

‘Correlatie tussen Delta T en Cardiac Index bij de patiënt met sepsis.’

Auteur: Annelotte van Dijk, Circulation Practitioner i.o.

Afdeling Intensive Care, Diaconessenhuis, Utrecht, Nederland

Sleutelwoorden: Delta T, Cardiac Output, Cardiac Index, correlatie, perifere vaatweerstand, intensive care, sepsis, shock.

Introductie

Op de Intensive Care wordt bij elke patiënt de MAP (Mean Arterial Pressure) en de bloeddruk, gemonitord als parameter voor beoordeling van de hemodynamiek. Echter, het monitoren van de MAP geeft alleen informatie over de intra-arteriële druk en zegt niets over de bloedflow (= cardiac output (CO)).

Informatie over de CO kan alleen worden verkregen indien naast de MAP ook de perifere vaatweerstand wordt gemonitord. Zo kan de CO bij een lage MAP verhoogd zijn wanneer de vaatweerstand laag is, terwijl bij een hoge MAP de CO verlaagd kan zijn wanneer de vaatweerstand hoog is. Als naast de MAP ook de perifere vaatweerstand continu gemeten kon worden, dan zou de CO met behulp van de volgende formule berekend kunnen worden:

$$CO = (MAP - CVD) \times 80 / \text{perifere vaatweerstand}^{1,2}$$

Echter, een directe meting van de totale perifere vaatweerstand is niet mogelijk. Deze wordt berekend uit directe metingen van CO, MAP en CVD. Delta T (verschil tussen centrale temperatuur en perifere temperatuur) zou mogelijk als indirecte maat voor perifere vaatweerstand gebruikt kunnen worden, waaruit, in combinatie met MAP en CVD, de CO voorspeld zou kunnen worden (volgens eerdergenoemde formule).

Kaplan et al onderzocht of met enkel lichamelijk onderzoek bij post-chirurgische intensive care patiënten, hypoperfusie gediagnosticeerd kon worden en concludeerde dat subjectieve beoordeling van de perifere temperatuur als eerste stap bij de beoordeling van hemodynamiek gebruikt kan worden, maar wel in combinatie met andere parameters.³ Er zijn verschillende onderzoeken die aantonen dat delta T een goed verband laat zien met de mate van perifere perfusie, ScvO₂, lactaatklaring, ‘late onset sepsis’ bij neonaten en IC-mortaliteit.^{4,5,6} Studies die hebben gekeken naar de relatie tussen delta T en CO gemeten middels thermodilutie bij patiënten na hartoperaties tonen wisselende resultaten, van sterke tot afwezige correlatie.⁷ Echter, voor zover we weten zijn er geen goede studies die hebben gekeken naar de mate van correlatie tussen delta T en cardiac index (CI) bij patiënten met sepsis.

Met deze studie willen we onderzoeken of bij patiënten met sepsis een correlatie bestaat tussen delta T en CI (=CO/lichaamsoppervlakte). Als gedurende dit onderzoek een verband wordt gevonden tussen delta T en CI, dan zou monitoring van delta T bij patiënten met sepsis op de Intensive Care in de toekomst gebruikt kunnen worden als maat voor de perifere vaatweerstand, waaruit CI voorspeld zou kunnen worden. Een bijkomend voordeel hiervan is dat monitoring van delta T non-invasief is en zeer eenvoudig en snel uit te voeren is^{8,9,10}, in vergelijking met invasieve CO-monitoring. Dit sluit dan ook beter aan bij de toekomstvisie van hemodynamische monitoring met zoveel mogelijk streven naar gebruik van non-invasieve methoden.¹¹

Methode

In de periode tussen 1 februari 2017 en 31 juli 2017 werden patiënten geïncludeerd voor een prospectief observationeel onderzoek naar de relatie tussen delta T en cardiac index op de afdeling Intensive Care van het Diaconessenhuis Utrecht.

Patiënten van 18 jaar en ouder met septische shock, waarbij een PiCCO-katheter was ingebracht voor monitoring van cardiac output/cardiac index werden geïncludeerd. Patiënten met ernstig perifere vaatlijden met Fontaine-classificatie 3 of 4 (pijn in rust of aanwezigheid van ulcera/necrose) en patiënten met een acute arteriële afsluiting van de beenvaten werden geëxcludeerd.

