

**Untersuchungen zum anästhesiologischen Management  
sowie zu funktionellen Veränderungen verschiedener Organsysteme  
bei der klinischen Anwendung von Ganzkörper-Hyperthermie**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach  
**Anästhesiologie**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

**Dr. med. Thoralf Kerner**  
geboren am 6.7.1966 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek  
Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Eingereicht am 06.12.2002

Gutachter: 1. Prof. Dr. N. Roewer  
2. Prof. Dr. S. Hegewisch-Becker

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
<b>1. EINLEITUNG</b>	4
1.1. Die Entwicklung der Ganzkörper-Hyperthermie (GKH)	4
1.2. Die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT)	6
1.3. Biologische Effekte der Hyperthermie	7
1.4. Technische und physiologische Grundlagen induzierter Hyperthermie	10
1.5. Die potentielle Indikation für GKH bei kolorektalen Karzinomen	13
1.6. Fragestellungen der Untersuchung	13
<b>2. METHODIK</b>	15
2.1. Patientenauswahl und -charakteristik	15
2.2. Einschlusskriterien und präanästhesiologische Untersuchungen	16
2.3. Anästhesiologisches Management	17
2.4. Technik der GKH	18
2.5. Komponenten der sKMT	19
2.6. Chemotherapeutische Regime	19
2.7. Messprotokolle:	20
2.7.1. Thermometrische Analysen	20
2.7.2. Messungen von Hämodynamik und Gasaustausch	21
a) Pulmonalarterien-Katheter	21
b) COLD-System	21
c) Atemphysiologische Parameter	22
d) Messung des Aortenblutflusses	22
d) Messpunkte	23
2.7.3. Metabolisches Monitoring	23
2.7.4. Verschiedene arterielle Blutdruckmessungen	23
2.7.5. Untersuchung der Leber- und Nierenfunktion	24
2.7.6. Messung immunologischer Parameter	24
2.7.7. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen	25
2.7.8. Hämoglobine, Elektrolyte, KOD, Glukose und Laktat	26
2.7.9. Messung von antidiuretischem Hormon und Urinanalysen	26
2.7.10. Erfassung von toxischen Reaktionen	26
2.7.11. Überwachung und Messungen in der postanästhesiologischen Phase	27
2.8. Statistische Verfahren	27

	Seite
<b>3. ERGEBNISSE</b>	29
3.1. Anästhesiologische Maßnahmen	29
3.2. Chemotherapie	29
3.3. Thermometrische Daten	29
3.4. Veränderungen von Hämodynamik und Gasaustausch	31
3.4.1. Messungen mit dem Pulmonalarterienkatheter	31
3.4.2. Messungen mit dem COLD-System	32
3.4.3. Atemphysiologische Messungen	33
3.4.4. Messung von Aortenblutfluss und Herzzeitvolumen	33
3.5. Metabolische Analysen	34
3.6. Vergleich arterieller Blutdruckmessungen	36
3.7. Leber- und Nierenfunktion	38
3.8. Verläufe immunologischer Parameter	39
3.9. Gerinnungsphysiologische Veränderungen	42
3.10. Hämoglobine, Elektrolyte, KOD, Glukose und Laktat	45
3.11. ADH-Messung und Urinanalysen	47
3.12. Auftreten von toxischen Reaktionen	48
3.13. Auswertung der postanästhesiologischen Phase	51
3.14. Klinische Wirkungen der sKMT	51
3.15. Schwere Behandlungskomplikationen	52
<b>4. DISKUSSION</b>	54
4.1. Hämodynamik, Monitoring und anästhesiologisches Management	54
4.2. Organfunktionen, Immunologie und Blutgerinnung	58
4.3. Toxische Reaktionen und schwere Behandlungskomplikationen	61
4.4. Bewertung des Verfahrens und Perspektiven	63
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	66
<b>6. ABKÜRZUNGEN</b>	68
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	71
<b>8. DANKSAGUNG</b>	82

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Die Entwicklung der Ganzkörper-Hyperthermie (GKH)

Die Hyperthermie ist als therapeutisches Prinzip bei malignen Erkrankungen schon sehr lange bekannt und keine Entdeckung neuerer Zeit. Die ersten Berichte von einer temperaturabhängigen Tumorregression gehen in das vierte Jahrhundert unserer Zeitrechnung zurück. Hier beobachteten Rufus und Ephesus einen tumorreduzierenden Effekt durch Fieber [1]. In den folgenden Jahrhunderten schien diese Entdeckung wieder in Vergessenheit geraten zu sein. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts wurden erneut Berichte über Tumorregressionen und sogar Tumorheilungen nach hochfieberhaften Infekten veröffentlicht [2, 3]. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden dann Pyrogene zur induzierten Hyperthermie bei Tumorpatienten eingesetzt [4]. Diese Form einer systemischen Hyperthermiebehandlung war allerdings mit einem hohen Mass an Toxizität bis hin zu letalen Verläufen verbunden. In den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde dann in Deutschland damit begonnen, Ganzkörper-Hyperthermie in der Medizin einzusetzen. Ab Mitte der 60er Jahre wurde die GKH klinisch erprobt und angewendet. Dazu wurden erwärmte Kontaktmedien wie Wasser, Wachs, wasserdurchströmte Anzüge oder Matten und Heissluft [5] sowie extrakorporale Verfahren [6, 7, 8, 9, 10] eingesetzt. Die mit diesen Techniken erzielten Ergebnisse waren einerseits mit einer hohen Toxizität und Letalität belastet, andererseits war das Ansprechen der Tumoren auf diese Therapieformen nicht befriedigend. Als Grenzwert für die systemische Temperatur wurden damals  $41,8^{\circ}\text{C}$  angesetzt, dennoch lagen die in der Praxis erreichten Temperaturen oft deutlich darunter, in Einzelfällen aber auch über  $43^{\circ}\text{C}$ . Aufgrund von technischen Schwierigkeiten und von begrenzten therapeutischen Erfolgen erschien es somit naheliegend, zunächst lokalen bzw. regionalen Hyperthermieverfahren den Vorzug zu geben. Durch diese waren höhere Temperaturen erreichbar, und wesentliche Nachteile der GKH wie die therapiebedingte Toxizität oder erforderliche supportive Massnahmen, z.B. die Durchführung von Narkosen, entfielen. So wurden Systeme für die lokoregionale Hyperthermie entwickelt, die in Verbindung mit Radiotherapie die lokal fortgeschrittenen, schlecht oder nichtresektablen primären oder rezidivierenden Tumoren des Beckens, der Extremitäten oder zugänglicher oberflächlicher Regionen des Körpers erwärmen können.

In den letzten Jahren wurden allerdings nicht nur bei den lokoregionalen Hyperthermieverfahren, sondern auch bei der GKH Fortschritte hinsichtlich Therapiesicherheit, Therapiesteuerung und Indikationsstellung erreicht. Voraussetzung dafür war die Entwicklung verträglicherer Anwendungsformen durch Einführung radiativer

Systeme [6, 11, 12, 13, 14]. Seit Mitte der 80er Jahre wird GKH mittels radiativer Verfahren in den USA und seit Anfang der 90er Jahre in Deutschland klinisch regelmässig eingesetzt [11, 15, 16]. Von amerikanischen und deutschen Arbeitsgruppen wird dabei Infrarot-Strahlung als temperaturerhöhendes Prinzip angewendet, wodurch systemische Temperaturen von 42°C und mehr erreicht werden können. Für die GKH gibt es heute zwei Applikatorsysteme, die wahlweise mit langwelligem Infrarot in einer Wasserdampf-Atmosphäre (Prinzip nach Aquatherm<sup>®</sup> oder Enthermics<sup>®</sup>) oder mit lichtnahe Infrarot (Iratherm<sup>®</sup>) arbeiten. Für beide kommerziell erhältlichen Systeme ist die klinische Durchführung der GKH soweit entwickelt, dass eine definierte Anwendungsvorschrift vorliegt. Es gibt zwar weiterhin Unterschiede in methodischen Details, diese scheinen jedoch für die Durchführung der GKH nicht entscheidend zu sein. Zu den noch offenen Fragestellungen gehören z.B. die Prüfung von Analgosedierung vs. Vollnarkose oder der Vergleich des Aquatherm-Prinzips vs. einer höherfrequenten Infrarot-Einstrahlung. Interessanterweise ist also die GKH in der standardisierten Anwendung weiter entwickelt als die lokale bzw. regionale Hyperthermie.

Aufgrund dieser technischen Entwicklungen mit der Folge einer reduzierten Toxizität der Hyperthermieverfahren scheint heute eine Neubewertung der GKH innerhalb der onkologischen Therapie sinnvoll zu sein. Durch das entstandene Interesse an der GKH, sowohl in der medizinischen Fachwelt als auch von Seiten der Patienten, haben sich in den letzten Jahren Zentren in Deutschland gebildet, an denen GKH klinisch etabliert wurde und dort mittlerweile soweit entwickelt ist, dass Phase II- und III-Studien begonnen wurden oder sich in Planung befinden. Dazu gehören die Zentren in Berlin, München, Frankfurt, Hamburg und Lübeck [17].

Während sich die lokale und die regionale Hyperthermie hinsichtlich „response“ und Überlebensraten in Phase III-Studien teilweise als effektiv erwiesen haben [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26], konnten für die GKH bisher nur die Durchführbarkeit und eine akzeptable Toxizität gezeigt werden [14, 15, 27, 28, 29]. Obwohl ermutigende Ergebnisse aus Phase I und II-Studien mit günstigen Ansprechraten bei verschiedenen Indikationen vorliegen [3, 7, 15, 17, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39], steht die endgültige Überprüfung der Effektivität von GKH durch Phase III-Studien noch aus. Von den aufgeführten Zentren wurden daher vier Tumorentitäten ausgewählt, bei denen in den nächsten Jahren Phase III-Studien zur GKH konzipiert werden. Es handelt sich um Erkrankungen, die häufig und auf Ifosfamid, Carboplatin bzw. Oxaliplatin und Etoposid responsibel sind (Kolorektale Karzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Ovarialkarzinome und Pleuramesotheliome).

