen für diesen Sensortyp untersucht werden.

Das bisherige Fehlen eines ubiquitär anwendbaren Temperatursensors und eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten erfordern die Verwendung des DS als nicht-invasive Alternative zu den etablierten Methoden:

Die möglichen Gründe hierfür sind verschieden, wie Wartzek et al.<sup>110</sup> in ihrem Review darstellen. Als Möglichkeit zur Implementierung wird hier auch die Verwendung als

ergänzende sekundäre Überwachungsmethode zur Bewertung der Temperaturmessung an anderen Messorten vorgeschlagen. Eine weitere Möglichkeit ist eine Integration des Sensors in andere an der Haut angebrachte Überwachungsgeräte wie Elektroenzephalographie, EKG, SpO<sub>2</sub>-Messung oder ähnliches.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der DS ein zuverlässiges und nicht-invasives Instrument zur Messung der KKT bei Patient:innen während des TTM nach HKS und ROSC ist.<sup>1</sup> Durch die Umsetzung der vorgeschlagenen Schritte ist ein regelhafter Einsatz im klinischen Alltag in naher Zukunft vorstellbar.

## 8. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STUDIENPROTOKOLL NACH <sup>1</sup> .....	15
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER FUNKTIONSWEISE DES ARCTIC SUN® TEMPERATUR MANAGEMENTSYSTEM (EIGENE ABBILDUNG) .....	16
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHER AUFBAU DES DOPPELSENSORS NACH <sup>78</sup> UND <sup>1</sup> .....	17
ABBILDUNG 4: DER DOPPELSENSOR IM KLINISCHEN EINSATZ (EIGENE ABBILDUNG) .....	17
ABBILDUNG 5: BEISPIELHAFTER TEMPERATURVERLAUF NACH <sup>1</sup> .....	22
ABBILDUNG 6: BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM (EIGENE ABBILDUNG).....	23
ABBILDUNG 7: VERANSCHAULICHUNG DER DEFINITIONEN VON PRÄZISION UND GENAUIGKEIT NACH <sup>99</sup> .....	26
ABBILDUNG 8: TEMPERATURVERLAUF PATIENTEN ID 14 (EIGENE ABBILDUNG).....	28

## 9. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE NACH <sup>1</sup> .....	13
TABELLE 2: BEWERTUNGSKRITERIEN DES INTRAKLASSENKOEFFIZIENTEN NACH <sup>1</sup> .....	20
TABELLE 3: EPIDEMIOLOGISCHE DATEN NACH <sup>1</sup> .....	21
TABELLE 4: BERECHNETE ERGEBNISSE FÜR DEN INTRAKLASSENKORRELATIONSKOEFFIZIENTEN UND DAS BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM NACH <sup>1</sup> .....	23
TABELLE 5: PATIENT:INNEN MIT EINER AUFFÄLLIGEN DIFFERENZ DER AUFGEZEICHNETEN TEMPERATUREN ZWISCHEN DEM DS UND DEM ÖT NACH <sup>1</sup> .....	24



## 10. Literaturverzeichnis

1. Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni MA, Kienast C, Gunga HC, Opatz O. Measuring core body temperature using a non-invasive, disposable double-sensor during targeted temperature management in post-cardiac arrest patients. *Front Med.* 2021;8(666908):666908.
2. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA.* 1960;173:1064-1067.
3. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castren M, Smyth MA, Olasveengen T, Monsieurs KG, Raffay V, Grasner JT, Wenzel V, Ristagno G, Soar J, Adult basic life s, automated external defibrillation section C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation.* 2015;95:81-99.
4. Waalewijn RA, Tijssen JGP, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARRESUST). *Resuscitation.* 2001;50(3):273-279.
5. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, Rosenqvist M, Hollenberg J, Nordberg P, Ringh M, Jonsson M, Axelsson C, Lindqvist J, Karlsson T, Svensson L. Early Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(24):2307-2315.
6. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, Jans H, Hansen PA, Lang-Jensen T, Olesen JB, Lindhardsen J, Fosbol EL, Nielsen SL, Gislason GH, Kober L, Torp-Pedersen C. Association of National Initiatives to Improve Cardiac Arrest Management With Rates of Bystander Intervention and Patient Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA.* 2013;310(13):1377-1384.
7. Fischer M, Wnent J, Gräsner J-T, Seewald S, Brenner S, Jantzen T, Bein B, Bohn A, Ristau P. Öffentlicher Jahresbericht 2019 des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2019. 2020.
8. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975;1(7905):480-484.

9. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-556.
10. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202-222.
11. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol*. 1954;179(1):85-88.
12. Hegnauer AH, D'Amato HE. Oxygen consumption and cardiac output in the hypothermic dog. *Am J Physiol*. 1954;178(1):138-142.
13. Wu C, Xu J, Jin X, Chen Q, Lu X, Qian A, Wang M, Li Z, Zhang M. Effects of therapeutic hypothermia on cerebral tissue oxygen saturation in a swine model of post-cardiac arrest. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1189-1196.
14. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using <sup>31</sup>P and <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1995;38(6):919-925.
15. Nakashima K, Todd MM. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke*. 1996;27(5):913-918.
16. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallstrom A, Loberg EM, Ungerstedt U, Steen PA, Hagberg H. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport*. 1997;8(15):3359-3362.
17. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor - still lethal after eight years. *Trends in Neurosciences*. 1995;18(2):57-58.
18. Nagel S, Su Y, Horstmann S, Heiland S, Gardner H, Koziol J, Martinez-Torres FJ, Wagner S. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat: effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase. *Brain Res*. 2008;1188:198-206.
19. Bagenholm R, Nilsson UA, Gotborg CW, Kjellmer I. Free radicals are formed in the brain of fetal sheep during reperfusion after cerebral ischemia. *Pediatr Res*. 1998;43(2):271-275.

20. Fraser M, Bennet L, Van Zijl PL, Mocatta TJ, Williams CE, Gluckman PD, Winterbourn CC, Gunn AJ. Extracellular amino acids and lipid peroxidation products in periventricular white matter during and after cerebral ischemia in preterm fetal sheep. *J Neurochem.* 2008;105(6):2214-2223.
21. Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q. Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke.* 1994;25(1):147-152.
22. Bossenmeyer-Pourie C, Koziel V, Daval JL. Effects of hypothermia on hypoxia-induced apoptosis in cultured neurons from developing rat forebrain: comparison with preconditioning. *Pediatr Res.* 2000;47(3):385-391.
23. Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med.* 1991;19(3):379-389.
24. Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, Sanders A, Geocadin RG, Dixon SR, Larabee TM, Hiller K, Fiorello A, Paradis NA, O'Neil BJ. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2010;81(1):9-14.
25. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-563.
26. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, Jenkins JS, Baim DS, Gibbons RJ, Kuntz RE, Popma JJ, Nguyen TT, O'Neill WW. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):1928-1934.
27. Castren M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, Eichwede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, Storm C, Pesenti A, Pacht J, Guerisse F, Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch HJ, Inderbitzen B, Barbut D. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010;122(7):729-736.
28. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP,

- Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H, TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197-2206.
29. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, Tahara Y, Hazui H, Arimoto H, Kashiwase K, Sawano H, Yasuga Y, Kuroda Y, Kasaoka S, Shirai S, Yonemoto N, Nonogi H, Investigators JP-H. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J*. 2011;75(5):1063-1070.
30. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 degrees C as compared to 24-hour cooling at 33 degrees C in comatose asphyxial arrest survivors. *Am J Emerg Med*. 2014;32(4):297-301.
31. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pene F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana JP, Cariou A. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123(8):877-886.
32. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen K-M, Kurola J, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Lund V, Reinikainen M, Kiviniemi O, Silfvast T, Kuisma M, Varpula T, Pettilä V, FINNRESUSCI Study Group. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):826-837.
33. Nolan JP, Sandroni C, Bottiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, Genbrugge C, Haywood K, Lilja G, Moolaert VRM, Nikolaou N, Mariero Olasveengen T, Skrifvars MB, Taccone F, Soar J. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021;161:220-269.
34. Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature Management and Modern Post-Cardiac Arrest Care. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2262-2263.
35. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med*. 2001;161(16):2007-2012.

36. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* 2009;37(3):1101-1120.
37. Marion D, Leonov Y, Ginsberg M, Katz L, Kochanek P, Lechleuthner A, Nemoto E, Obrist W, Safar P, Sterz F, Tisherman SA, White R, Xiao F, Zar H. Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med.* 1996;24(2 Suppl):S81-89.
38. Cabanas JG, Brice JH, De Maio VJ, Myers B, Hinchey PR. Field-induced therapeutic hypothermia for neuroprotection after out-of hospital cardiac arrest: a systematic review of the literature. *J Emerg Med.* 2011;40(4):400-409.
39. Bernard SA, Smith K, Finn J, Hein C, Grantham H, Bray JE, Deasy C, Stephenson M, Williams TA, Straney LD, Brink D, Larsen R, Cotton C, Cameron P. Induction of Therapeutic Hypothermia During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Using a Rapid Infusion of Cold Saline: The RINSE Trial (Rapid Infusion of Cold Normal Saline). *Circulation.* 2016;134(11):797-805.
40. Arrich J, Holzer M, Havel C, Warenits A-M, Herkner H. Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD010570.
41. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Carlbom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007;115(24):3064-3070.
42. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):161-175.
43. Opatz O, Nordine M, Habazettl H, Ganse B, Petricek J, Dosel P, Stahn A, Steinach M, Gunga HC, Maggioni MA. Limb Skin Temperature as a Tool to Predict Orthostatic Instability. *Front Physiol.* 2018;9:1241.
44. Pearson J, Lucas RAI, Schlader ZJ, Gagnon D, Crandall CG. Elevated skin and core temperatures both contribute to reductions in tolerance to a simulated hemorrhagic challenge. *Exp Physiol.* 2016.
45. Bergman R, Braber A, Adriaanse MA, van Vugt R, Tjan DHT, van Zanten ARH. Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(4):383-387.

46. Huynh N, Kloke J, Gu C, Callaway CW, Guyette FX, Gebhardt K, Alvarez R, Tisherman SA, Rittenberger JC. The effect of hypothermia "dose" on vasopressor requirements and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(2):189-193.
47. Alogna A, Manninger M, Schwarzl M, Zirngast B, Steendijk P, Verderber J, Zweiker D, Maechler H, Pieske BM, Post H. Inotropic Effects of Experimental Hyperthermia and Hypothermia on Left Ventricular Function in Pigs-Comparison With Dobutamine. *Crit Care Med*. 2016;44(3):e158-167.
48. Nair SU, Lundbye JB. The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation*. 2013;84(5):626-629.
49. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA*. 1997;277(14):1127-1134.
50. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993;78(3):468-476.
51. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med*. 2003;31(7):2041-2051.
52. Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Intensive Care Med*. 1983;9(5):275-277.
53. Johnson KB, Wiesmann WP, Pearce FJ. The effect of hypothermia on potassium and glucose changes in isobaric hemorrhagic shock in the rat. *Shock*. 1996;6(3):223-229.
54. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med*. 1995;23(4):698-704.
55. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation*. 2011;123(13):1428-1435.
56. Tokutomi T, Miyagi T, Morimoto K, Karukaya T, Shigemori M. Effect of hypothermia on serum electrolyte, inflammation, coagulation, and nutritional parameters in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2004;1(2):171-182.

57. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD004128.
58. Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2014;85(11):1494-1503.
59. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 1994;331(26):1756-1760.
60. Brugger H, Putzer G, Paal P. Akzidentelle Hypothermie. *Der Anaesthesist.* 2013;62(8):624-631.
61. Stone JG, Young WL, Smith CR, Solomon RA, Wald A, Ostapkovich N, Shrebnick DB. Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology.* 1995;82(2):344-351.
62. Akata T, Setoguchi H, Shirozu K, Yoshino J. Reliability of temperatures measured at standard monitoring sites as an index of brain temperature during deep hypothermic cardiopulmonary bypass conducted for thoracic aortic reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(6):1559-1565.
63. Peron P. The choice of the method for body temperature measurement in intensive care patients: a literature review. *Prof Inferm.* 2010;63(2):99 - 105.
64. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med.* 2002;28(1):1-17.
65. Markota A, Palfy M, Stožer A, Sinkovič A. Difference Between Bladder and Esophageal Temperatures in Mild Induced Hypothermia. *J Emerg Med.* 2015;49(1):98-103.
66. Imrie MM, Hall GM. Body temperature and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1990;64(3):346-354.
67. Pasquier M, Paal P, Kosinski S, Brown D, Podsiadlo P, Darocha T. Esophageal Temperature Measurement. *N Engl J Med.* 2020;383(16):e93.
68. Gunga H-C, Sandsund M, Reinertsen RE, Sattler F, Koch J. A non-invasive device to continuously determine heat strain in humans. *Journal of Thermal Biology.* 2008;33(5):297-307.

69. Gunga HC, Werner A, Stahn A, Steinach M, Schlabs T, Koralewski E, Kunz D, Belavy DL, Felsenberg D, Sattler F, Koch J. The Double Sensor-A non-invasive device to continuously monitor core temperature in humans on earth and in space. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;169 Suppl 1:S63-68.
70. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. Version 3.6.3. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org>.
71. Rathbone A, Shaw S, Kumbhare D (2015). ICC.Sample.Size: Calculation of Sample Size and Power for ICC. Version Alasdair Rathbone, URL <https://CRAN.R-project.org/package=ICC.Sample.Size>.
72. Kollmann Camaiora A, Brogly N, Alsina E, de Celis I, Huercio I, Gilsanz F. Validation of the Zero-Heat-Flux thermometer (SpotOn®) in major gynecological surgery to monitor intraoperative core temperature: a comparative study with esophageal core temperature. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(4):351-357.
73. Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, Raffay VI, Greif R, Haywood KL, Mentzelopoulos SD, Nolan JP, Van de Voorde P, Xanthos TT, ethics of resuscitation and end-of-life decisions section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation.* 2015;95:302-311.
74. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194.
75. Arctic Sun 5000 Operator's Manual: Medivance, Inc.; 2014. Available from: <http://www.medivance.com/AS5000TechnicalSupport>. [Accessed on 13.05.2017]
76. Yamakage M, Namiki A. Deep temperature monitoring using a zero-heat-flow method. *J Anesth.* 2003;17(2):108-115.
77. Savyon Mazgaoker IK, Ran Yanovich, Yuval Heled, Yoram Epstein. Measuring core body temperature with a non-invasive sensor. *Journal of Thermal Biology.* 2017;66:17-20.
78. Die Bedeutung der Kerntemperatur - Pathophysiologie und Messmethoden. Drägerwerk AG & Co. KGaA.; 2014 Available from: [https://www.draeger.com/de\\_de/Hospital/Products/Accessories-and-](https://www.draeger.com/de_de/Hospital/Products/Accessories-and-)



[Consumables/Patient-Monitoring-Accessories/Tcore-Temperature-Monitoring-System#literature](#). [Accessed on 01.04.2020]

79. Ball SG, Chalmers DM, Morgan AG, Solman AJ, Losowsky MS. A clinical appraisal of transcutaneous deep body temperature. *Biomedicine*. 1973;18(4):190-194.
80. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet*. 2016;387(10038):2655-2664.
81. Ozaki M, Sessler DI, McGuire J, Blanchard D, Schroeder M, Moayeri A. The direction dependence of thermoregulatory vasoconstriction during isoflurane/epidural anesthesia in humans. *Anesth Analg*. 1993;77(4):811-816.
82. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*. 2008;109(2):318-338.
83. Fisher RA. *Statistical methods for research workers*. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1954.
84. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. [Comparing methods of measurement]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e69-73.
85. Wirtz M. [Determining the quality of rater judgements using intraclass correlation, and enhancing rater judgements]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2004;43(6):384-389.
86. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420-428.
87. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-163.
88. Zaiontz C (© 2013 - 2020). *Real Statistics Resource Pack*. Version Release 6.8. [www.real-statistics.com](http://www.real-statistics.com). URL [www.real-statistics.com](http://www.real-statistics.com).
89. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-310.
90. Zeiner A, Klewer J, Sterz F, Haugk M, Krizanac D, Testori C, Losert H, Ayati S, Holzer M. Non-invasive continuous cerebral temperature monitoring in patients treated with mild therapeutic hypothermia: an observational pilot study. *Resuscitation*. 2010;81(7):861-866.

91. Eshraghi Y, Nasr V, Parra-Sanchez I, Van Duren A, Botham M, Santoscoy T, Sessler DI. An evaluation of a zero-heat-flux cutaneous thermometer in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2014;119(3):543-549.
92. Kimberger O, Thell R, Schuh M, Koch J, Sessler DI, Kurz A. Accuracy and precision of a novel non-invasive core thermometer. *Br J Anaesth*. 2009;103(2):226-231.
93. Kimberger O, Saager L, Egan C, Sanchez IP, Dizili S, Koch J, Kurz A. The accuracy of a disposable noninvasive core thermometer. *Can J Anaesth*. 2013;60(12):1190-1196.
94. Sessler DI, Lee KA, McGuire J. Isoflurane anesthesia and circadian temperature cycles in humans. *Anesthesiology*. 1991;75(6):985-989.
95. Tayefeh F, Plattner O, Sessler DI, Ikeda T, Marder D. Circadian changes in the sweating-to-vasoconstriction interthreshold range. *Pflugers Arch*. 1998;435(3):402-406.
96. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep*. 1966;19(1):3-11.
97. Cicchetti DV. Guidelines, criteria and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment*. 1994;6(4):284-290.
98. van Stralen KJ, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Agreement between methods. *Kidney Int*. 2008;74(9):1116-1120.
99. Pierce R. 2020. 'Accuracy and Precision'. *Math Is Fun*. Available from: <http://www.mathsisfun.com/accuracy-precision.html>. [Accessed 01.04.2021]
100. Menditto A, Patriarca M, Magnusson B. Understanding the meaning of accuracy, trueness and precision. *Accreditation and Quality Assurance*. 2006;12(1):45-47.
101. Bland JM, Altman DG. A Note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput Biol Med*. 1990;20(20):337-340.
102. Müller R, Büttner P. A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med*. 1994;13(23-24):2465-2476.