Dataverzamelingstechniek

De biofysiologische parameters werden verkregen met behulp van een PiCCO-katheter (Pulsion Medical systems SE) en een perifere thermometer (Smiths Medical level 1 Skin Temperature Sensor). De CI werd verkregen middels thermodilutie methode, wat ongeveer 8 keer per 24 uur werd uitgevoerd door een IC verpleegkundige. De centrale temperatuur werd continu gemeten middels de PiCCO-katheter. De perifere temperatuur werd continu gemeten middels een huidthermometer, geplakt op de voetrug van de patiënt, waarbij geen onderscheid werd gemaakt in linker- of rechtersoet. De parameters werden automatisch ingelezen in Metavision (EPD). De parameters die gebruikt zijn voor het onderzoek waren actief gecontroleerd/gevalideerd door een IC verpleegkundige. De verzamelde gegevens werden verwerkt in Excel. Vervolgens werd de delta T vergeleken met de CI waarbij de Pearson correlatiecoëfficiënt werd berekend.

Cardiac index en delta T

De CI is een geïndexeerde parameter en werd verkregen door CO te delen door de totale lichaamsoppervlakte van een patiënt. Delta T wordt berekend uit de centrale temperatuur en de perifere temperatuur (=centrale temperatuur minus perifere temperatuur).

Resultaten

In de periode van 1 februari 2017 tot en met 31 juli 2017 werden in totaal elf patiënten geïncludeerd. Hierbij zijn drie patiënten afgevallen wegens te weinig verzamelde data (snel overlijden na inclusie, thermodilutie niet goed uit te voeren). Tabel 1 toont de kenmerken van de acht geanalyseerde patiënten. De gemiddelde leeftijd van de geanalyseerde patiënten was 70,2 jaar. Er deden vier mannen en vier vrouwen mee aan het onderzoek. De patiënten lagen gemiddeld 122 uur aan de PiCCO katheter. Van de acht patiënten waren er totaal 236 metingen gevalideerd en bruikbaar. Per patiënt zijn er gemiddeld 29,5 metingen gedaan. Er waren drie patiënten met een fascitis necroticans, waarvan twee patiënten septisch waren op basis van een *groep A hemolytische streptococci*. Verder was er een patiënt met een pneumosepsis en een patiënt met sepsis na darmperforatie bij een ileus. Tot slot waren er drie patiënten met sepsis eci, waarbij er uiteindelijk een *E. coli* in de bloedkweken werd gevonden. De meeste patiënten kregen vasoactieve medicatie noradrenaline, adrenaline, dobutamine en enoximone.

Patiënt	Geslacht	Leeftijd (jaren)	Duur aan PiCCO (uren)	Aantal metingen	Vasoactieve medicatie
1	Man	72	51	16	Noradrenaline
2	Man	73	68	15	Noradrenaline, dobutamine
3	Vrouw	54	45	11	Noradrenaline, dobutamine
4	Man	65	110	15	Noradrenaline, dobutamine, enoximone, adrenaline
5	Vrouw	89	58	19	Noradrenaline, dobutamine
6	Man	77	349	83	Noradrenaline, dobutamine
7	Vrouw	67	203	49	Noradrenaline, dobutamine, enoximone, adrenaline
8	Vrouw	65	92	28	Noradrenaline
Gemiddelde		70,2	122	29,5	
Mediaan		69,5	80	17,5	