## 1.2. Die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT)

Sowohl in amerikanischen als auch in deutschen Arbeitsgruppen wird Infrarot-Strahlung zur Temperaturerhöhung der Gewebe eingesetzt. Während in den USA die Energie über eine langwellige Infrarot-C-Strahlung eingebracht wird, kommt in Deutschland eine gefilterte Infrarot-A-Strahlung mit höherer Eindringtiefe in die Haut zum Einsatz. Neben diesem erwärmungstechnischen Aspekt bestehen weitere grundlegende Unterschiede in der Therapiekonzeption zwischen den Arbeitsgruppen. In den USA wird Hyperthermie nur in Kombination mit Chemotherapie als wirksames Prinzip eingesetzt. In Deutschland dagegen wurde ergänzend dazu an der Von-Ardenne-Klinik für systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie in Dresden das Konzept der sKMT seit den 60er Jahren entwickelt und klinisch erprobt [13, 16, 36, 37]. Dieses Konzept besteht neben der Ganzkörper-Hyperthermie mit Temperaturen von ca. 42°C aus einer induzierten Hyperglykämie und einer Hyperoxämie während der Hyperthermiephase. Die deutsche Arbeitsgruppe um von Ardenne führte diese Therapieform unter einer modifizierten Neurolept-Tranquilizer-Analgesie mit akzeptabler Therapietoleranz und vergleichsweise seltenen schweren Komplikationen durch [13].

Die Rationale für dieses Vorgehen basiert auf einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Versuchen an Ehrlich-Mäuse-Aszites-Zellen sowie Karzinosarkomen, Yoshida-Sarkomen der Ratte und Ehrlich-Aszites-Karzinomen der Maus und deren Metastasen [9, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. In diesen Experimenten wurde durch Glukoseinfusionen mit konsekutiver Hyperglykämie eine intratumorale pH-Wert-Verschiebung und Mikrozirkulationshemmung induziert, durch die die Zytostatikasensibilität des Tumorgewebes begünstigt werden soll. Ein Absenken des pH-Wertes durch Glukosezufuhr konnte auch in humanen Tumoren nachgewiesen werden [48, 49, 50]. Die Intensität und Reproduzierbarkeit dieses Phänomens sowie die optimale Steuerung der Glukosezufuhr sind allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt und insbesondere bei humanen Tumoren unsicher [51, 52]. Die in Tumoren beobachtete Abnahme des Blutflusses bei Temperaturen über 42°C kann durch eine reaktive Hyperämie des umgebenden gesunden Gewebes mit erhaltener Thermoregulation weiter gesteigert werden. Im Tiermodell konnte dieses „steal Phänomen“ durch zusätzliche Applikation von vasodilatierenden Substanzen oder durch Induktion einer intratumoralen Laktatazidose mit hochkonzentrierten Glukoseinfusionen verstärkt werden [53, 54, 55, 56, 57].

Die im Konzept der sKMT zur Anwendung kommende Infrarot-Strahlung ermöglicht wahrscheinlich durch die höhere Tiefenwirkung einen schonenderen und damit besser kontrollierbaren Leistungseintrag als diejenigen Verfahren, die nur über den Kontakt mit

einem Außenmedium (z.B. Wasser, Wachs, Luft etc.) arbeiten. Durch die begleitende Hyperoxämie sollen Perfusion und Metabolismus von gesunden Geweben unterstützt werden. Somit scheinen also die begleitenden Maßnahmen wie Hyperglykämie und Hyperoxämie auch einen Einfluss auf die Verträglichkeit der sKMT zu haben [16, 58]. Es fehlen jedoch bis heute systematische klinische Untersuchungen, um eine bessere klinische Effektivität der sKMT gegenüber der Anwendung von alleiniger GKH zu beweisen.

### **1.3. Biologische Effekte der Hyperthermie**

Isoliert angewendet hat keine Hyperthermiemodalität eine ausreichende Effektivität, um etablierte Therapieverfahren zu ersetzen. Dennoch kann Hyperthermie die antikanzerogenen Effekte von zytotoxischen Medikamenten oder einer Radiotherapie steigern. Dies wurde durch eine große Anzahl von präklinischen Untersuchungen über verschiedene Aspekte der thermischen Wirkungen seit den 70er Jahren gesichert. Tierversuche und *in vitro*-Untersuchungen zeigten einen direkten zelltötenden Effekt von Temperaturen zwischen 41°C und 47°C [59, 60, 61]. Andere neuere Arbeiten fokussieren sich auf die Effekte der Hyperthermie auf die zelluläre Signalübertragung, die Zellzyklusregulation und die Apoptose. Neben diesen direkten zytotoxischen Effekten konnten Einflüsse auf Blutfluss und Nährstoffversorgung im Tumor sowie auf die zelluläre Immunantwort gefunden werden [62, 63, 64, 65, 66, 67]. Trotz der bedeutenden Zahl an präklinischen Untersuchungen bleibt die Frage offen, inwieweit die Ergebnisse dieser Untersuchungen auf den klinischen Einsatz bei Patienten übertragbar sind. Im folgenden sollen die biologischen Wirkungen der Hyperthermie detaillierter erläutert werden.

#### **a) Zytotoxische Effekte**

Für die Wirksamkeit der Hyperthermie an Zellen und Experimentaltumoren gibt es evidente präklinische Daten. Oberhalb von 42-43°C ergeben sich bei Einwirkzeiten von mehr als 30 Minuten zytotoxische Effekte. Diese basieren hauptsächlich auf der Denaturierung von zytoplasmatischen und membranständigen Proteinen [68, 69, 70]. Die thermische Dosis zur Induktion eines hyperthermen Zelltodes variiert jedoch um den Faktor 10 zwischen verschiedenen Zelltypen. Weiterhin besteht eine Abhängigkeit der Zytotoxizität vom umgebenden Milieu (pH-Wert) und von der Zellzyklusphase. So kann die höchste Temperaturempfindlichkeit der Zellen während der Mitosephase beobachtet werden [71, 72, 73]. Hyperthermie kann sowohl den nekrotischen als auch den programmierten Zelltod in

einem temperaturabhängigen Muster induzieren. Temperaturen unter 42°C führen in der Regel nicht zum thermischen Zelltod, sondern zu einer Hyperthermie-induzierten Apoptose, wobei hier möglicherweise eine endogene Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- $\alpha$ -Produktion von Bedeutung ist [74]. Unterschiedliche Zelltypen zeigen eine unterschiedliche Anfälligkeit für den apoptotischen Zelltod. Dem programmierten Zelltod wird somit eine wichtige Rolle in der Temperaturwirkung zugeschrieben, obwohl beachtet werden muss, dass die Temperaturen in den präklinischen Untersuchungen meistens über den bei Patienten klinisch anwendbaren lagen [75, 76, 77, 78, 79].

### **b) Reduktion des Blutflusses**

Die Zentralregion von malignen Tumoren ist charakterisiert durch eine Reduktion von Blutfluss und Blutgefäßdichte. Ab Temperaturen über 42°C führt Hyperthermie neben den zytotoxischen Effekten zu einer weiteren Abnahme des Blutflusses im Tumor, wodurch Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Tumorgewebes reduziert werden, und eine intratumorale Azidose begünstigt wird. Weiterhin werden Tumorgefäße schon bei den Temperaturen geschädigt, bei denen Gefäße gesunder Gewebe noch keinen Schaden nehmen. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass auch eine moderate Hyperthermie mit Temperaturen unter 42,5°C den Blutfluss und die Sauerstoffversorgung im Tumorgewebe beeinträchtigt und dadurch wahrscheinlich die Effektivität von Radiotherapie und Chemotherapie beeinflusst. Morphologische Veränderungen in Tumorgefäßen unter Hyperthermie beinhalten Endothelschwellungen, Plasmaverluste in das Interstitium, Mikrothrombosen und Veränderungen der Viskosität von Blutzellmembranen. Alle Veränderungen fördern eine verminderte Nährstoffversorgung und eine intratumorale Azidose [57, 80, 81].

### **c) Radiosensibilisierung**

Eine der wesentlichen Beobachtungen aus *in vitro*-Studien war der Synergismus von Hyperthermie und ionisierender Strahlung. Diese sogenannte „thermische Radiosensibilisierung“ mit einer Linksverschiebung der Dosis-Effekt-Kurve bewirkt eine vermehrte Zytotoxizität auch bei niedrigeren Temperaturen. Dieses Phänomen erscheint meistens in S-Phase-Zellen, die gewöhnlich relativ resistent gegenüber Strahlung sind. Bei Anwendung einer Radiotherapie kann bei gleichzeitiger thermischer Exposition die Verstärkung erheblich sein und bei einer Behandlung (43°C über 30 Minuten) eine 5fache Steigerung erfahren, d.h. es entsteht die gleiche Wirkung wie bei der 5fachen Strahlendosis.