103. Togawa T. Non-invasive deep body temperature measurement. In: Rolfe P, editor. Non-invasive physiological measurements. London ; New York: Academic Press, London; 1979. p. 261-277.
104. Teunissen LPJ, Klewer J, de Haan A, de Koning JJ, Daanen HAM. Non-invasive continuous core temperature measurement by zero heat flux. *Physiological Measurement*. 2011;32(5):559-570.
105. Opatz O, Trippel T, Lochner A, Werner A, Stahn A, Steinach M, Lenk J, Kuppe H, Gunga HC. Temporal and spatial dispersion of human body temperature during deep hypothermia. *Br J Anaesth*. 2013;111(5):768-775.
106. Ikeda T, Sessler DI, Marder D, Xiong J. Influence of thermoregulatory vasomotion and ambient temperature variation on the accuracy of core-temperature estimates by cutaneous liquid-crystal thermometers. *Anesthesiology*. 1997;86(3):603-612.
107. Boisson M, Alaux A, Kerforne T, Mimos O, Debaene B, Dahyot-Fizelier C, Frasca D. Intra-operative Cutaneous Temperature Monitoring With Zero-Heat-Flux Technique (3M SpotOn) in Comparison With Oesophageal and Arterial Temperature: A Prospective Observational Study. *European journal of anaesthesiology*. 2018;35(11):825-830.
108. Sastre JA, Pascual MJ, López T. Evaluation of the novel non-invasive zero-heat-flux Tcore™ thermometer in cardiac surgical patients. *J Clin Monit Comput*. 2019;33(1):165-172.
109. Conway A, Bittner M, Phan D, Chang K, Kamboj N, Tipton E, Parotto M. Accuracy and precision of zero-heat-flux temperature measurements with the 3M Bair Hugger Temperature Monitoring System: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2020.
110. Wartzek T, Mühlsteff J, Imhoff M. Temperature measurement. *Biomed Tech (Berl)*. 2011;56(5):241-257.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, David Janke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Hitze-Fluss-Sensor als vielversprechende Alternative zur Messung der Körperkerntemperatur während des zielgerichteten Temperaturmanagements“ / „The heat-flux sensor as a promising alternative for measuring the core body temperature during targeted temperature management“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

29.06.2021

David Janke

## 12. Anteilserklärung

Publikation 1: Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni M A, Kienast C, Gunga H-C, Opatz O. *Measuring core body temperature using a non-invasive, disposable double-sensor during targeted temperature management in post-cardiac arrest patients*. *Frontiers in Medicine*, 2021;8(666908)

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung an der Planung der Studie, Durchführung aller Messungen mit dem Doppelsensor, Auswertung aller gesammelten Daten, Durchführung aller statistischen Berechnungen, Verfassen der Rohfassung der Arbeit, Erstellen aller Grafiken und Tabellen

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 13. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **“MEDICINE, GENERAL and INTERNAL”**  
 Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 165 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	347,451	74.699	0.660800
2	LANCET	256,199	60.392	0.437300
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	158,632	45.540	0.290050
4	Nature Reviews Disease Primers	7,567	40.689	0.032310
5	BMJ-British Medical Journal	118,586	30.223	0.145170
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	58,033	21.317	0.091210
7	JAMA Internal Medicine	17,260	18.652	0.086180
8	PLOS MEDICINE	32,312	10.500	0.065990
9	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	3,553	9.802	0.007860
10	Cochrane Database of Systematic Reviews	67,763	7.890	0.134360
11	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	15,212	7.744	0.016160
12	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	2,659	7.089	0.006360
13	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	15,627	6.942	0.024990
14	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	10,912	6.871	0.014180
15	BMC Medicine	15,204	6.782	0.042500
16	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	11,075	6.112	0.011070
17	Translational Research	4,043	5.411	0.008350
18	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE	4,214	5.238	0.002580
19	JAMA Network Open	2,239	5.032	0.007660

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: “MEDICINE, GENERAL und INTERNAL”

1

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	Deutsches Arzteblatt International	4,817	4.796	0.007380
21	ANNALS OF FAMILY MEDICINE	5,567	4.686	0.010880
22	JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE	20,229	4.597	0.026960
23	AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	24,975	4.529	0.024230
24	Journal of Personalized Medicine	617	4.433	0.001950
25	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	23,547	4.420	0.040180
26	European Journal of Internal Medicine	4,933	4.329	0.010280
27	AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS	1,486	4.323	0.002920
28	BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE	6,669	4.190	0.008670
29	Frontiers in Medicine	3,034	3.900	0.009870
30	PREVENTIVE MEDICINE	17,316	3.788	0.030080
31	PALLIATIVE MEDICINE	5,413	3.739	0.008460
32	AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE	3,531	3.682	0.002970
33	MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	3,161	3.529	0.004080
34	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	6,344	3.481	0.006590
35	PANMINERVA MEDICA	806	3.467	0.000660
36	Journal of Clinical Medicine	5,214	3.303	0.010940
37	ANNALS OF MEDICINE	4,510	3.243	0.005190
38	CANADIAN FAMILY PHYSICIAN	3,833	3.112	0.005150

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "MEDICINE, GENERAL und INTERNAL"

2



# Measuring Core Body Temperature Using a Non-invasive, Disposable Double-Sensor During Targeted Temperature Management in Post-cardiac Arrest Patients

OPEN ACCESS

**Edited by:**

Koichiro Shinozaki,  
Feinstein Institute for Medical  
Research, United States

**Reviewed by:**

Gyaninder Pal Singh,  
All India Institute of Medical  
Sciences, India  
Takumi Tsuchida,  
Hokkaido University Hospital, Japan

**\*Correspondence:**

Oliver Opatz  
oliver.opatz@charite.de

**†ORCID:**

David Janke  
orcid.org/0000-0002-6718-3329  
Oliver Opatz  
orcid.org/0000-0003-4746-9343  
Martina A. Maggioni  
orcid.org/0000-0002-6319-8566

**Specialty section:**

This article was submitted to  
Intensive Care Medicine and  
Anesthesiology,  
a section of the journal  
Frontiers in Medicine

**Received:** 11 February 2021**Accepted:** 22 March 2021**Published:** 05 May 2021**Citation:**

Janke D, Kagelmann N, Storm C,  
Maggioni MA, Kienast C, Gunga HC  
and Opatz O (2021) Measuring Core  
Body Temperature Using a  
Non-invasive, Disposable  
Double-Sensor During Targeted  
Temperature Management in  
Post-cardiac Arrest Patients.  
Front. Med. 8:666908.  
doi: 10.3389/fmed.2021.666908

David Janke<sup>1†</sup>, Niklas Kagelmann<sup>1</sup>, Christian Storm<sup>2</sup>, Martina A. Maggioni<sup>1,3†</sup>,  
Camilla Kienast<sup>1</sup>, Hanns-Christian Gunga<sup>1</sup> and Oliver Opatz<sup>1\*†</sup>

<sup>1</sup> Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Institute of Physiology, Center for Space Medicine and Extreme Environments Berlin, Berlin, Germany,

<sup>2</sup> Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Department of Internal Medicine, Nephrology and Intensive Care, Berlin, Germany, <sup>3</sup> Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy

**Background:** Precisely measuring the core body temperature during targeted temperature management after return of spontaneous circulation is mandatory, as deviations from the recommended temperature might result in side effects such as electrolyte imbalances or infections. However, previous methods are invasive and lack easy handling. A disposable, non-invasive temperature sensor using the heat flux approach (Double Sensor), was tested against the standard method: an esophagus thermometer.

**Methods:** The sensor was placed on the forehead of adult patients ( $n = 25$ , M/F, median age 61 years) with return of spontaneous circulation after cardiac arrest undergoing targeted temperature management. The recorded temperatures were compared to the established measurement method of an esophageal thermometer. A paired  $t$ -test was performed to examine differences between methods. A Bland-Altman-Plot and the intraclass correlation coefficient were used to assess agreement and reliability. To rule out possible influence on measurements, the patients' medication was recorded as well.