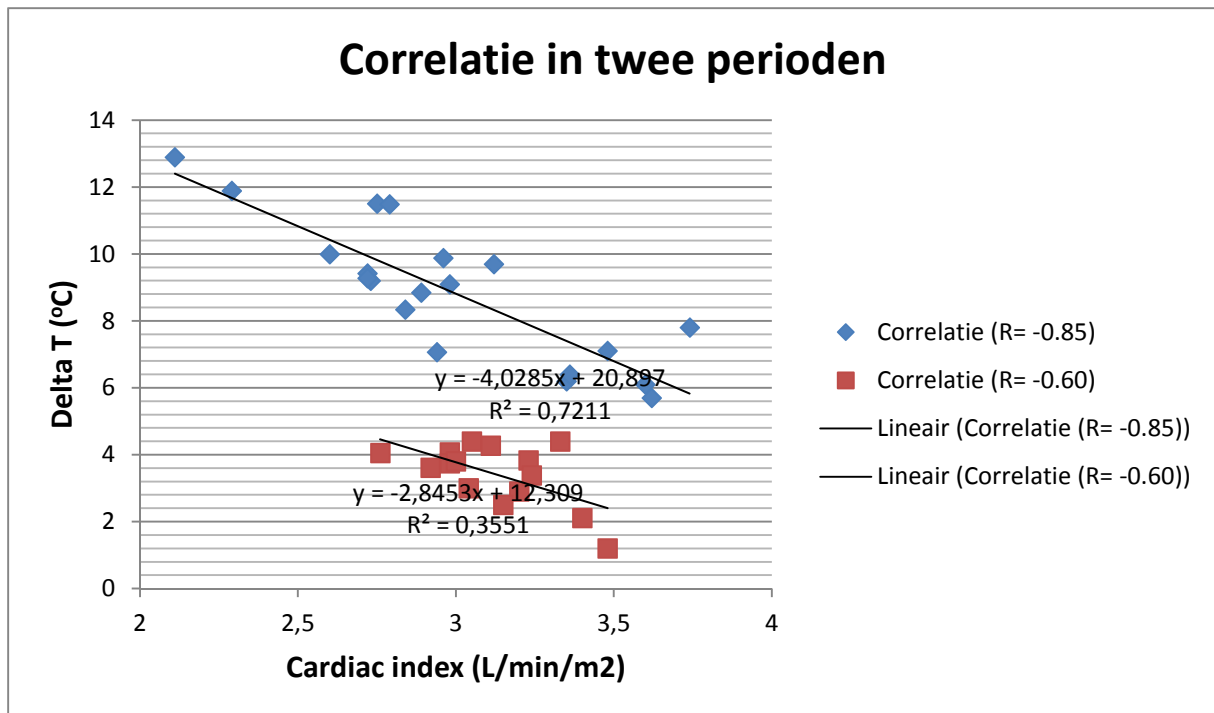
Tabel 1. Patiëntkenmerken

De Pearson correlatiecoëfficiënt tussen CI en delta T van de data van de acht geanalyseerde patiënten varieerde van -0.10 tot -0.85, van zeer zwak- tot sterk negatief lineair verband (zie tabel 2).

Patiënt	1	2	3	4	5	6	7	8
Correlatiecoëfficiënt (R)	-0.57	-0.54	-0.10	-0.57	-0.50	-0.38	-0.85 en -0.60	-0.50

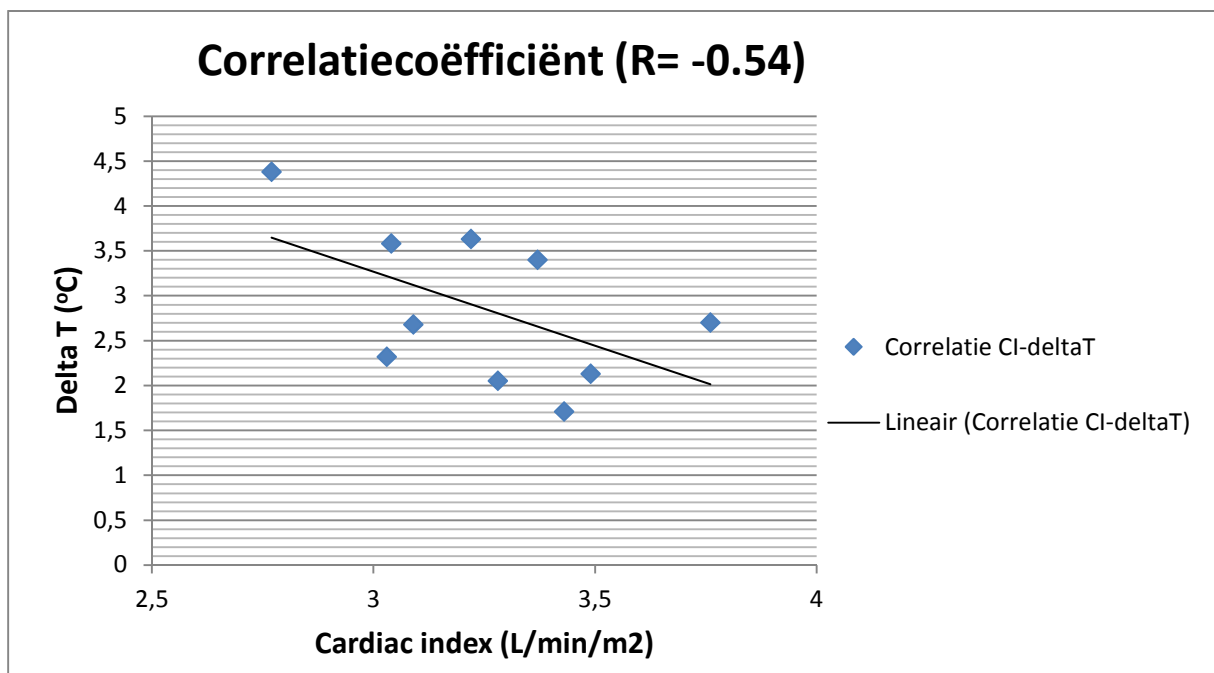
Tabel 2. Correlatiecoëfficiënt per patiënt, volgens Pearson