Dieser Verstärkungsfaktor sinkt auf unter 1,5 bei zeitlicher Latenz zwischen Radiotherapie und Hyperthermie, sofern noch im Zeitraum von 30-60 Minuten vor bzw. nach der Hyperthermie die Radiotherapie appliziert wird. Außerhalb dieses Zeitfensters ( $\pm 60$  Min.) ist nach den präklinischen Daten ein Sensibilisierungseffekt kaum zu erwarten, obwohl aufgrund physiologischer Wechselwirkungen und anderer Langzeiteffekte (z.B. "slow repair") dennoch ein Synergismus zwischen Radiotherapie und Hyperthermie vorliegen kann. Die optimale zeitliche Abfolge von Radiotherapie und Hyperthermie ist aufgrund der Komplexität zellbiologischer und physiologischer Zusammenhänge bis heute nicht vollständig geklärt. Das Ausmaß der thermischen Radiosensibilisierung kann durch den Quotienten aus der Fraktion der überlebenden Zellen, die alleinig bestrahlt wurden, und denen, die mit Strahlung und Wärme behandelt wurden, quantifiziert werden („thermal enhancement ratio“, TER). Die TER ist temperatur- und zeitabhängig [25, 59, 70, 82, 83].

#### **d) Chemosensibilisierung**

Analog zur thermischen Radiosensibilisierung steigert Hyperthermie die Zytotoxizität von verschiedenen antineoplastischen Substanzen („thermische Chemosensibilisierung“). *In vitro* und im Tierversuch konnte die zusätzliche Applikation von Chemotherapeutika unter hyperthermen Bedingungen das clonogene Zellwachstum vermehrt hemmen. Bei der Kombination von Hyperthermie mit einigen Chemotherapeutika gelingt dies bereits bei niedrigeren Temperaturen (40°C), so z.B. bei Zytostatika mit supraadditivem Effekt wie Cis-Platin oder Ifosfamid. Die Wirkungspotenzierung für Zytostatika kann additiv oder supraadditiv sein; sie kann zeitgleich oder zeitversetzt erfolgen. Für Anthrazykline ist eine Zunahme der intrazellulären Akkumulation, für Platinanaloga eine vermehrte DNA-Adduktformation und für alkylierende Substanzen eine Zunahme der Alkylierungsrate beschrieben. Auch können durch Hyperthermie verschiedene Formen der Zytostatikaresistenz überwunden werden. Wichtig ist jedoch nicht nur die Wahl der Chemotherapeutika, sondern auch der Zeitpunkt der Applikation. Das Ausmaß der thermischen Chemosensibilisierung kann durch die TER eines Medikamentes ausgedrückt werden. Diese hängt hauptsächlich vom Überleben der Zellen bei normalen Temperaturen, der Medikamentenkonzentration und der Dauer und Temperatur der Hitzeexposition ab [5, 62, 84].

#### **e) Thermotoleranz**

Maligne Zellen, die Temperaturen unter 43°C ausgesetzt werden oder zwischen zwei Hitzebehandlungen auf 37°C abkühlen, zeigen eine Verminderung der hitzeinduzierten

Zytotoxizität. Dieses Phänomen der sog. Thermotoleranz ist prinzipiell reversibel, multifaktoriell bedingt und basiert teilweise auf der Induktion von Hitze-Schock-Proteinen und anderen Adaptationsprozessen wie Zellzyklusstillstand in der G2-Phase oder Veränderungen im Zell-Metabolismus. Die Thermotoleranz kann unter bestimmten Umgebungsbedingungen, wie einem erniedrigten intrazellulären pH-Wert, abgeschwächt sein [85, 86, 87, 88].

#### **1.4. Technische und physiologische Grundlagen der induzierten Hyperthermie**

Es werden verschiedene Hyperthermieformen wie die lokale, regionale, interstitielle und intrakavitäre sowie die Ganzkörper-Hyperthermie unterschieden. Diese verschiedenen Modalitäten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Indikation, dem technischen Aufwand ihrer Applikation sowie der Datenlage hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie eigenständig nicht ausreichend wirksam sind. Daher können sie keine der etablierten Therapiemodalitäten wie Chirurgie, Zytostatikatherapie oder Bestrahlung ersetzen, sondern nur auf eine Verbesserung von Ergebnissen innerhalb multimodaler Behandlungskonzepte abzielen (Kombination mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie) [61, 89, 90, 91, 92].

Bei der lokalen Hyperthermie werden oberflächliche Tumoren mit aufgesetzten Applikatoren bzw. Antennen erwärmt. Die damit behandelbaren Volumina liegen im Bereich von wenigen Millilitern bis max. einigen 100 Millilitern. Mit der regionalen Hyperthermie werden anatomisch tiefer gelegene Regionen mit Volumina von 10 Litern und mehr behandelt, meistens im Beckenbereich. Dieses wird unter Ausnutzung aller Einstrahlrichtungen mit Ringapplikatoren erreicht, bei denen phasengesteuerte Antennen im Therapiegebiet um den Patienten herum angeordnet werden. Bei der interstitiellen und intrakavitären Hyperthermie wird angestrebt, die Leistungsverteilung an die Dosisverteilung der interstitiellen oder intrakavitären Brachytherapie, einer Form der Strahlentherapie, anzupassen. Es werden dieselben Katheter bzw. dieselben Zugangswege wie für die Brachytherapie genutzt. Dadurch bestehen wesentlich günstigere physikalische Bedingungen und damit die Möglichkeit zu einer sehr definierten Energiedeposition im Zielvolumen bei Schonung der Umgebung. Da es sich um ein invasives Verfahren handelt, kann auch eine entsprechende Anzahl von Messsonden eingebracht werden, die eine relativ spezifische Aussage über die Temperaturverteilung im behandelten Volumen liefern.

Bei einer Ganzkörper-Hyperthermie soll durch einen schonenden Energieeintrag von außen der gesamte Körper in überschaubarer Zeit (ca. 120 Minuten) auf eine Temperatur von 41,8°C erwärmt werden. Bei einem 70 kg schweren Patienten wird dafür eine Energie von netto 0,4

kWh (entsprechend 350 kcal) benötigt. Dies entspricht einer Leistung von 350 Watt (W) über einen Zeitraum von 1 Stunde, 250 W über 2 Stunden oder 140 W über 3 Stunden. Unter basalen Bedingungen produziert ein 70 kg schwerer Patient im sog. Grundumsatz schon selbst eine Leistung von 85 W (MBR: metabolische basale Rate), bei einer systemischen Temperatur von 42°C verdoppelt sich die MBR auf 170 W. Demzufolge würden bei vollständiger Unterbindung der Energieabgabe nach außen ca. 3 – 4 Stunden benötigt, um einen Patienten ohne externen Leistungseintrag auf eine Temperatur von 42°C zu erwärmen. Diese Zeit wird unter ungünstigen Umständen mit vorhandenen Systemen für die GKH nicht wesentlich unterschritten.

Bei den Verfahren zur Induktion einer GKH wird zwischen konvektiven, extrakorporalen und radiativen Verfahren unterschieden. Die konvektiven Verfahren über erwärmte Kontaktmedien waren nicht nur ineffektiv hinsichtlich der Wärmeinduktion, sondern auch von einer relevanten Toxizität begleitet. Extrakorporale Verfahren hingegen waren zwar effektiv bezüglich der Zieltemperatur, wiesen jedoch ebenfalls eine hohe Toxizität auf [7, 93]. Bei den radiativen Verfahren werden Infrarot-Strahler verschiedener Frequenzen eingesetzt. Im Aquatherm-Applikator wird hierfür eine lichtferne Infrarot-Strahlung (Wellenlänge ca. 7 µm) eingesetzt. Die Infrarot-Strahlung kann nicht von der Unterlage her in den Patienten eindringen, so dass nur ca. 2/3 der Raumrichtungen für die Einstrahlung ausgenutzt werden. Von den physikalischen Aspekten her günstiger stellt sich das System Iratherm<sup>®</sup>-2000 [37] dar, dessen Infrarot-Strahlung bis zu 2 mm in das Gewebe eindringt. Hierbei handelt es sich um ein lichtnahes Infrarot, das von einem Strahler bei ca. 2.400 °C mit zusätzlicher Wasserfilterung emittiert wird. Dieses Infrarot-System kann jedoch eine hohe Energieabgabe über die Schweißbildung provozieren, wodurch der Aufwärmprozeß verzögert werden kann (Tabelle 1). Somit gelten für die Beurteilung eines Systems für die Ganzkörper-Hyperthermie folgende allgemeine Gesichtspunkte: Zunächst ist zu klären, auf welche Weise und wie effektiv Leistung in den Körper eingebracht wird. Dabei sind insbesondere die möglichen thermischen Belastungen der Normalgewebe zu beachten. Demgegenüber sind die Leistungsverluste zu stellen. Es ist unzweckmäßig, hohe Leistungsabgaben zuzulassen, da diese hohe Leistungseinträge mit einer größeren Wahrscheinlichkeit von thermischen Nebenwirkungen erfordern. Weitere Kriterien für die Beurteilung eines solchen Systems sind die Homogenität des Energieeintrages über den gesamten Körper, die Eindringtiefe sowie die Zugänglichkeit und Einsehbarkeit des Patienten während der Therapie. Eine Übersicht über die Energiebilanz bei GKH zeigt die Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Energiebilanz und Einfluss des GKH-Systems Iratherm® 2000

Energiezufuhr		Energieverlust	Iratherm® 2000
MBR (37°C)	85 W	Strahlung $h_r(T_s - T_r)A$	→ Keine ( $T_r = 2200^\circ\text{C}$ )
MBR (42°C)	2 x 85 W	Konvektion / Konduktion	→ Wenig
Infusion (3 l/h bei 42°C)	20 W	Schwitzen (max. 2 l/h, 1400 W)	→ Viel (<10% Feuchtigkeit)
Externe Energie ( $n$ °C/h)	85 W x $n$ ↓ 37-42°C in 1h: 300 W externe Energie (ohne Energieverlust)		↓ Max. Wärmeverlust: > 1400 W

$T_s$ : Hauttemperatur,  $T_r$ : Strahlungstemperatur umgebender Wände,  $h_r$ : Wärme-Transmissions-Koeffizient, A: Fläche, MBR: metabolische Basalrate, W: Watt

Bei körperlicher Anstrengung wird die im Organismus produzierte Leistung erheblich gesteigert, und zwar auf Werte von 500 – 600 W; dies entspricht einer schweren Arbeit von 150 – 200 W bei einem angenommenen Wirkungsgrad von 25 %. Aus diesem Grund verfügt der Körper über sehr potente Mechanismen, Wärme nach außen abzugeben. Diese sind für die Homöostase des Organismus, in diesem Fall die Konstanzhaltung der systemischen Temperatur, verantwortlich und werden auch während einer GKH wirksam. Tabelle 2 zeigt die drei dominanten Mechanismen der Wärmeenergieabgabe (Wärmestrahlung, Konvektion / Konduktion und Evaporation / Schweißbildung), die in ihren prozentualen Anteilen unter basalen Bedingungen anders zusammengesetzt sind als unter Belastung. Die Evaporation stellt eine hochgradig effiziente Reserve mit einer Kapazität von maximal 2 Litern pro Stunde dar, entsprechend einer Leistungsabgabe von bis zu 1,4 kW/h.