**Results:** Over the span of 1 year and 3 months, data from 25 patients were recorded. The  $t$ -test showed no significant difference between the two measuring methods ( $t = 1.47$ ,  $p = 0.14$ ,  $n = 1,319$ ). Bland-Altman results showed a mean bias of  $0.02^{\circ}\text{C}$  (95% confidence interval  $0.00$ – $0.04$ ) and 95% limits of agreement of  $-1.023^{\circ}\text{C}$  and  $1.066^{\circ}\text{C}$ . The intraclass correlation coefficient was 0.94. No skin irritation or allergic reaction was observed where the sensor was placed. In six patients the bias differed noticeably from the rest of the participants, but no sex-based or ethnicity-based differences could be identified. Influences on the measurements of the Double Sensor by drugs administered could also be ruled out.

**Conclusions:** This study could demonstrate that measuring the core body temperature with the non-invasive, disposable sensor shows excellent reliability during targeted



temperature management after survived cardiac arrest. Nonetheless, clinical research concerning the implementation of the sensor in other fields of application should be supported, as well as verifying our results by a larger patient cohort to possibly improve the limits of agreement.

**Keywords:** core body temperature, return of spontaneous circulation, targeted temperature management, cardiac arrest, hypothermia, intraclass correlation coefficient, heat-flux sensor

## INTRODUCTION

The post-resuscitation phase is critical for patients with return of spontaneous circulation (ROSC), specifically considering both the overall outcome and the quality of neurological recovery (1, 2). One of the recommended treatments after ROSC is targeted temperature management (TTM) (3) as it improves neurological outcome and survival (4–6), although there is still disagreement over the duration of the treatment (7) and the ideal temperature (3). The European Resuscitation Council Guidelines recommend limits between 32 and 36°C (3).

With decreasing core body temperature (CBT) the risk of side effects such as hypokalemia or infections might increase (8, 9) even though the quality of evidence is still moderate to low (5). Temperatures below 30°C can even increase the risk of arrhythmias (9) which makes it clear that a precise monitoring of the CBT is mandatory.

Since the hypothetical gold standard of measuring the temperature of the blood perfusing the hypothalamus is not suitable for routine CBT assessment, alternative methods have been implemented. Potential measurement sites include the pulmonary artery, the esophagus and the bladder (10).

However, a significant disadvantage of the aforementioned methods is that they are all invasive. A promising substitute are non-invasive zero-heat flux and heat flux sensors. Having first been described in the 1970s (11), these sensors use a mathematical model to calculate the CBT from temperatures measured on a perfectly insulated small skin area. The clinical value of zero-heat flux sensors has already been verified but reports cite long calibration time and a bulky sensor as inconvenient factors (12–15). Without the need for a heating element, heat flux sensors provide a quicker response time and increased wearing comfort, while delivering comparable results (16–18).

With this study a new disposable, non-invasive, heat-flux double-sensor (DS) was tested and compared it to the established method for monitoring CBT with an esophageal thermometer (OeT) during induction and maintenance of TTM as well as during rewarming in patients with ROSC after cardiac arrest.

## MATERIALS AND METHODS

A prospective observational trial of a convenience sample of patients treated at the intensive care unit (ICU) at the Department of Nephrology and Medical Intensive Care of the Charité Universitätsmedizin Berlin was conducted. The sample size needed to prove excellent reliability of the DS using the

Intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated to be 16 patients (power 90%, alpha 0.05). For this, R (R Core Team, Version 4.0.3) (19) with ICC.Sample.Size (20, 21) was used with references from a similar study (22). Considering potential dropouts, 29 patients were included in the study.

Patients were recruited between November 2015 and January 2017. The in- and exclusion criteria for this study are listed in **Table 1**. Protocols were approved by the local ethics committee (EA4/032/16). Taking into account the underlying condition of the subjects this included waiving of informed consent. This concurs with the recommendations by the European Resuscitation Council (23). The study was conducted following the guidelines of the Declaration of Helsinki from 2013 (24). All data sets were pseudonymized and the raw data was only accessible by the author of this study. Patients or their relatives could request that the patient's data will not be included in the study.

## Study Protocol

Following the standard operation procedures of the ICU, the TTM was initiated immediately after admitting the patient to the ward. A target temperature of 33°C was achieved with the Arctic Sun<sup>®</sup> 5000 temperature management system (BD, Heidelberg, Germany). Vital signs (including esophageal temperature), medication, procedures etc. were recorded and stored by the patient data management system Copra (Copra Systems GmbH, Berlin, Germany) every 30 min. The DS was attached to the patients' forehead before TTM was initiated.

Gloves and socks were used as countermeasures to prevent shivering during hypothermia. Pancuronium for muscle relaxation was only administered if the aforementioned arrangements were not sufficient. The target temperature was maintained for 24 h followed by a rewarming phase at a rate of 0.25°C/h. Subsequently the target temperature was held at 37°C for another 24 h to intercept any rebound fever that might occur.

The temperatures of the OeT and the DS were simultaneously recorded until 48 h after the start of TTM. **Figure 1** shows a flowchart of the study protocol.

**TABLE 1** | Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥ 18 years	Age < 18 years
Any patient after cardiac arrest with return of spontaneous circulation	
Undergoing targeted temperature management	

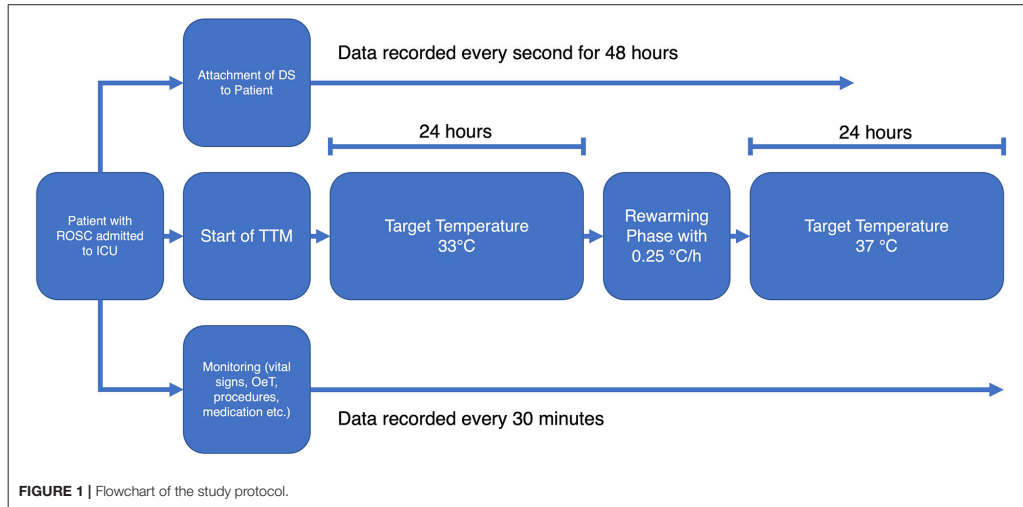


FIGURE 1 | Flowchart of the study protocol.

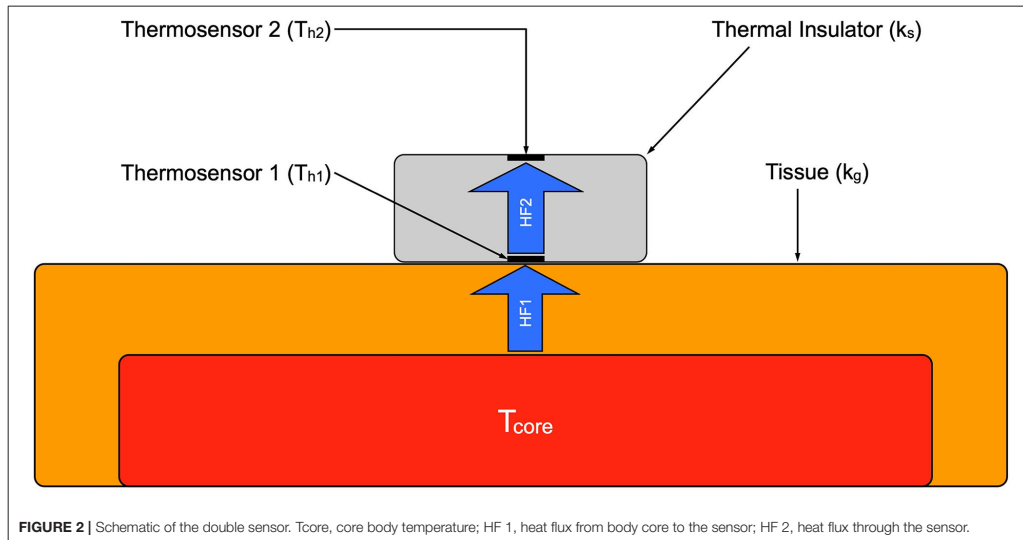


FIGURE 2 | Schematic of the double sensor. T<sub>core</sub>, core body temperature; HF 1, heat flux from body core to the sensor; HF 2, heat flux through the sensor.