Bij patiënt 7 werd gedurende negen dagen metingen uitgevoerd. Over deze totale periode van negen dagen werd een matige correlatie gevonden ($R = -0.55$). Bij splitsing van deze periode in twee afzonderlijke periodes, werd echter een sterke correlatie ($R = -0.85$) gevonden in de periode waarbij noradrenaline langzaam werd opgehoogd van 0.21 naar 1.45 $\mu\text{kg}/\text{min}$ (zie figuur 1). Naast noradrenaline werd er bij deze patiënt in dezelfde periode enoximone (1.8 $\mu\text{kg}/\text{min}$) en dobutamine (4 $\mu\text{kg}/\text{min}$) gegeven. Dit ging om een periode van twee tot drie dagen. In de andere periode, van drie dagen, werd ook een betere correlatie ($R = -0.60$) gevonden, dan in de totale periode (zie figuur 1). In deze periode werd de noradrenaline afgebouwd van 1.42 naar 0.25 $\mu\text{kg}/\text{min}$, waarbij een gelijke dosis enoximone (1.8 $\mu\text{kg}/\text{min}$) en een hogere dosis dobutamine (5 $\mu\text{kg}/\text{min}$) werd toegediend. Opvallend is hierbij de verschuiving van de correlatielijn naar rechtsonder met iets hogere CI en veel lagere delta T waarden.



Figuur 1. Patiënt 7: data opgesplitst in 2 periodes. Blauw: noradrenaline wordt langzaam opgehoogd van 0.21 naar 1.45 μ /kg/min. Rood: noradrenaline wordt afgebouwd van 1.42 naar 0.25 μ /kg/min.

Bij zes van de acht geanalyseerde patiënten werd een correlatiecoëfficiënt (R) tussen -0.50 en -0.70 gevonden (zie tabel 2). Dit wijst op matige correlatie. Figuur 2 toont een grafiek van één van de patiënten met een matige correlatie.



Figuur 2. Patiënt 2: matige correlatiecoëfficiënt. Noradrenaline afgebouwd van 0.13 naar 0 μ /kg/min.

Bij twee van de acht geanalyseerde patiënten werd een correlatiecoëfficiënt (R) van -0.10 en -0.38 gevonden. Dit wijst op respectievelijk een zeer zwakke en zwakke correlatie. Bij de patiënt waarbij een correlatie (R) van -0.38 werd gevonden, werd ook voor een langere periode dan gemiddeld metingen gedaan, namelijk 14 dagen. Ook hierbij is geprobeerd om de langere periode te splitsen in twee of meerdere periodes, omdat er veranderingen in medicatietoediening plaatsvonden. Splitsen van periodes gaf echter geen verbetering van de correlatiecoëfficiënt.

Discussie

De belangrijkste bevinding van deze studie is dat er gemiddeld genomen een matige negatieve correlatie werd gevonden tussen CI en delta T bij de acht geanalyseerde patiënten met septische shock (gemiddelde $R=-0.55$).