**Tabelle 2:** Möglichkeiten der Wärmeabgabe und deren Umschichtung unter Belastung

Mechanismus der Wärmeabgabe	Anteil basal	Anteil unter Belastung
Strahlung $h_r(T_s - T_r)A$	66 %	15 %
Konvektion $h_c(T_s - T_a)A$	17 %	15 %
Evaporation $h_e(p_s - p_a)A$	17 % (1 L/d)	70 % (2 L/h)

$T_s$ : Hauttemperatur,  $T_r$ : Flächentemperatur,  $T_a$ : Lufttemperatur, A: Fläche,  $h_{r/c}$ : Wärmeübergangszahl  
 $p_s$ : Wasserdampfdruck Haut,  $p_a$ : Wasserdampfdruck Umgebung

Bei der Regulation und Feinabstimmung dieser Wärmeabgabe in Abhängigkeit von der äußeren Umgebung ist die Haut das zentrale Organ. Diese verfügt über zwei Gefäßnetze: in

0,5 - 1,5 mm Tiefe zwischen den Schichten der Lederhaut Stratum papillare und Stratum reticulare sowie an der Grenze von Cutis zu Subcutis in 0,75 - 2,75 mm Tiefe. Während die Durchblutung der Haut im Basalzustand etwa 5 % des Herzzeitvolumens beansprucht (0,2 - 0,5 l/min), ist eine Steigerung um den Faktor 10 - 15 auf bis zu 7 l/min unter entsprechender thermischer Belastung möglich. In Abhängigkeit von den Außenbedingungen besteht eine Konkurrenz bzw. ein Zusammenspiel der Energieabgabe über eine Zunahme der Hautdurchblutung oder der Evaporation (z.B. bei hoher Außentemperatur und geringer Luftfeuchtigkeit). Diese Wechselwirkungen können sehr komplex werden, wenn sich die Bedingungen wie bei einer Ganzkörper-Hyperthermie artefiziell ändern.

### **1.5. Die potentielle Indikation für GKH bei kolorektalen Karzinomen**

Die primäre Therapie der kolorektalen Karzinome ist nach wie vor eine Domäne der Chirurgie, wobei die Therapieergebnisse in den lokal fortgeschrittenen Stadien (Rektum: Stadium II+III, Kolon: Stadium III) durch Applikation einer adjuvanten (Radio-) Chemotherapie verbessert werden können [94, 95]. Neben kurativ resezierenden Verfahren, einschließlich der Resektion solitärer oder monolobulärer Lebermetastasen, wird auch die Indikation für palliative Eingriffe bei symptomatischen Tumoren großzügig gestellt, um Komplikationen wie Ileus und Miserere zu vermeiden [96, 97, 98]. Auch die Strahlentherapie kann in einer palliativen Situation beim Rektumkarzinom hilfreich sein [99, 100]. Eine Chemotherapie unter palliativer Zielsetzung mit 5-Fluorouracil und Folsäure führt im Vergleich mit „best supportive care“ zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität [101]. Dieser Überlebensvorteil kann durch den Einsatz neuer Zytostatika wie Oxaliplatin und Irinotecan noch deutlich verbessert werden und liegt dann im Bereich von 14 bis 18 Monaten medianes Überleben [102, 103]. Trotz dieser Fortschritte sind die Ergebnisse der palliativen Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen immer noch nicht befriedigend, insbesondere bei Patienten mit zytostatikarefraktären Tumoren. Die bisherigen Therapieergebnisse beim metastasierten, inoperablen kolorektalen Karzinom legen also die Suche nach neuen Therapieverfahren oder Therapiekombinationen nahe. Hier könnte die sKMT incl. GKH bei nachgewiesener akzeptabler Toxizität und Wirksamkeit ein Baustein einer zukünftig wirksameren Behandlung sein.

### **1.6. Fragestellungen der Untersuchung**

Klinische Studien zur Nutzung der GKH liegen zur Zeit in nur geringem Umfang vor. Die Ergebnisse einiger Phase-I/II-Studien lassen jedoch vermuten, dass sich durch eine weitere

Evaluation dieser Therapieform ein Stellenwert in der Behandlung einiger Tumorentitäten bei vertretbarer Toxizität nachweisen lassen könnte [3, 7, 15, 28, 34, 36, 37, 38]. Da sich der therapeutische Index der GKH zugunsten der Verträglichkeit entwickelt hat, erscheint nun eine systematische Untersuchung der klinischen Einsatzmöglichkeiten, der physiologischen Wirkungsweise, der Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme, der auftretenden Toxizitäten, des optimalen anästhesiologischen Managements sowie der Möglichkeiten von Weiterentwicklungen des Verfahrens für die Zukunft sinnvoll. So wird seit 1997 an der Berliner Charité, Campus Virchow-Klinikum, die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen mit GKH/sKMT und Chemotherapie innerhalb von klinischen Studien evaluiert. In der vorliegenden Arbeit soll nun versucht werden, drei Fragestellungen, die sich aus der klinischen Anwendung von GKH ergaben, zu beantworten:

1. Da es in der Vergangenheit wiederholt zu schweren Organfunktionsstörungen bei der Anwendung von GKH kam [11, 15, 28, 29, 58, 104, 105, 106, 107, 108, 109], soll untersucht werden, ob GKH/sKMT plus Chemotherapie heute eine wiederholt anwendbare und verträgliche Therapieoption zur Behandlung von chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Tumorerkrankungen darstellt.
2. Im klinischen Zusammenhang sollen funktionelle Veränderungen verschiedener Organsysteme (Herz-Kreislauf-System, Lunge, Leber, Niere, Gerinnungs- und Immunsystem sowie Wasserhaushalt) unter einer Therapie mit GKH/sKMT aufgezeigt werden sowie das Auftreten von toxischen Reaktionen während und nach einer derartigen Therapie erfasst werden. Dazu erfolgten Messungen von Hämodynamik, Gasaustausch, O<sub>2</sub>-Transport und Metabolismus sowie klinische, laborchemische und immunologische Analysen während und nach den GKH/sKMT-Behandlungen.
3. Schließlich soll das anästhesiologische Management hinsichtlich der Anwendung von verschiedenen Monitoringverfahren beurteilt werden, um perspektivisch ein optimales Management inclusive eines adäquaten Monitorings für Patienten während und nach GKH-Behandlungen zu finden. Hierzu wurden neben klinischen Untersuchungen intensivmedizinische Überwachungs- und Messverfahren wie Pulmonalarterienkatheter, Doppelindikator-Dilutionsverfahren, invasive und nicht-invasive Messungen des arteriellen Blutdruckes sowie ein dopplersonografisches Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens durchgeführt.

## 2. METHODIK

### 2.1. Patientenauswahl und -charakteristik

Die Patientenrekrutierung erfolgte im gesamten Untersuchungszeitraum von April 1997 bis Juni 2001 über die Medizinische Klinik, Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität zu Berlin. Alle Patienten wurden entweder im Rahmen von zwei klinischen Studien oder individueller Heilversuche behandelt. In die im April 1997 begonnene Phase I/II-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten kolorektalen Karzinoms wurden insgesamt 28 Patienten eingeschlossen. Gemäß dem Studienprotokoll wurde sKMT nur bei Ausbleiben einer objektivierbaren Remission unter konventioneller Chemotherapie (WHO-Kriterien) eingesetzt. Schließlich wurden 14 Patienten mit kolorektalen Karzinomen ein bis drei mal pro Patient in dieser Studie bzw. studienparallel mit insgesamt 34 sKMT-Zyklen behandelt. Im multizentrischen Behandlungsplan zur Therapieoptimierung des refraktären oder rezidierten Keimzelltumors, der seit Juni 1999 an der Charité umgesetzt wird, konnten 6 Patienten eingeschlossen werden, die mit insgesamt 16 sKMT-Zyklen behandelt wurden. Im Rahmen individueller Heilversuche wurden im Untersuchungszeitraum 6 Patienten mit 13 sKMT-Zyklen behandelt. Insgesamt wurden also in Phase I/II-Studie, multizentrischem Behandlungsplan und individuellen Heilversuchen 26 Patienten in 63 sKMT-Sitzungen behandelt. Die Patientencharakteristik zeigt Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Patientencharakteristik

---

Gesamtzahl der Patienten	26	
sKMT-Behandlungen	63	
männlich / weiblich	17 / 9	
Alter (Range / Mittelwert)	24 – 64 Jahre / $48 \pm 4$ Jahre	
Größe (Range / Mittelwert)	158 - 191 cm / $172 \pm 3$ cm	
Gewicht (Range / Mittelwert)	50 - 117 kg / $76 \pm 4$ kg	
Tumorlokalisation	Kolorektales Karzinom	n = 14
	Keimzelltumor	n = 6
	Ovarial-Karzinom	n = 2
	Non-Hodgkin-Lymphom	n = 1
	Cervix-Karzinom	n = 1
	Speicheldrüsen-Karzinom	n = 1
	Weichteil-Sarkom	n = 1

---

Von allen Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung über Nebenwirkungen und Risiken der Therapie eine Einwilligungserklärung abgegeben. Zudem erfolgte eine Einwilligung in regelmäßige Kontroll-Untersuchungen und in die Weitergabe eigener Daten in anonymisierter Form zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung. Die angewandten Studienprotokolle wurden durch die Ethikkommission der Charité geprüft.