### Arctic Sun™ 5000 Temperature Management System

This non-invasive temperature management system monitors and controls the patient's temperature. It uses temperature-controlled water circulating through reusable pads that are wrapped around the chest and thighs of the patient. This leads to a heat exchange between the patient and the water. The patient's temperature feedback is provided by the OeT via a special connector to the control module.

### Double-Sensor and Esophageal Thermometer

For this study the double-sensor system developed by Dräger (Draegerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Germany) was used. Figure 2 shows a schematic structure. It consists of two independent temperature sensors which are separated by an insulating layer. The unit is enclosed in an isolated casing. While one sensor (T<sub>h1</sub>) measures the temperature of the skin, the other one (T<sub>h2</sub>) measures the heat flux through the sensor to the

environment. The heat transfer coefficient of the insulation ( $K_s$ ) and of the human tissue ( $K_g$ ) are given. The heat flux through the insulation ( $HF_2$ ) is assumed to be equivalent to the heat flux through the skin ( $HF_1$ ). With these values it is possible to calculate the core temperature ( $T_{core}$ ) with the formula developed by Gunga et al. (25):

$$T_{core} = T_{h1} + K_s/K_g * (T_{h1} - T_{h2})$$

Once the sensor is attached to the skin continuous measurements can be conducted within a few minutes. The usage of the above-mentioned heat-flux method allows for the sensor to be considered indifferent to the ambient temperature.

Using the self-adhesive surface, the sensor was placed on the patients' forehead above the left eyebrow and afterwards connected to the data logger system (Health Lab System, Koralewski Elektronik, Hambühren, Germany). This also gives the advantage of measuring in the proximity to the organ of interest (i.e., the brain).

Temperatures for both units of the DS were recorded with a frequency of 1/s and stored with a timestamp to the data logger. To ensure the internal validity of the recording and to rule out any influence on the measurement, environmental data were recorded, such as air pressure, ambient temperature and humidity. Data from the data logger were exported using SpaceBit Heally HLCC (Koralewski Elektronik, Hambühren, Germany).

The esophagus thermometer in use was the Mon-a-Therm™ (Mallinckrodt Inc., St Louis, MO, USA) and was placed in the distal third of the esophagus at approximately 30 cm lip level. Given the proximity to the left atrium a good estimate of the CBT can be obtained from there (26). The preset recording frequency for the OeT was every 30 min, which unfortunately could not be changed beforehand without intensive reprogramming of the patient data management system.

### Sedation, Analgesia and Other Vasoactive Agents

Analgesia was achieved using Midazolam, Ketamine or Propofol in combination with Sufentanil. Isoflurane in the Anesthetic Conserving Device (AnaConDa, Sedana Medical AB, Sweden) combined with Remifentanil was preferably used whenever feasible mainly because of the short half-life with low risk of accumulation and rapid reawakening. To account for the effect which most inhalative and intravenous agents for sedation have on vasomotion (27) and consequently on the DS measurements, dosages and flow rate of drugs administered were recorded.

### Data Analysis

The data sets were analyzed using MS Excel (Version 16.16.20) as well as IBM SPSS (Version 26.0.0). DS derived core temperature was calculated from temperatures  $T_{h1}$  and  $T_{h2}$  with the formula mentioned above. A two-sided  $p$ -value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. Continuous data are reported as means and standard deviation (SD). Artifacts were defined as difference  $> 2$  SD. After proving the normal distribution of the data sets,

a  $t$ -test for paired samples was used to examine the difference between methods. Furthermore, mean differences and standard deviation were calculated and used for a Bland-Altman Plot (28). The acceptable limits of agreement (LoA) were defined *a priori* as  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ . These limits have been used in previous studies (12, 13, 16–18) and correspond to the usual magnitude of the human circadian temperature variation (29, 30). The intraclass correlation coefficient (ICC) (31, 32) was additionally used to evaluate the agreement and correlation between the OeT and the DS on the CBT. ICC estimates and their 95% confident intervals (CI) were calculated based on a single-rating ( $k = 2$ ), consistency-agreement and a 2-way mixed effects model.

For the classification of the ICC Cicchetti's (33) definition is commonly used with an ICC  $< 0.4$  indicating a poor, between 0.4 and 0.59 a moderate, between 0.6 and 0.74 a good and  $> 0.75$  an excellent level of reliability.

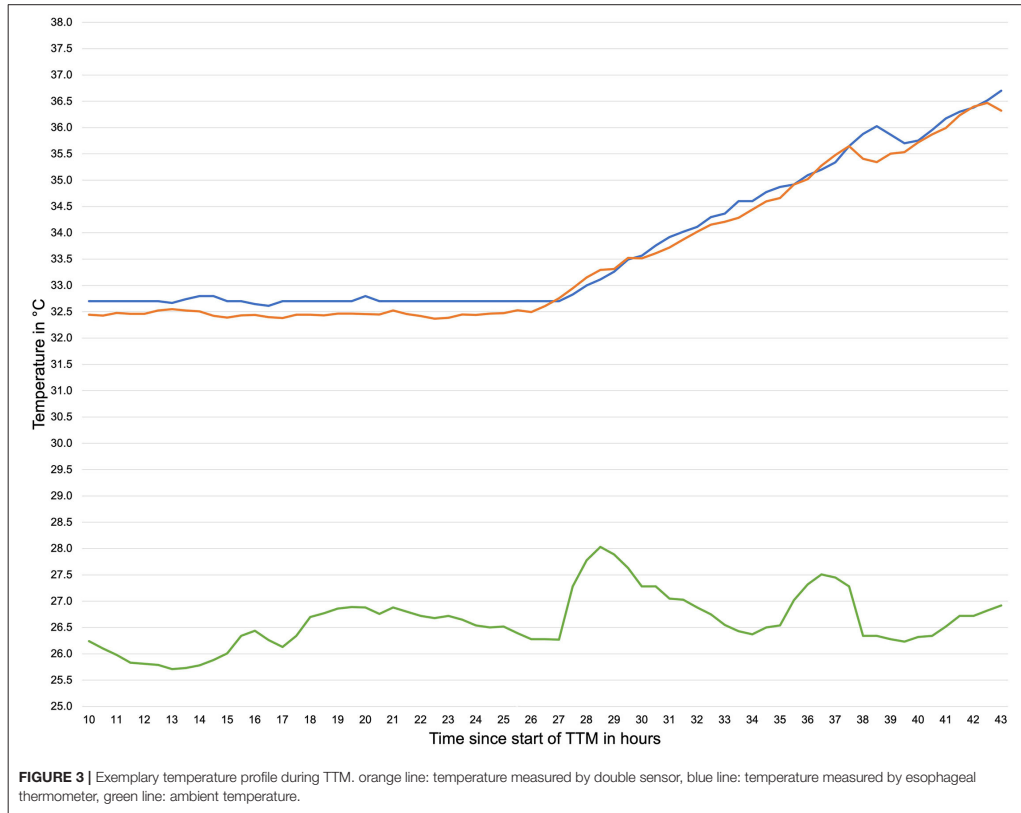
## RESULTS

Twenty nine patients were initially included in the study. In the process of data analysis four patients were excluded because of data storage errors due to a malfunction of the data logger's battery. This was resolved by switching to lithium-ion batteries.

**TABLE 2 |** Epidemiologic data.

<i>N</i>	25	
Sex, <i>n</i> (%)	Female	5 (20%)
	Male	20 (80%)
Age in years, mean (SD)	60 (12)	
BMI in kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	27 (3.6)	
Length of stay in days, mean (SD)	11.49 (8.85)	
Initial rhythm, <i>n</i> (%)	VF	12 (48%)
	Asystole	6 (24%)
	PEA	7 (28%)
Adrenaline administered during CPR in mg, mean (SD)	4 (5)	
Time to ROSC in minutes, mean (SD)	22 (18)	
Out-of-hospital cardiac arrest, <i>n</i> (%)	21 (84%)	
Collapse witnessed, <i>n</i> (%)	22 (88%)	
Bystander CPR, <i>n</i> (%)	18 (72%)	
Admission diagnosis, <i>n</i> (%)	Acute myocardial infarction	12 (48%)
	Cardiac arrhythmia	1 (4%)
	Hyperkalemia	2 (8%)
	Respiratory insufficiency	7 (28%)
	Cardiogenic shock	1 (4%)
	Electrical accident	1 (4%)
	Other	1 (4%)
SAPSII at admission, mean (SD)	62 (17)	
Discharged from hospital, <i>n</i> (%)	10 (40%)	

*BMI*, body mass index; *VF*, ventricular fibrillation; *PEA*, pulseless electrical activity; *CPR*, cardiopulmonary resuscitation; *ROSC*, return of spontaneous circulation; *SAPSII*, simplified acute physiology score II.