Bij slechts één patiënt werd een sterke correlatie gevonden ($R=-0.85$), in een periode waarbij hoge dosis noradrenaline werd toegediend naast dobutamine en enoximone en een iets minder sterke correlatie ($R=-0.60$) tijdens afbouwen van noradrenaline (zie figuur 1). Opvallend is hierbij de verschuiving van de correlatielijn naar rechtsonder met iets hogere CI en veel lagere delta T-waarden. Dit zou verklaard kunnen worden door afgenomen vasoconstrictie (t.g.v. afbouwen noradrenaline) en verbeterde cardiac output door verbetering van sepsis. Deze verschuiving van de correlatielijn met de dosis van de vasopressie/inotropie verklaart waarom we gemiddeld een matige correlatie hebben gevonden bij patiënten met septische shock. Snelle fluctuaties in de dosering van vasopressiva en inotropica kunnen op deze manier de relatie tussen CI en delta T verstoren (met name fluctuaties in noradrenaline dosis), zoals we dat hebben gezien bij patiënt 3 en 6 (zwak tot zeer zwakke correlatie). In tegenstelling tot patiënt 7 kon bij patiënt 6 ondanks opsplitsing in verschillende periodes ook geen goede correlatiecoëfficiënt worden verkregen. We denken dat dit komt door te snelle aanhoudende fluctuaties van noradrenaline dosering omhoog en omlaag bij patiënt 6 in beide periodes, terwijl bij patiënt 7 de noradrenaline geleidelijk werd opgehoogd in periode 1 en geleidelijk werd afgebouwd in periode 2.

Vrijwel alle patiënten kregen noradrenaline intraveneus toegediend, in verband met septische shock. Ook kregen sommige patiënten nog dobutamine en/of enoximone toegediend. De doseringen wisselden per patiënt. In een review van Schey⁷ werd onderzocht of huidtemperatuur en delta T gebruikt konden worden als markers voor hemodynamische status. Hierbij werden 26 studies geanalyseerd, zonder duidelijke rapportage over of de geregistreerde metingen met of zonder vasoactieve medicatie waren verkregen. Het was dus onduidelijk of de huidtemperatuur beïnvloed werd door vasoactieve medicatie. In een observationele studie¹² van dezelfde auteur wordt het onvermogen om medicatie gecontroleerd toe te dienen, genoemd als limitatie bij het gebruik van delta T als indicator voor vasculaire status. De ene patiënt met sepsis heeft eenmaal meer vasoactieve medicatie nodig dan de andere patiënt met sepsis en fluctuaties in de tijd wisselt ook per patiënt. Kaplan³ beschrijft eveneens dat huidtemperatuur door meerdere factoren dan alleen cardiac output beïnvloed kan worden, zoals medicatie. Specifieke medicatie wordt niet genoemd. Wij hebben in onze studie ook het verstoring effect van vasoactieve medicatie kunnen vaststellen, inclusief bolus toegediende vasoactieve orale of intraveneuze middelen zoals magnesiumsulfaat, ACE-remmers, calciumantagonisten, etc.

Al in 1967 werd er een goed verband aangetoond tussen huidtemperatuur en cardiovasculaire status. In meerdere studies die na die tijd volgden, werd een goede relatie tussen huidtemperatuur/delta T en hemodynamische variabelen, zoals cardiac output en SVR, geconstateerd.⁷ In twee recente studies^{5,13} werd onder andere aangetoond dat mean delta T (gemiddelde delta T in 24 uur), onafhankelijk gerelateerd is aan ICU- en ziekenhuismortaliteit. Er zijn echter ook studies gedaan, waarbij correlatie tussen delta T en hemodynamische variabelen alleen