Für die vergleichende Analyse von gerinnungsphysiologischen und immunologischen Veränderungen sowie von Häufigkeiten auftretender Toxizitäten zwischen Patienten mit und ohne sKMT neben der Chemotherapie wurde eine Gruppe von 31 Patienten mit kolorektalen Karzinomen (11 Frauen, 20 Männer; 25 bis 64 Jahre alt [MW  $50\pm 2$  Jahre]; 155 bis 194 cm groß [MW  $173\pm 2$  cm]; Gewicht 41 bis 95 kg [MW  $73\pm 3$  kg]) untersucht, die ausschließlich chemotherapeutisch ohne sKMT behandelt wurden. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den sKMT-Patienten.

## **2.2. Einschlusskriterien und präanästhesiologische Untersuchungen**

Zu den allgemeinen internistisch-onkologischen Einschlusskriterien gehörten:

- Ein Allgemeinzustand der Klasse 0, 1, 2 nach ECOG (WHO)
- Eine Lebenserwartung von über 12 Wochen
- Eine Nierenfunktion mit einer Clearance von  $> 60$  ml/min bei Anwendung potentiell nephrotoxischer Substanzen
- Eine gute kardiale Funktion mit regelrechter Ergometrie und ohne Nachweis von relevanten Herzrhythmusstörungen oder höhergradigen Leitungsblockierungen
- Eine Lungenfunktion mit einer Vitalkapazität, Einsekundenkapazität und Diffusionskapazität von jeweils  $> 50\%$  des Sollwertes
- Eine durch bildgebende Verfahren nachweisbare Tumormanifestation
- Die Möglichkeit einer regelmäßigen und längerfristigen Nachsorge

Zusätzlich wurden alle Patienten vor dem ersten sKMT-Zyklus anästhesiologisch evaluiert. Hierzu erfolgten neben detaillierter Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung eine Reihe von speziellen Voruntersuchungen. Apparativ-technische Untersuchungen wurden in einem Zeitraum von 14 Tagen und Laboruntersuchungen maximal drei Tage vor der geplanten sKMT durchgeführt. Diese Voruntersuchungen umfassten Ruhe-EKG, Belastungs-EKG, transthorakale Echokardiografie, Lungenfunktionsprüfung mit Diffusionskapazität für CO, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, Sonografie des Abdomens sowie cranielle und ggf.

thorakale Computertomographie. Lagen nach Beurteilung der erhobenen Befunde noch Zweifel an der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Patienten vor, wurden zusätzlich Stressechokardiografie oder Belastungs-MRT durchgeführt. An laborchemischen Untersuchungen wurden Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium), Leberwerte (Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT], Gamma-Glutamyltransferase [ $\gamma$ GT]), Nierenfunktionsparameter (Harnstoff, Kreatinin), Gerinnung (Thromboplastinzeit [TPZ], aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT], Antithrombin III und Fibrinogen) sowie Schilddrüsenfunktionsparameter (Thyreoida stimulierendes Hormon [TSH], freies T3 [fT3], freies T4 [fT4]) und bei unklarer Schilddrüsenfunktionssituation ein TRH (thyreotropine releasing hormone) -Test durchgeführt. Normale Befunde in diesen Untersuchungen (Leberwerte ausgenommen) waren eine Voraussetzung für die Therapie mit sKMT.

### **2.3. Anästhesiologisches Management**

Die Anästhesieführung erfolgte als totale intravenöse Anästhesie (TIVA); in einer Intubationsnarkose wurde die Sedierung mit Propofol, die Analgesie mit Remifentanyl und die Relaxierung zur Intubation mit Vecuronium durchgeführt. Die Beatmung erfolgte mit einem O<sub>2</sub>/Luft-Gemisch volumenkontrolliert unter Anwendung eines positiv endexpiratorischen Druckes (PEEP) von 5-8 cmH<sub>2</sub>O mit einem Standard-Beatmungsgerät (Ventilator 7200 AE<sup>®</sup>, Puritan Bennett, USA). Hierbei wurden Normoventilation (PaCO<sub>2</sub>: 36 – 44 mmHg) und eine dem sKMT-Protokoll entsprechende Hyperoxämie (PaO<sub>2</sub>: über 250 mmHg) angestrebt.

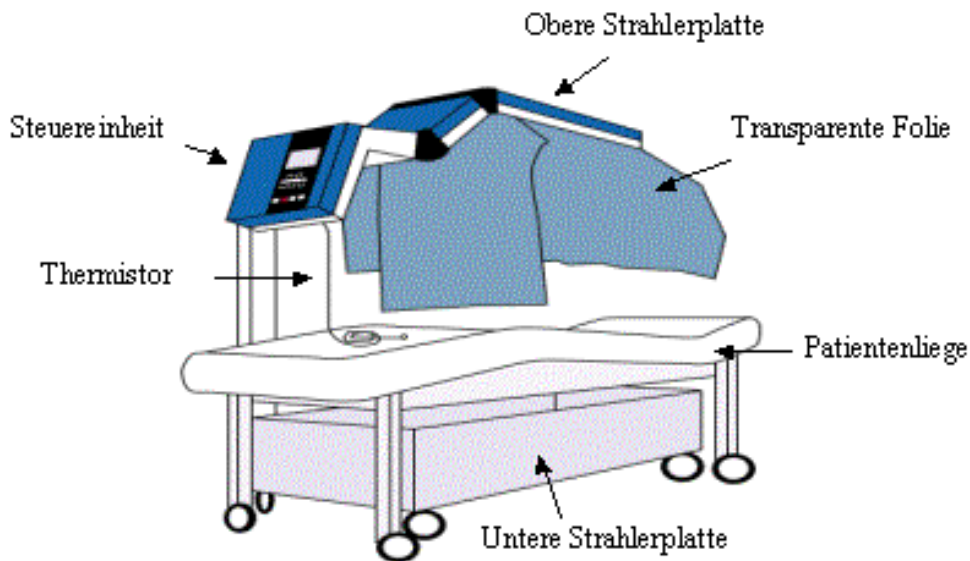
Die Narkoseeinleitung erfolgte über einen periphervenösen Zugang oder in Einzelfällen über ein implantiertes Port-System. Das anästhesiologische Monitoring umfasste zur Narkoseeinleitung ein EKG-Monitoring, die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und eine nicht-invasive Blutdruckmessung (Model 88s<sup>®</sup>, Hewlett Packard, Deutschland). Nach Narkoseeinleitung wurden ein drei- oder vierlumiger zentraler Venenkatheter über die Vena jugularis interna dextra oder sinistra (Multi-Lumen Central Venous Catheterization-Set<sup>®</sup>, Arrow-Howes, USA) sowie eine invasive arterielle Blutdruckmessung in die Arteria radialis dextra eingelegt. Schließlich erfolgte die Anlage eines Blasenkatheters. Auf das weitere invasive hämodynamische Monitoring wird unter 2.7.2. und 2.7.4. näher eingegangen.

Die Volumentherapie wurde mit kristalloiden Elektrolytlösungen (Jonosteril<sup>®</sup>, Fresenius, Deutschland) und kolloidalen Lösungen (HAES 6%<sup>®</sup>, Fresenius, Deutschland und Humanalbumin 5%) durchgeführt. Hierbei war es das Ziel, einen invasiv gemessenen

arteriellen Mitteldruck von mindestens 60 mmHg, normale rechts- und linksventrikuläre Füllungsdrücke (zentraler Venendruck 5-10 mmHg, pulmonalkapillärer Verschlussdruck 7-12 mmHg) sowie eine Diurese von 1-2 ml/kg/h aufrechtzuerhalten. Weiterhin wurde ein Hämoglobinwert von über 9 g/dl angestrebt, wodurch in vielen Fällen die Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig war. Bei einigen Patienten war in der Plateauphase zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldruckes  $\geq 60$  mmHg die kontinuierliche Infusion von Katecholaminen, d.h. von Noradrenalin (Arterenol<sup>®</sup>), erforderlich. Die Extubation der Patienten erfolgte nach Beendigung der intravenösen Anästhesie bei vorhandenen Schutzreflexen, wenn die rektal gemessene Temperatur 39°C unterschritt.