**FIGURE 3 |** Exemplary temperature profile during TTM. orange line: temperature measured by double sensor, blue line: temperature measured by esophageal thermometer, green line: ambient temperature.

Epidemiologic data for the remaining patients are listed in **Table 2**.

In total 2,695,806 temperature data samples were recorded with the DS and 15,084 with the OeT. After adjusting to the different sample rates of the DS and the OeT and the removal of artifacts (95 temperature pairs; 6.7%) this led to 1,319 time-paired temperature samples. The mean temperature for the DS was 34.11°C (SD 1.63°C) ranging from 29.3 to 38.03°C and 34.13°C (SD 1.42°C) ranging from 28.76 to 37.26°C for the OeT. Seventy one percent of the data recorded with the DS were in between ± 0.5°C of the temperatures recorded with the OeT. Mean ambient temperature was 25.22°C (SD 1.48°C). **Figure 3** shows an exemplary temperature profile of one patient.

The calculated data are shown in **Table 3**. The paired sample *t*-test showed no difference between the means of the two sensors (*t* = 1.47, *p* = 0.14, *n* = 1,319). The Bland-Altman plot is shown in **Figure 4**.

In one case the bias suddenly increased from -0.03 to -1.01°C within 17 h and in a second case from -0.23 to -1.43°C within 14 h. In both cases the DS reported an increase

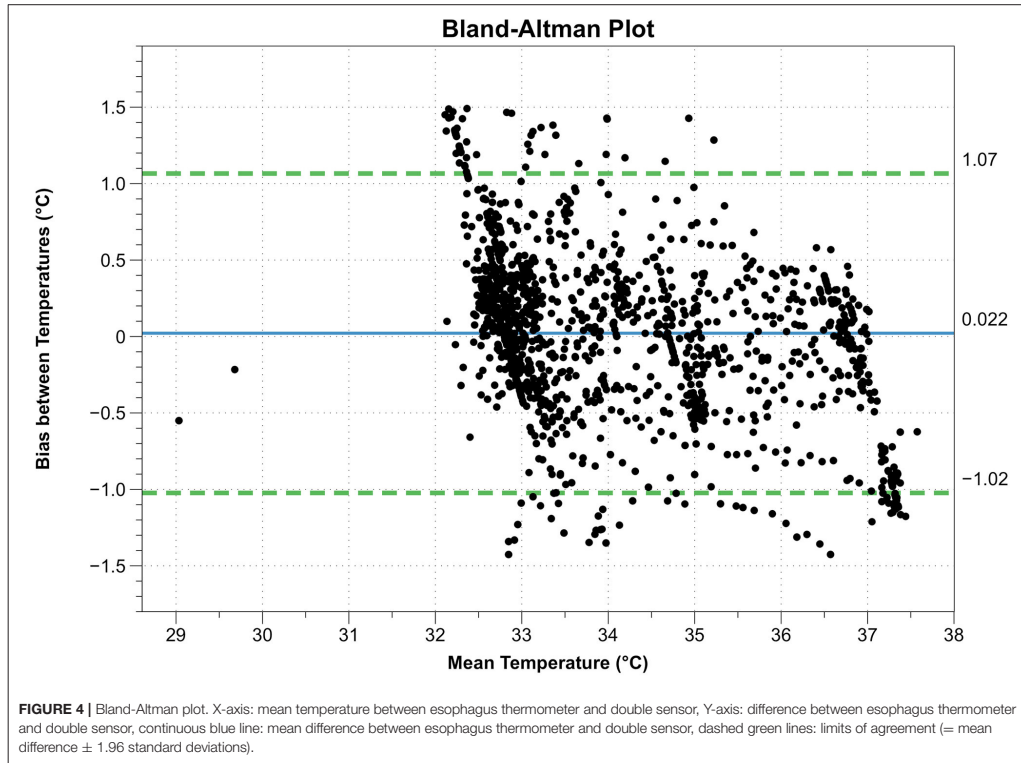
**TABLE 3 |** Agreements between double-sensor and esophageal temperature.

Double sensor vs. esophageal temperatures		95% CI	P-value
Mean bias in °C	0.02	0.0–0.04	0.14
SD in °C	0.53		
95% LoA in °C (Bias ± 1.96*SD)	-1.023; +1.066	Lower LoA: -1.025– -1.022 Upper LoA: 1.065–1.068	
ICC (95% CI)	0.94	0.93–0.95	<0.001

CI, confidence interval; SD, standard deviation; ICC, intraclass correlation coefficient; LoA, limits of agreement.

in temperature ~3 to 4 h before the OeT. Four more cases with a noticeable baseline bias were identified and are shown with the other two cases in **Table 4**.

The temperatures for obese patients with a Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (*n* = 3) were similar to the whole group except for one case. No sex-based or ethnicity-based differences were detected.



**TABLE 4** | Patients with a noticeable difference in the bias between temperatures measured between esophageal temperatures and the double sensor.

Patient ID	Sex	Mean bias (SD) in °C	Minimum bias in °C	Maximum bias in °C	BMI in kg/m <sup>2</sup>
7	m	0.88 (0.47)	0.21	1.49	21.4
10	f	-0.53 (0.88)	-0.09	1.42	27.5
14	m	-0.4 (0.34)	0.00	-1.01	29.1
18	m	-0.8 (0.37)	0.02	-1.43	26.1
23	m	0.68 (0.5)	0.02	1.47	35.1
25	m	0.87 (0.12)	0.66	1.19	29.2

m, male; f, female; SD, standard deviation; BMI, body mass index.

## DISCUSSION

For this clinical study the capabilities of a new disposable heat flux sensor were tested on patients undergoing TTM after cardiac arrest and compared to the established method of an OeT. This setting requires the ability to measure temperatures both precisely and over a relatively wide range of temperatures ( $\sim 6^{\circ}\text{C}$ ).

To date, the gold standard for measuring CBT is the temperature in the pulmonary artery (34, 35). However, Stone et al. (10) observed that during cardiac arrest or deep hypothermia the pulmonary artery's temperature does not always correlate with the brain's temperature. The esophageal temperature, however, corresponded closely and combines accuracy, response time and invasiveness appropriately. Nonetheless, the OeT is not the ideal tool: the correct placement of the probe in the distal esophagus is necessary to acquire precise data and to prevent inspired gases from distorting the measurements (36). It is also not suitable for use during esophageal interventions and some head and neck surgical procedures. Furthermore, this method causes discomfort in awake patients, so the thermometer is usually removed once the patients regain consciousness and is replaced by less precise (e.g., bladder temperature, rectal temperature) (10, 34) or even discontinuous methods (e.g., spot checking with an infrared thermometer, axillary thermometer). In contrast, the DS provides easy handling and is much more tolerable for the patient. Previously described skin irritations (12, 16, 17) were not observed in this study. Neither did this study show the often cited (17, 37) extensive calibration time. Two patients' data sets

were identified, which allowed for a direct comparison of the two thermometers' initial parallel recording performance: after 2 min (patient 1, bias of 0.25°C) and after 3 min (patient 2, bias of 0.36°C) the first data pairs were recorded. A higher frequency of esophageal temperature measurements is necessary to generate more comparable data pairs. But from these two examples it can be concluded that the calibration time amounts to <3 min.

The statistical analysis of a comparison between two sensors requires the consideration of two decisive details:

- First, not only correlation, but also agreement must be examined. Most studies use Pearson's *r* to measure correlation omitting their agreement. In order to assess the reproducibility between the different methods the ICC was used which also quantifies the agreement. In contrast to other correlation coefficients, it also takes the systematic error into account, which makes it a great alternative for showing agreement between two methods (38). According to the classifications described earlier the calculated ICC of 0.94 indicates excellent reliability for determining the CBT for the DS in this study.
- Second, precision and accuracy must be ensured. The OeT is widely considered to be of equivalent quality to the existing gold standard (10) which attests both precision and accuracy. This study showed a high level of agreement between the esophagus sensor and the DS, extending these attributes to the DS as well. Taking these analytical details into account the DS can be considered a reliable alternative.

A limitation to this study was the relatively small paired-sample size in comparison to the overall number of collected samples for each method. One of the reasons for this discrepancy was the low data collection frequency of the OeT which could not be changed beforehand. Another limiting factor were interruptions of the data collection through the Copra system for patients who underwent percutaneous coronary intervention as part of the post-arrest treatment (3) after their admission to the ICU. The DS however was still attached to the patients' forehead and continued recording. Lastly the above-mentioned technical problems of the data logger disrupted measurements in a few cases before the end of the 48-h period. These disruptions occurred even after the batteries had been replaced and after a software bug had been ruled out, thus making accidental manipulation of the data logger through nursing or physician staff (e.g., while positioning or examining the patient) the most likely cause.