onder bepaalde omstandigheden kon worden aangetoond. Lima¹⁰ concludeerde bijvoorbeeld dat de conventionele systemische hemodynamische parameters niet specifiek- en gevoelig genoeg zijn om regionale hypoperfusie te detecteren. Door naast het meten van globale hemodynamische parameters, ook de non-invasieve beoordeling van de perifere weefsels (bijvoorbeeld het meten van delta T) toe te voegen aan de totale beoordeling, wordt er een completer beeld van de hemodynamische status van de patiënt verkregen. In een recent review van Ait-Oufella⁹ werd geconcludeerd dat over het algemeen, tekenen van abnormale perifere perfusie, zoals skin mottling, verlengde capillaire refill tijd, een koude huid of toegenomen delta T, bij patiënten met een septische shock, een waarschuwingsteken voor klinici zou moeten zijn, wat leidt tot therapeutische interventies. Deze tekenen van abnormale perifere perfusie kunnen als aanvulling worden gebruikt op controversionele hemodynamische parameters bij klinische resuscitatie. Het gebruik van perifere perfusieparameters als richtlijnen bij klinische resuscitatie is een veelbelovend resultaat. De gebruikte relevante studies zijn echter klein. Er zijn dus meer en grotere studies nodig om de betrouwbaarheid van perifere perfusieparameters aan te tonen.

Er zijn meerdere perifere perfusievariabelen die gebruikt kunnen worden bij de beoordeling van abnormale perifere perfusie. Delta T kan op verschillende manieren worden weergegeven, zoals bijvoorbeeld het verschil in temperatuur van de onderarm en de vingertip (T_{skin}-diff) of het verschil in temperatuur van centraal en de voetrug. In ons onderzoek is er gekeken naar delta T op basis van verschil in kerntemperatuur en voetrug temperatuur. Van Genderen¹⁴ concludeerde dat T_{skin}-diff een meer betrouwbare meting zou zijn bij kritisch zieke patiënten, omdat T_{skin}-diff is gebaseerd op de veronderstelling dat de referentietemperatuur een huidplaats (onderarm) is die wordt blootgesteld aan dezelfde omgevingstemperatuur als de vingertip.

Van Genderen¹⁴ concludeerde ook dat interventies die gericht zijn op de systemische hemodynamische parameters, een onvoorspelbaar effect hebben op de perifere hemodynamische parameters, vooral tijdens hyperdynamische condities. Veranderingen in de perifere perfusie weerspiegelen veranderingen in de regionale vaattonus en dus niet in de systemische bloedstroom, wat een zwakke of matige correlatie tussen delta T en CI kan verklaren.

Resultaten uit de bestaande literatuur komen dus overeen met de resultaten van dit onderzoek. Ook bij patiënten met sepsis wordt een wisselende correlatie gevonden tussen delta T en CO/CI. Daarnaast wordt steeds duidelijker dat de status van microcirculatie slecht correleert met de status van macrocirculatie. Dit verklaart mogelijk dat er over het algemeen een matige correlatie wordt gevonden tussen delta T (microcirculatie) en CO (macrocirculatie). Maar dit kan ook afhangen van het soort onderzoek dat gedaan is. Er zijn vooral studies met een klein aantal patiënten gedaan, waarin delta T (of andere perifere perfusie variabelen) met controversionele hemodynamische parameters werd vergeleken. Daarnaast is het vrijwel onmogelijk om de aanwezigheid van factoren (zoals o.a. vasoactieve medicatie) die delta T beïnvloeden, weg te nemen.

Limitatie

Vergelijkbaar met andere onderzoeken zijn ook tijdens dit onderzoek de onderzoeksresultaten beïnvloed door versturende factoren. Hierbij moet gedacht worden aan vasoactieve medicatie, omgevingstemperatuur en het wisselend toedekken met dekens van de patiënt. Dit onderzoek richtte zich op patiënten met sepsis, maar sepsis verloopt bij elke patiënt anders. Daarnaast waren er verschillen in vorm van sepsis, bij de acht onderzochte patiënten. En ook de toediening van vasoactieve medicatie verloopt bij elke patiënt anders.

De IC verpleegkundigen waren allemaal van tevoren geschoold in het juist uitvoeren van de thermodilutie en de controle en validatie van de metingen in het patiëntendossier. Toch zijn niet bij

alle patiënten de metingen op een uniforme manier uitgevoerd. Soms waren er te weinig metingen gedaan dan was afgesproken. Ook zijn er een aantal keer geen metingen uitgevoerd omdat de meetapparatuur niet functioneerde. Een enkele keer ontwikkelde de patiënt een AVNRT of atriumfibrilleren bij het inspuiten van de koude vloeistof tijdens thermodilutie, met als gevolg nog meer hemodynamische instabiliteit. In deze gevallen is er toen voor gekozen geen thermodilutie meer uit te voeren.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in het kader van de opleiding tot circulation practitioner, wat in zijn totaliteit 13 maanden duurt. Er was relatief weinig tijd om veel patiënten te includeren.