#### **2.4. Technik der GKH**

Die Erwärmung der Patienten erfolgte mittels Penetration von Infrarot-Strahlung, die bis zu 2 mm in das Gewebe eindringen konnte. Hierbei handelte es sich um ein lichtnahes Infrarot, das von einem Strahler bei ca. 2.400°C mit zusätzlicher Wasserfilterung ( $\lambda \sim 1 \mu\text{m}$ ) emittiert wurde. Die Einstrahlung erfolgte mit Infrarot-Strahlern hoher Leistung von durchschnittlich 1.200-1.500 W unter Ausnutzung aller Raumrichtungen, d.h. die auf einem Netz liegenden Patienten wurden von einer oberen und einer unteren Strahlergruppe bestrahlt (Iratherm<sup>®</sup> 2000, von Ardenne Institut, Deutschland). Diese hohe Leistung war notwendig, um die durch Evaporation abgeführte Leistung zu kompensieren. Die drei dorsalen Strahlerpaare bestrahlten das Areal von der Mitte des Oberschenkels bis zur oberen Thoraxapertur, die zwei ventralen Strahlerpaare das Areal vom distalen Oberschenkel bis zum Sternoklavikulargelenk. Während der Behandlung waren alle Strahlerpaare ca. 40 cm von der Hautoberfläche der Patienten entfernt. Die Energie der Strahler wurde zwischen 50 und 85% der maximalen Strahlungsenergie (400 W pro Strahler) gewählt. Die Kabine, in der die Patienten lagen, war durch eine transparente Folie gegen Luftbewegungen und Konvektion geschützt. Durch diese Technik konnten über einen Erwärmungszeitraum von ca. 2,5 Stunden rektal gemessene Körperkerntemperaturen von 41,8 bis 42,1°C erreicht werden. Diese Temperatur wurde in der Plateauphase für 60 Minuten aufrechterhalten. Nach Vollenden der Plateauphase erfolgte passiv die Abkühlung der Patienten durch Beenden der Infrarot-Strahlung. Den schematischen Aufbau des Iratherm<sup>®</sup> 2000-Systems zeigt die Abbildung 1.



**Abbildung 1:** Aufbau des Iratherm<sup>®</sup> 2000-Systems

## 2.5. Komponenten der sKMT

Entsprechend dem sKMT-Protokoll betrug die rektal gemessene Temperatur 41,8 bis 42,1°C in der Plateauphase (Hyperthermie). Alle Patienten wurden mit einer inspiratorischen O<sub>2</sub>-Konzentration beatmet, die ausreichend war, einen PaO<sub>2</sub> von über 250 mmHg zu erzeugen (Hyperoxämie). Ferner wurden durch Infusion von ca. 5 g/kgKG Glukose bis zur Plateauphase Blutglukosespiegel von über 400 mg/dl angestrebt (Hyperglykämie). In der Phase des Temperaturanstieges wurde die zytostatische Therapie (s.u.) durchgeführt.

## 2.6. Chemotherapeutische Regime

Bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen, auch denen der Kontrollgruppe ohne sKMT, wurde die zytostatische Therapie mit Mitomycin C (M) (8 mg/m<sup>2</sup>KOF an Tag 1), Rescuvinol (R) (Folsäure, 25 mg/m<sup>2</sup>KOF an Tag 1-5) und 5-Fluorouracil (F) (5-FU, 425 mg/m<sup>2</sup>KOF an Tag 1-5) durchgeführt (=MRF-Schema). Bei Keimzelltumoren und allen weiteren Tumorentitäten wurden Ifosfamid (I) (IFO, 5 bzw. 3,75 g/m<sup>2</sup>KOF), Carboplatin (C) (CBCDA, AUC 6 bzw. AUC 4,5 bei eingeschränkter Knochenmarksreserve) und Etoposid (E) (VP-16, 100 mg/m<sup>2</sup>KOF) (=ICE-Schema), Melphalan (20 mg/m<sup>2</sup>KOF) plus I+C+E sowie I+C oder C+E allein per infusionem verabreicht. Als Begleitmedikation erfolgte eine antiemetische

Prophylaxe mit 250 mg Prednisolon etwa 1 Stunde vor der Infusion von Mitomycin C sowie nach Bedarf die Gabe von Metoclopramid, Alizaprid oder eines Serotonin-Antagonisten.

## **2.7. Messprotokolle:**

### **2.7.1. Thermometrische Analysen**

Thermometrische Untersuchungen wurden in 20 sKMT-Behandlungen bei 10 Patienten durchgeführt. Es erfolgten Temperaturmessungen im Rektum und in ventralen (unter dem Nabel) und dorsalen (über dem Steißbein) Oberflächenregionen mit geeichten Standard-Thermistoren sowie in der Pulmonalarterie bzw. Femoralarterie über Thermistorsonden in den intravasalen Kathetern. Mit einem Infrarot-Pyrometer (Raytek PM Plus®, Raytek GmbH, Deutschland) wurden außerdem ca. alle 15 min die Temperaturen der Hautoberfläche am ventralen und dorsalen Stamm sowie am ventralen und dorsalen Oberschenkel über Messungen an Referenzpunkten berührungslos ermittelt.

Die von den Strahlern bis zum Erreichen der Plateauphase emittierte Energie wurde als Anteil in Prozent der Maximalenergie (400 W pro Strahler) über die Zeit aufgezeichnet. Durch Integration dieser Kurven wurde die Strahlungsenergie, der die Patienten ausgesetzt waren, in kWh geschätzt. Temperatur-Zeit-Kurven wurden wie folgt registriert: Die Aufwärmperiode ( $\Delta t$ ) war definiert als die Zeit von 37,5°C - 41,8°C; bei 41,8°C begann die Plateauphase. In den meisten Fällen lag die Temperatur am Beginn der Erwärmung aufgrund eines Wärmeverlustes bei Narkoseeinleitung und Einlage der intravasalen Katheter jedoch unter 37,5°C.  $\Delta t_{\text{pot}}$  war definiert als potentielle Aufwärmperiode, extrapoliert von den initialen Temperaturgradienten in der Pulmonalarterie, wo die Durchschnittstemperatur des venösen Systems gemessen wurde. Weiterhin wurde die Differenz zwischen den Temperaturen in Pulmonalarterie und Rektum während der Aufwärmphase registriert. Die thermische Belastung pro Behandlung wurde durch die mit Thermosensoren und Pyrometer gemessenen Maximaltemperaturen an der Hautoberfläche geschätzt. Sie wurde durch Ermittlung der thermischen Oberflächen-Dosis auf Abdomen und Sakralregion unter Angabe der thermischen Dosis als Minutenäquivalent bei 42°C [59] weiter quantifiziert. Daneben wurde der Durchschnitt aller ventral und dorsal gemessenen Temperaturen berechnet, wodurch die Ermittlung der durchschnittlichen ventralen und dorsalen infrarot-pyrometrisch gemessenen Maximaltemperaturen ( $TIR_{\text{max}}$ ) möglich wurde.

## 2.7.2. Messungen von Hämodynamik und Gasaustausch

### a) Pulmonalarterien-Katheter

Ein invasives Monitoring von systemischer und pulmonaler Hämodynamik, Gasaustausch und O<sub>2</sub>-Transport erfolgte bei 18 Patienten in 35 sKMT-Behandlungen mittels fünflumigem 7,5-French Pulmonalarterien-Katheter (PAK, Edwards Swan-Ganz-Katheter<sup>®</sup>, Baxter International Inc., USA) und kontinuierlicher Oxymetrie (Explorer<sup>®</sup>, Baxter International Inc., USA). Mit diesem System aus PAK und Multi-Parameter-Hämodynamik-Monitor wurden über Thermodilution und Spektrophotometrie intermittierend das Herzzeitvolumen (HZV) und die Rechtsherz-Ejektionsfraktion (REF), kontinuierlich die gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Sättigung (SvO<sub>2</sub>) sowie weitere Parameter gemessen oder berechnet: Schlagvolumen (SV), HZV pro m<sup>2</sup>KOF (CI), zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP), totaler peripherer Widerstand (TPR), enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), linksventrikulärer Schlagarbeits-Index (LVSWI), rechtsventrikulärer Schlagarbeits-Index (RVSWI), mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP), pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR), venöse Beimischung (Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>), O<sub>2</sub>-Transportkapazität (DO<sub>2</sub>), O<sub>2</sub>-Verbrauch (VO<sub>2</sub>), alveolo-arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruckdifferenz (P<sub>(A-a)</sub>O<sub>2</sub>) und arterio-venöse O<sub>2</sub>-Gehaltsdifferenz (avDO<sub>2</sub>). Die Herzfrequenz (HF) wurde über den EKG-Monitor gemessen.

### b) COLD-System

Bei 24 Patienten in 51 sKMT-Sitzungen wurde für das hämodynamische Monitoring eine Kombination aus Reflexionsphotometrie und Thermodilution (COLD Z-021-System<sup>®</sup>, Pulsion, Deutschland) eingesetzt. Hierzu erfolgte die Einlage einer 4-French Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutions-Sonde (Pulsiocath PV2024<sup>®</sup>, Pulsion, Deutschland) in die Aorta descendens über eine Schleuse in der Arteria femoralis dextra oder sinistra. Prinzip dieser Methode ist die kombinierte Verwendung spezifischer Indikatoren für den intra- und extravasalen Raum im kardiopulmonalen System. Durch einen zentralvenös injizierten Indikator (Kälte plus Indocyaningrün [ICG]) können über Thermo- und Farbstoffdilution im arteriellen System sowohl HZV als auch spezifische intrathorakale Volumina berechnet werden. Der ICG-Farbstoff wurde mit 5%iger Glukose-Lösung auf eine Konzentration von 2 mg/ml verdünnt und für die Messungen abhängig vom Körpergewicht und der erforderlichen Farbstoffmenge in einem Volumen von 10 bis 20 ml mit einer Temperatur von 0-4°C zentralvenös über maximal 2 Sekunden manuell injiziert.

Folgende Parameter wurden mit dem COLD-System, incl. der femoral-arteriell liegenden Schleuse, gemessen oder berechnet: Mittlerer arterieller Blutdruck (MABP), Herzzeitvolumen, globaler enddiastolischer Volumen-Index (GEDVI), intrathorakaler Blutvolumen-Index (ITBVI), totaler Blutvolumen-Index (TBVI), rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index (RVEDVI), enddiastolischer Volumen-Index des rechten Herzens (RHEDVI), enddiastolischer Volumen-Index des linken Herzens (LHEDVI), pulmonaler Blutvolumen-Index (PBVI), extravaskulärer Lungenwasser-Index (EVLWI), Plasmaverschwinderate von ICG (PDRig) und Blut-Clearance von ICG (CBig).