Another limitation is the discrepancy between a low bias and wide limits of agreement. Our percentage of values diverging 0.5°C from the mean bias is comparable to results by Eshraghi et al. (13) (71 vs. 78%), suggesting homogeneity for most of the recordings. Six patients were identified with a larger bias than the rest seen in **Table 4**. One patient had a BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>. Since the sensor works best on skin with low subcutaneous fat tissue (39) and few large veins (40), the patients' obesity might account for the high bias in this case. Two other patients' data sets showed a gradually increasing offset between the two sensors' measurements after 12 (Patient ID 7) or 24 h (Patient ID 18) from the start of the recording. The DS registered

higher temperatures approximately 4 h before the esophagus sensor measured the same increased values. Dosages and flow rates in agents influencing vasomotion were constant for both patients during this time. The remaining three patients showed a constant larger bias while following the temperature trend of the OeT. Possible explanations for all patients that were ruled out were prone positioning of the patient, unintentional covering or removal of the DS as well as changes in the ambient temperature. Additionally, Mazgaoker et al. (41) demonstrated that the DS measurements were not affected by changes in the environmental temperature. Another explanation is given by Opatz et al. (42), who found a non-linear relationship between sensor sites to measure the CBT. The more remote the sensor position from the organ of interest, the greater the effect of non-linearity. This means that the increase in temperature as measured by the DS is not linear to the temperature in the esophagus as it is further away from the brain (the organ of interest). The authors state that the time lag between sensor positions is not constant but individual for each patient. Further study is needed to evaluate contributory factors since this phenomenon only occurred in two of our patients and after a certain amount of time.

Another possible factor influencing our results is the medication regimen of patients in the ICU. General anesthetics and opioids (e.g., Propofol, Dexmedetomidine, Isoflurane, Clonidine, Fentanyl) decrease the cold-response threshold and thereby the vasoconstriction threshold (27, 43), which could interfere with the measurements. However, Ikeda et al. (44) showed that anesthesia had almost no effect on the core-to-skin temperature gradient.

To our knowledge this is the only study testing the Draeger DS in such a setting to date. Zeiner et al. (12) had a comparable setting but used a prototype zero-heat flux sensor. The results were similar with a bias of -0.12°C but with smaller limits of agreement. Other studies were mostly set in an operational setting (15, 17, 18, 40, 42) or compared the heat flux principle to nasopharyngeal (14), pulmonary arterial (13, 14), or vesical (42) temperature. Even though most of the studies report the use of a zero-heat flux sensor with a heating element or a sensor from a different manufacturer the results are similar. A recently published review by Conway et al. (45) on the use of the 3M™ heat flux sensor supports this statement.

Building on the findings of our study we recommend three further steps:

1. Verifying our results by a larger patient cohort to possibly improve the limits of agreement.
2. Modification of the recording system of the OeT in order to generate more data pairs per patient and time unit.
3. Additionally, further possible applications for this type of sensor need to be explored. The lack of an omnipotent temperature sensor and a large variety of application settings call for the use of the DS as a non-invasive alternative to the established methods.

So far, however, the DS technology has not yet been established in clinical practice. The possible reasons for this are diverse, as Wartzek et al. (46) show in their review. As a way of

implementing this method into clinical standards, the use as a complementary secondary monitoring site to evaluate other temperature measurements is suggested. It could also be incorporated into other monitoring devices such as electroencephalography, electrocardiogram, SpO<sub>2</sub> etc. In conclusion this study showed that the DS is a reliable and non-invasive tool to measure the CBT in patients during TTM after cardiac arrest and ROSC. Further clinical research concerning the implementation of the sensor in other fields of application should be supported.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

This study was approved by Ethics committee Charité Universitätsmedizin Berlin (EA4/032/16). Considering the underlying condition of patients, waiving of informed consent, when necessary, was accepted. This concurs with the recommendations by the European Resuscitation Council (23).

## REFERENCES

- Carr BG, Goyal M, Band RA, Gaieski DF, Abella BS, Merchant RM, et al. A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med.* (2009) 35:505-11. doi: 10.1007/s00134-008-1335-x
- Spaite DW, Bobrow BJ, Stolz U, Berg RA, Sanders AB, Kern KB, et al. Statewide regionalization of postarrest care for out-of-hospital cardiac arrest: association with survival and neurologic outcome. *Ann Emerg Med.* (2014) 64:496-506.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.05.028
- Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* (2015) 95:202-22. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.018
- Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation.* (2011) 82:1162-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.022
- Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* (2016) 2:CD004128. doi: 10.1002/14651858.CD004128.pub4
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* (2002) 346:549-56. doi: 10.1056/NEJMoa012689
- Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, Pettilä V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* (2017) 318:341-50. doi: 10.1001/jama.2017.8978
- Silverman MG, Scirica BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends Cardiovasc Med.* (2016) 26:337-44. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.002
- Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* (2009) 37:1101-20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181962ad5
- Stone JG, Young WL, Smith CR, Solomon RA, Wald A, Ostapovich N, et al. Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology.* (1995) 82:344-51. doi: 10.1097/0000542-199502000-00004
- Fox RH, Solman AJ. A new technique for monitoring the deep body temperature in man from the intact skin surface. *J Physiol.* (1971) 212:8P-10P.
- Zeiner A, Klewer J, Sterz F, Haugk M, Krizanac D, Testori C, et al. Non-invasive continuous cerebral temperature monitoring in patients treated with mild therapeutic hypothermia: an observational pilot study. *Resuscitation.* (2010) 81:861-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.03.018
- Eshraghi Y, Nasr V, Parra-Sanchez I, Van Duren A, Botham M, Santoscoy T, et al. An evaluation of a zero-heat-flux cutaneous thermometer in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* (2014) 119:543-9. doi: 10.1213/ANE.0000000000000319
- Sastre JA, Pascual MJ, López T. Evaluation of the novel non-invasive zero-heat-flux Tcore™ thermometer in cardiac surgical patients. *J Clin Monit Comput.* (2019) 33:165-72. doi: 10.1007/s10877-018-0143-2
- Boisson M, Alaux A, Kerforne T, Mimos O, Debaene B, Dahyot-Fizelier C, et al. Intra-operative cutaneous temperature monitoring with zero-heat-flux technique (3M SpotOn) in comparison with oesophageal and arterial temperature: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* (2018) 35:825-30. doi: 10.1097/EJA.0000000000000822
- Gunga HC, Werner A, Stahn A, Steinach M, Schlabs T, Koralewski E, et al. The Double Sensor-A non-invasive device to continuously monitor core temperature in humans on earth and in space. *Respir Physiol Neurobiol.* (2009) 169 Suppl 1:S63-8. doi: 10.1016/j.resp.2009.04.005
- Kimberger O, Thell R, Schuh M, Koch J, Sessler DI, Kurz A. Accuracy and precision of a novel non-invasive core thermometer. *Br J Anaesth.* (2009) 103:226-31. doi: 10.1093/bja/aep134
- Kimberger O, Saager L, Egan C, Sanchez IP, Dizili S, Koch J, et al. The accuracy of a disposable noninvasive core thermometer. *Can J Anaesth.* (2013) 60:1190-6. doi: 10.1007/s12630-013-0047-z
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 3.6.3 ed. Vienna: R Foundation for Statistical Computing (2020).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

OO: conceptualization and project administration. OO, CS, and MM: methodology. CS: software, investigation, and resources. DJ and CS: validation. DJ: formal analysis, visualization, and writing—original draft. OO, NK, H-CG, MM, and CK: writing—review and editing. OO and CS: supervision. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank the whole team of doctors and nurses of the intensive care unit 43 at the Charité Campus Virchow Klinikum, in particular Gabriele Kress for her help in conducting the study. The authors would also like to thank all the patients who took part in this study. Furthermore, the authors thank Dorothee Grevers from the Center for Space Medicine and Extreme Environments as well as Katja Schneider for their help with editing this manuscript. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité - Universitätsmedizin Berlin.