Conclusie

We hebben met deze studie laten zien dat er gemiddeld genomen een matige negatieve correlatie werd gevonden tussen CI en delta T bij patiënten met septische shock (gemiddelde $R=-0.55$).

De relatie tussen CI en delta T lijkt met name te worden verstoord door snelle fluctuaties in toegediende vasoactieve medicatie. Het meten van de delta T, als maat voor perifere vaatweerstand, in combinatie met MAP, is geen betrouwbare parameter voor de beoordeling van de CO/CI bij patiënten met septische shock.

Aanbevelingen

- Uitvoeren van een groter onderzoek, met meer patiënten;
- Andere variabelen ook meenemen, om onderzoek te vergroten;
- Strakkere grenzen stellen (voor zover dit mogelijk is bij de patiënt met sepsis) aan factoren die invloed uitoefenen op perifere perfusieparameters, bij een volgend onderzoek;
- Metingen uitvoeren op een meer uniforme manier. Meer tijd stoppen in personeel scholen, voordat onderzoek begint.

Literatuur

1. Brink van den, G.T.W.J, F. Lindsen, Th.J.A. Uffink (2011) *Leerboek intensive-care-verpleegkundige deel 1*. Vierde druk. Amsterdam: Reed Business.
2. Boerma C. (2013) *Shock. Een praktische handleiding*. Twaalfde druk. Venticare.
3. Kaplan, L.J., K. McPartland, T.A. Santora, S.Z. Trooskin (2001) *Start with a Subjective Assessment of Skin Temperature to Identify Hypoperfusion in Intensive Care Unit Patients*. The Journal of Trauma. 50: 620-628.
4. Yang, C.C., C.K. Tan, K.L. Tseng, H.M. Chen, C.L. Lu, K.C. Cheng (2011) *Central Peripheral Temperature Gradient Correlated with the Simultaneous ScvO₂ and Lactate Level in Severe Sepsis and Septic Shock Patients*. J Emerg Crit Care Med. 22(1): 20-27
5. Houwink, A.P.I, S. Rijkenberg, R.J. Bosman, P.H.J. van der Voort (2016) *The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis*. Critical Care 20: 56.
6. Leante-Castellanos, J.L., J.M. Lloreda-García, A. García-González, C. Llopis-Baño, C. Fuentes-Gutiérrez, J.A. Alonso-Gallego, A. Martínez-Gimeno (2012) *Central-peripheral temperature gradient: an early diagnostic sign of late-onset neonatal sepsis in very low birth weight infants*. J Perinat Med 22;40(5):571-6.

7. Schey, B.M., D.Y. Williams, T. Bucknall (2010) *Skin temperature and core-peripheral temperature gradient as markers of hemodynamic status in critically ill patients: A review*. Heart & Lung. 39: 27-40.
8. Lima, A., J. Bakker (2015) *Clinical assessment of peripheral circulation*. Current Opinion in Critical Care. Volume 21; 3.
9. Ait-Oufella, H., J. Bakker (2016) *Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock*. Intensive Care Medicine, Volume 42 –issue 12 p. 2070-2072.
10. Lima, A., J. Bakker (2005) *Non-invasive monitoring of peripheral perfusion*. Intensive Care Medicine; 3: 1316-1326.
11. Benes, J., E. Kasal (2015) *New Fully Non-invasive Hemodynamic Monitoring Technologies: Groovy or Paltry Tools*. Intensive Care and Emergency Medicine 249-258.
12. Schey, B.M., D.Y. Williams, T. Bucknall (2009) *Skin temperature as a noninvasive marker of haemodynamic and perfusion status in adult cardiac surgical patients: an observational study*. Intensive Crit Care Nursing: Feb; 25(1):31-7.
13. Coudroy, R., A. Jamet, J.P. Frat, et al (2014) *Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients*. Intensive Care Med. 41: 452-9.
14. Genderen, van G.E., J. van Bommel, A. Lima (2012) *Monitoring peripheral perfusion in critically ill patients at the bedside*. Curr Opin Crit Care. Jun; 18(3): 273-9.