### ***c) Atemphysiologische Parameter***

Bei allen Patienten wurden Atemfrequenz (AF), Atemminutenvolumen (AMV) und positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) über das eingesetzte Beatmungsgerät (s.o.) gemessen; arterieller O<sub>2</sub>-Partialdruck (PaO<sub>2</sub>), arterieller CO<sub>2</sub>-Partialdruck (PaCO<sub>2</sub>) und pH-Wert wurden blutgasanalytisch (ABL 725<sup>®</sup>, Radiometer, Dänemark) bestimmt.

### ***d) Messung des Aortenblutflusses***

Nicht-invasive, transösophageale Messungen des Aortenblutflusses (ABF) als Maß für das Herzzeitvolumen erfolgten mit einer Ultraschalleinheit (Dynemo 3000<sup>®</sup>, Sometec, Frankreich) bei 12 Patienten in 20 sKMT-Sitzungen. Die wesentlichen Elemente dieses Systems waren a) eine mit Ultraschalltransducern ausgestattete Ösophagus-Sonde (Länge 61 cm, Durchmesser 7 mm), b) ein Ultraschallvelocimeter mit Doppler-Effekt und c) ein Echograph im M-Modus. Die Sonde wurde durch den Mund in den Ösophagus bis ca. zum dritten Interkostalraum eingeführt und durch Füllen eines Ballons am Ende der Sonde mit 8ml NaCl 0,9% im Ösophagus fixiert. Der aortale Blutfluss wurde anhand des Durchschnitts des Produkts aus momentanem Aortenquerschnitt und momentaner Blutgeschwindigkeit geschätzt, wobei der Aortenquerschnitt anhand des vom Echographen gelieferten Durchmessers bewertet wurde.

Da in dieser Untersuchung die Korrelation des ABF mit invasiv gemessenen Herzzeitvolumina ermittelt werden sollte, wurden unmittelbar nacheinander in randomisierter Reihenfolge das HZV mit dem PAK und/oder dem COLD-System sowie der ABF transösophageal gemessen. Da der Blutfluss in der deszendierenden Aorta ca. 70% des gesamten HZV entspricht, wurden 70% der invasiv gemessenen HZV-Werte mit den Werten des ABF verglichen. Für die Ultraschallmessung des ABF wurden Medianwerte über einen Zeitraum von fünf Minuten registriert.

### ***e) Messpunkte***

Alle Messungen von Hämodynamik und Gasaustausch mit PAK, COLD-System, Blutgasanalyse sowie Dopplersonografie erfolgten an vier definierten Temperaturpunkten: 1.) nach Narkoseeinleitung bei 37°C (I), 2.) in der Aufwärmphase bei 40°C (II), 3.) 30 Minuten nach Erreichen des Hochplateaus bei 41,8°C (III) und 4.) in der Abkühlphase kurz vor Extubation bei 39°C (IV). Die vierte Messung erfolgte kurz vor Extubation, um bewegungsbedingte Artefakte oder eine Beeinträchtigung der Patienten in der Aufwachphase zu vermeiden. Alle Messungen erfolgten bei einer FiO<sub>2</sub> von 1,0.

### **2.7.3. Metabolisches Monitoring**

O<sub>2</sub>-Verbrauch (VO<sub>2</sub>) und CO<sub>2</sub>-Produktion (VCO<sub>2</sub>) während GKH wurden bei 26 Patienten in 55 sKMT-Sitzungen mit einem metabolischen Monitoring-System gemessen, das an den Respirator gekoppelt war (Metabolic Monitor 7250<sup>®</sup>, Puritan Benett, Deutschland). Bei diesem Monitoring-System handelt es sich um ein indirektes Kalorimeter mit offenem Schlauchsystem. Dieses System berechnet den vom Patienten expirierten und misst den inspirierten Sauerstoff, das expirierte CO<sub>2</sub> sowie den expiratorischen Flow und leitet den inspiratorischen Flow aus der Haldane-Gleichung ab. Aus den erhobenen Werten wurde zudem der Respiratorische Quotient ( $RQ = VCO_2 / VO_2$ ) vom System berechnet. Die Messpunkte lagen ebenfalls bei 37°C, 40°C, 41,8°C und bei 39°C.

### **2.7.4. Verschiedene arterielle Blutdruckmessungen**

Bei 19 Patienten wurden in 48 sKMT-Sitzungen invasive Messungen des arteriellen Blutdruckes (ABP) an zwei verschiedenen Orten sowie invasive und nicht-invasive Messmethoden verglichen, um die Übereinstimmung der verschiedenen Verfahren zu untersuchen. Hierzu wurden systolische, diastolische und mittlere ABP an zwei Orten invasiv und zudem mit zwei nicht-invasiven Verfahren gemessen. Der ABP in der Arteria radialis wurde mit einem 8 cm langen 20G-Katheter (Leader Cath<sup>®</sup>, Vygon, Frankreich), der 1-2 cm proximal des Handgelenks eingelegt wurde, gemessen. Die femoral-arterielle Blutdruckmessung erfolgte mit einem 10 cm langen Oxymetrie-Katheter (Pulsioath PV2024<sup>®</sup>, Pulsion, Deutschland). Dieser wurde ca. 2 cm distal des Leistenbandes in die Arteria femoralis eingelegt. Beide Katheter waren mit identischen Druck-Transducern (RVK-Set, Abbott, Irland) über eine 170 cm lange, rigide, mit 0,9%er NaCl-Lösung gefüllte Druckmessleine verbunden (Combidyn<sup>®</sup>, Braun, Deutschland). Die Drucksignale wurden

kontinuierlich auf einem Monitor-System (Model 88s<sup>®</sup>, Hewlett Packard, Deutschland) angezeigt. Bei beiden Transducern wurde der Null-Abgleich zur Atmosphäre in Höhe des rechten Vorhofs in Rückenlage durchgeführt. Für die nicht-invasiven Blutdruckmessungen wurde neben einem oszillometrischen Verfahren (Model 88s<sup>®</sup>, Hewlett Packard, Deutschland) die sphygmomanometrische Methode eingesetzt. Beide nicht-invasiven Messungen wurden innerhalb von einer Minute am rechten Oberarm mit einer Standard-Manschette für Erwachsene (15 cm Breite) durchgeführt. Der mittlere ABP aus den sphygmomanometrischen Messungen wurde nach der Formel  $\text{Mitteldruck} = \text{diastolischer ABP} + [\text{systolischer} - \text{diastolischer ABP} / 3]$  errechnet. Während der Messungen erfolgten keine Volumengaben und die Katecholamindosierungen blieben unverändert. Alle vier Blutdruckmessungen erfolgten jeweils innerhalb einer Minute auf insgesamt vier verschiedenen Temperatur-Levels: bei 37°C (I), 40°C (II), 41,8°C (III) und bei 39°C (IV).

#### **2.7.5. Untersuchung der Leber und Nierenfunktion**

Laborchemische Parameter der Leberfunktion (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT], Gamma-Glutamyltransferase [ $\gamma$ GT], alkalische Phosphatase [AP], totales Bilirubin) und der Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin) wurden am Tag vor sKMT, 2 Stunden nach der Behandlung, an Tag 1 und an Tag 10 nach sKMT bei 24 Patienten vor und nach 59 sKMT-Sitzungen untersucht.

#### **2.7.6. Messung immunologischer Parameter**

Bei 10 Patienten wurden in 10 sKMT-Sitzungen bei 37°C (I), 40°C (II), 41,8°C (III) und wieder bei 37°C (IV) sowie 24 Stunden nach Beginn der sKMT, d.h. am nächsten Morgen (V) 10 ml Blut in EDTA-Röhrchen entnommen. Bei einer Gruppe von 6 demografisch vergleichbaren Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die lediglich Chemotherapie ohne sKMT erhielten, wurde in vergleichbaren Zeitabschnitten 2, 4, 6 und 24 Stunden nach einer initialen Abnahme ebenfalls 10 ml Blut in EDTA-Röhrchen entnommen.

Bei beiden Gruppen wurde zunächst ein Differential-Blutbild zur Bestimmung von neutrophilen Granulozyten (PMN), Lymphozyten und Monozyten analysiert (Cell-Dyn 1600<sup>®</sup>, Abbott Diagnostic Division, USA). Innerhalb von 60 min nach der Blutabnahme wurden dann durchflusszytometrisch (FACScan<sup>®</sup>, Becton Dickinson, USA) Leukozyten-Subpopulationen, d.h. T-Lymphozyten, T4-Helferzellen, T8-Suppressorzellen, natürliche Killerzellen (NK) und  $\gamma\delta$  T-Lymphozyten, sowie die Interleukin(IL)-2-Rezeptorexpression auf T-Lymphozyten und

die HLA-DR- und L-Selektin-Expression auf Monozyten gemessen. Vor der durchflusszytometrischen Messung erfolgte die Inkubation von 100µl Vollblut mit verschiedenen Antikörpern für 20 min auf Eis und eine Lysierung der Erythrozyten (Q-Prep Epics® System und Immunoprep Epics® Leukozyten Präparationssystem, Coulter, Deutschland). Folgende Antikörper wurden eingesetzt: CD3 FITC/CD4 PE, CD3 FITC/CD8 PE, CD3 FITC/CD16+56 PE, CD3 FITC/CD25 PE, CD3 FITC/TCRγδ PE, CD14 FITC/HLADR PE, CD14 FITC/CD62L PE (Simultest®, Becton Dickinson, USA).