20. Rathbone A, Shaw S, Kumbhare D. *ICC.Sample.Size: Calculation of Sample Size and Power for ICC. R Package Version 1.0.* (2015). Available online at: <https://CRAN.R-project.org/package=ICC.Sample.Size>
21. Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med.* (2012) 31:3972-81. doi: 10.1002/sim.5466
22. Kollmann Camaiera A, Brogly N, Alsina E, de Celis I, Huercio I, Gilsanz F. Validation of the zero-heat-flux thermometer (SpotOn®) in major gynecological surgery to monitor intraoperative core temperature: a comparative study with esophageal core temperature. *Minerva Anesthesiol.* (2019) 85:351-7. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12188-2
23. Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, Raffay VI, Greif R, Haywood KL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation.* (2015) 95:302-11. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.033
24. Association WM. World medical association declaration of helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* (2013) 310:2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053
25. Gunga H-C, Sandsund M, Reinertsen RE, Sattler F, Koch J. A non-invasive device to continuously determine heat strain in humans. *J Therm Biol.* (2008) 33:297-307. doi: 10.1016/j.jtherbio.2008.03.004
26. Pasquier M, Paal P, Kosinski S, Brown D, Podsiadlo P, Darocha T. Esophageal temperature measurement. *N Engl J Med.* (2020) 383:e93. doi: 10.1056/NEJMvcm1900481
27. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet.* (2016) 387:2655-64. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2
28. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* (1986) 1:307-10.
29. Sessler DI, Lee KA, McGuire J. Isoflurane anesthesia and circadian temperature cycles in humans. *Anesthesiology.* (1991) 75:985-9. doi: 10.1097/0000542-199112000-00010
30. Tayefeh F, Plattner O, Sessler DI, Ikeda T, Marder D. Circadian changes in the sweating-to-vasoconstriction interthreshold range. *Pflugers Arch.* (1998) 435:402-6. doi: 10.1007/s004240050530
31. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep.* (1966) 19:3-11. doi: 10.2466/pr0.1966.19.1.3
32. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* (1979) 86:420-8. doi: 10.1037//0033-2909.86.2.420
33. Cicchetti DV. Guidelines, criteria and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess.* (1994) 6:284-90. doi: 10.1037/1040-3590.6.4.284
34. Akata T, Setoguchi H, Shirouzu K, Yoshino J. Reliability of temperatures measured at standard monitoring sites as an index of brain temperature during deep hypothermic cardiopulmonary bypass conducted for thoracic aortic reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2007) 133:1559-65. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.11.031
35. Peron P. The choice of the method for body temperature measurement in intensive care patients: a literature review. *Prof Inferm.* (2010) 63:99-105.
36. Imrie MM, Hall GM. Body temperature and anaesthesia. *Br J Anaesth.* (1990) 64:346-54. doi: 10.1093/bja/64.3.346
37. Yamakage M, Namiki A. Deep temperature monitoring using a zero-heat-flow method. *J Anesth.* (2003) 17:108-15. doi: 10.1007/s005400300026
38. van Stralen KJ, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Agreement between methods. *Kidney Int.* (2008) 74:1116-20. doi: 10.1038/ki.2008.306
39. Togawa T. Non-invasive deep body temperature measurement. In: Rolfé P, editor. *Non-invasive physiological measurements.* London; New York: Academic Press, London (1979), p. 261-77.
40. Teunissen LPJ, Klewer J, de Haan A, de Koning JJ, Daanen HAM. Non-invasive continuous core temperature measurement by zero heat flux. *Physiol Meas.* (2011) 32:559-70. doi: 10.1088/0967-3334/32/5/005
41. Savyon Mazgaoker IK, Ran Yanovich, Yuval Heled, Yoram Epstein. Measuring core body temperature with a non-invasive sensor. *J Therm Biol.* (2017) 66:17-20. doi: 10.1016/j.jtherbio.2017.03.007
42. Opatz O, Trippel T, Lochner A, Werner A, Stahn A, Steinach M, et al. Temporal and spatial dispersion of human body temperature during deep hypothermia. *Br J Anaesth.* (2013) 111:768-75. doi: 10.1093/bja/aet217
43. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* (2008) 109:318-38. doi: 10.1097/ALN.0b013e31817f6d76
44. Ikeda T, Sessler DI, Marder D, Xiong J. Influence of thermoregulatory vasomotion and ambient temperature variation on the accuracy of core-temperature estimates by cutaneous liquid-crystal thermometers. *Anesthesiology.* (1997) 86:603-12. doi: 10.1097/0000542-199703000-00012
45. Conway A, Bittner M, Phan D, Chang K, Kamboj N, Tipton E, et al. Accuracy and precision of zero-heat-flux temperature measurements with the 3M Bair Hugger Temperature Monitoring System: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput.* (2020). doi: 10.1007/s10877-020-00543-6
46. Wartzek T, Mühlsteff J, Imhoff M. Temperature measurement. *Biomed Tech.* (2011) 56:241-57. doi: 10.1515/BMT.2011.108

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Janke, Kagelmann, Storm, Maggioni, Kienast, Gunga and Opatz. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



## 15. Lebenslauf

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

## 16. Komplette Publikationsliste

Janke D. „ZVK-assoziierte Infektionen in der pädiatrischen Onkologie“, Hausarbeit im Rahmen M23, MSM 1.1, 2013

Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni M A, Kienast C, Gunga H-C, Opatz O. „Messung der Körperkerntemperatur mittels Doppelsensortechnologie während des zielgerichteten Temperaturmanagements bei Patienten nach Kreislaufstillstand und „return-of-spontaneous circulation“ im Vergleich zum Ösophagusthermometer“, Postervortrag im Rahmen des 20. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin, 12/2020

Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni M A, Kienast C, Gunga H-C, Opatz O. „Measuring core body temperature using a non-invasive, disposable double-sensor during targeted temperature management in post-cardiac arrest patients“. *Front Med.* 2021;8(666908):666908, Impact Factor: 3,9

Janke D, Kagelmann N, Storm C, Maggioni M A, Kienast C, Gunga H-C, Opatz O. „Messung der Körperkerntemperatur mittels Doppelsensortechnologie während des zielgerichteten Temperaturmanagements bei Patienten nach Kreislaufstillstand und „return-of-spontaneous circulation“ im Vergleich zum Ösophagusthermometer“, Postervortrag im Rahmen der 52. Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin, 06/2021

## 17. Danksagung

Ich möchte diese Zeilen nutzen, um mich bei all jenen zu bedanken, die mich auf dem Weg meiner Promotion begleitet haben:

Allen voran möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dipl-geol. Hanns-Christian Gunga für die Überlassung des Themas bedanken.

Weiterhin geht mein Dank an meinen Betreuer Dr. med. Oliver Opatz, der mich, trotz meiner manchmal etwas schleppenden Fortschritte, immer unterstützt hat und mir mit Rat und Vorschlägen zur Verfügung stand. Sowohl am Wochenende als auch spät am Abend.

Aus dem Team des Zentrums für Weltraummedizin bedanke ich mich bei Martina Maggioni, die mir wertvolles Feedback bezüglich der Publikation lieferte, sowie Camilla Kienast für ihre Hilfe in der Welt des naturwissenschaftlichen Englischs.

Herrn Prof. Dr. med. Christian Storm danke ich für seine große Hilfe bei diesem Projekt, durch die Bereitstellung der vorhandenen Forschungsinfrastruktur auf der Intensivstation, seinen Ideen zur Gestaltung der Studie, sowie seiner Erfahrung und Unterstützung im Publikationsprozess.

Ich möchte außerdem dem gesamten pflegerischen Team der Station 43i im CVK für ihre Unterstützung bei dieser Studie danken. An dieser Stelle sei vor allem Gabriele Kress erwähnt, die mir, neben ihren zahlreichen anderen Aufgaben, oft unter die Arme gegriffen hat und auch beim hundertsten Mal mir half, den verloren geglaubten Sensor wiederzufinden.

Pimrapat Gebert aus der Statistikambulanz der Charité möchte ich für die Tipps zur statistischen Auswertung danken. Als vormals kompletter Statistikanfänger, wäre ich sonst verloren gegangen.

Meinen Eltern danke ich für ihre jahrzehntelange Unterstützung, Hilfe und offene Ohren während des Studiums und jetzt danach. Es wäre euch egal gewesen was ich nach der Schule gemacht hätte, solange ich zufrieden wäre. Das ist etwas, das ich sehr zu schätzen weiß und was mir immer sehr viel Sicherheit gegeben hat. Danke für einen Rückzugsort, sowohl zum Doktorarbeit schreiben als auch für alles andere.

Danke an Dennis Schünmann und meinen Bruder Julian Janke, für alles was nicht mit dieser Promotion zu tun hat, aber dafür für's Ablenken und das Aushalten meiner Launen, wenn es mal wieder stressig wurde. Das Gleiche gilt für alle weiteren Freund:innen von mir, die alle für sich eine eigene Doktorarbeit verdient haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Katja Schneider bedanken: Ohne dich, hätte ich diese Promotion wahrscheinlich niemals beendet. Danke für deine wertvollen Ratschläge, dein konstruktives Feedback (auch wenn ich das manchmal erst im Nachhinein erkannt habe), deine Tritte in das Os sacrum und die vielen Stunden am Laptop, mit alkoholfreiem Bier und meinem Gejammer über Statistik. Mit niemandem sonst säße ich lieber wortlos und in Arbeit vertieft nebeneinander am Küchentisch.