Die Plasmaspiegel von Zytokinen wie IL-2, -4, -6, -8, und -12 sowie von Interferon-gamma (IFNγ) wurden mit kommerziell erhältlichen Enzym-Immunoassays (R&D Systems Europe, England) in Duplikaten gemessen. Diese Messungen erfolgten nach Kühlzentrifugierung (10 min, 4°C, 3000 Umdrehungen / min) und Einfrieren des Plasmas bei -80°C in Portionen von 250 µl für bis zu 30 Tage. Die Messungen des Procalcitonins (PCT) erfolgten mit einem immuno-luminometrischen Assay (Lumitest PCT®, Brahms, Deutschland).

### **2.7.7. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen**

Gerinnungsphysiologische Parameter wurden in 24 sKMT-Sitzungen bei 10 Patienten gemessen. Diese Parameter wurden auch bei 10 nur chemotherapeutisch behandelten Patienten während 22 Chemotherapiezyklen (MRF-Schema) gemessen. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Die sechs Messpunkte in den 24 sKMT-Sitzungen lagen unmittelbar vor sKMT (I), bei 40°C (II), 41,8°C (III) und 39°C (IV), 5 Stunden nach sKMT (V) und 24 Stunden nach Beginn der sKMT (VI). Bei den Patienten, die ausschließlich chemotherapeutisch behandelt wurden, erfolgten die Blutabnahmen unmittelbar vor der Therapie (I), 30 min. nach Infusionsbeginn (II) sowie 2 Stunden (III) und 24 Stunden (IV) nach Beginn der Chemotherapie. Somit entsprachen sich zeitlich die Messpunkte I – III sowie Messung VI (sKMT) bzw. IV (Chemotherapie) in beiden Gruppen.

Es wurden jeweils 5 ml Blut in Zitrat-Röhrchen entnommen und folgende Parameter bestimmt: Thromboplastinzeit (TPZ, Quick), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Antithrombin III (AT III), Fibrinogen (FBG), Faktor IX, X, und XII, Fibrin-Monomere, D-Dimere, Protein C und S, von Willebrand-Antigen (vWAG), Akzelerin-Inaktivierung (AKZ), aktivierte Protein C (APC), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1), Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAP), Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) und Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA).

### **2.7.8. Hämoglobine, Elektrolyte, KOD, Glukose und Laktat**

Bei 26 Patienten wurden in 58 sKMT-Sitzungen bei 37°C (I), 40°C (II), 41,8°C (III) und 39°C (IV) während der Behandlung Hämoglobin (Hb), Dyshämoglobine (Met-Hämoglobin [Met-Hb], Kohlenmonoxyd-Hämoglobin [CO-Hb]) sowie die Serumspiegel von Natrium, Kalium, Kalzium, Laktat und Glukose mit einem Blutgasanalysegerät (ABL 725<sup>®</sup>, Radiometer, Dänemark) und nach Zentrifugierung der kolloidosmotische Druck (KOD, Onkometer 921<sup>®</sup>, BMT, Deutschland) aus heparinisiertem arteriellem Blut bestimmt.

### **2.7.9. Messung von antidiuretischem Hormon und Urinalysen**

Bei 3 Patienten wurden während und nach 6 sKMT-Behandlungen das antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin) im Plasma sowie verschiedene Parameter im Urin gemessen. Die Messzeitpunkte lagen: am Beginn der sKMT bei 37°C (I), in der Plateauphase bei 41,8°C (II), 4 Stunden nach Beendigung der sKMT (III) und am nächsten Morgen gegen 8:00, d.h. ca. 24 Stunden nach Beginn der sKMT (IV). Die Blutspiegel des immunoreaktiven Arginin-Vasopressins (antidiuretisches Hormon, ADH) wurden mit einem Doppel-Antikörper(AK)-Radioimmunoassay (Bühlmann Laboratories, Schweiz), einer Modifikation der Methode von Glick und Kagan [110], gemessen. Äthanolextrahierte Plasmaproben (5 ml kühlzentrifugiertes EDTA-Blut) und Standards wurden zunächst für 24 Stunden mit einem Anti-Vasopressin-AK inkubiert. <sup>125</sup>I-Vasopressin konkurrierte dann in diesem Assay mit dem in Plasmaproben und Standards befindlichen Vasopressin um dieselben AK-Bindungsstellen. Nach einer weiteren 24-stündigen Inkubation bei 2-8°C wurde ein zweiter Antikörper dazugegeben, die antikörpergebundene Fraktion präzipitiert und im „Gamma-Counter“ gemessen. Zusätzlich wurden zu den gleichen Messzeitpunkten im Urin die Konzentrationen von Natrium und Kalium (indirekte ionenselektive Elektroden), Glukose (enzymatisch mit Hexokinase), Harnstoff (UV-GIDH-Methode) und Kreatinin (Jaffé-Methode) sowie die Urin-Osmolarität (Osmometer<sup>®</sup>, Roeblink, Deutschland) gemessen.

### **2.7.10. Erfassung von toxischen Reaktionen**

Über einen Zeitraum von 24 Stunden, beginnend auf der Wachstation unmittelbar nach sKMT, wurden bei 22 Patienten nach 56 sKMT-Sitzungen Störungen verschiedener Organsysteme, entsprechend der WHO-Toxizitätsskala, erfasst. Dabei wurden, unterteilt in die Schweregrade I-IV, die folgenden toxischen Reaktionen registriert: Hautschäden, Erbrechen, Mukositis, Diarrhoe, Obstipation, Fieber, Leukopenie, Thrombopenie, Anämie,

Schmerzen, Paraesthesien, Lähmungen, Infektionen mit Herpes simplex, Dyspnoe und kardiale Dysfunktionen.

Bei einer Gruppe von 31 hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht vergleichbaren Patienten, die ohne sKMT insgesamt 96 Zyklen Chemotherapie (MRF-Schema) erhielten, wurde zum Vergleich ebenfalls das Auftreten der o.g. toxischen Reaktionen über einen Zeitraum von 24 Stunden nach erfolgter Chemotherapie registriert.

### **2.7.11 Überwachung und Messungen in der postanästhesiologischen Phase**

Im Anschluß an die sKMT wurden die Patienten nach Extubation bei stabiler respiratorischer und hämodynamischer Situation auf eine onkologische „intermediate care“-Station verlegt, auf der sie mindestens 12 Stunden überwacht wurden. Dort erfolgten neben der klinischen Überwachung (Vigilanz, EKG, oszillometrische Blutdruckmessung, SpO<sub>2</sub>) ein Röntgenbild des Thorax, die weitere Volumentherapie und laborchemische Kontrollen (sofort nach Aufnahme sowie nach ca. 12 Stunden).

Zur Erfassung längerfristiger Vigilanzveränderungen wurde vom ersten Tag nach sKMT bis zum Tag der Krankenhausentlassung bei allen Patienten täglich die Glasgow Coma Scale (GCS) erhoben. Zudem wurde das Auftreten von hypotensiven Phasen (systolischer ABP < 90 mmHg und/oder Infusion von Katecholaminen) zunächst 2 Stunden nach sKMT und dann einmal täglich bis zum Entlassungstag registriert. Schließlich wurde bei 20 Patienten nach 47 sKMT der tiefste Wert der über 12 Stunden nach sKMT kontinuierlich gemessenen SpO<sub>2</sub> erfasst.

### **2.8. Statistische Verfahren**

Die Messwerte von PAK, COLD-System, atemphysiologischen Parametern, Plasmaanalysen und metabolischem Monitoring bei 40, 41,8 und 39°C wurden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test für verbundene Stichproben mit den initialen Werten bei 37°C verglichen. Dieser Test wurde auch für den Vergleich von Leber- und Nierenfunktionsparametern vor und nach sKMT sowie für den Vergleich der Werte an Messpunkt II, III und IV bzw. V mit dem initialen Wert bei Urinanalysen und immunologischen Untersuchungen eingesetzt. Die Ergebnisse wurden für wiederholte Messungen korrigiert. Die Differenzen zwischen den vier Methoden der ABP-Messung auf jedem Temperatur-Level wurden mit dem Friedman-Test untersucht. Die Post-hoc-Analyse erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test. Für den Vergleich des Aortenblutflusses mit den invasiven Methoden zur Messung des HZV wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test durchgeführt sowie der Korrelationskoeffizient nach

Spearman berechnet. Der Vergleich von gerinnungsphysiologischen Parametern zwischen Patienten mit sKMT und denen mit alleiniger Chemotherapie erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test, Untersuchungen bei beiden Patientengruppen auf signifikante Veränderungen der Parameter über den gesamten Untersuchungszeitraum mit dem Friedman-Test. Die Häufigkeit von toxischen Reaktionen bei Patienten mit und ohne sKMT wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Computerprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences®, SPSS Inc., USA). Signifikanz war definiert als  $p < 0,05$ .

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1. Anästhesiologische Maßnahmen**

Alle sKMT-Behandlungen wurden in Intubationsnarkosen durchgeführt. Die Dosierung der intravenösen Anaesthetika wurde dem jeweils aktuellen Bedarf angepasst; so lagen die Dosierungen von Propofol bei 2,2 bis 8,5 mg/kg/h (MW  $5,8 \pm 1,2$  mg/kg/h), und die von Remifentanyl bei 0,02 bis 0,24  $\mu\text{g/kg/min}$  (MW  $0,09 \pm 0,003$   $\mu\text{g/kg/min}$ ). Um einen MABP von  $\geq 60$  mmHg und eine Diurese von 1-2 ml/kg/h aufrechtzuerhalten, erhielten die Patienten 1.800 - 12.500 ml (MW  $4.783 \pm 342$  ml) kristalloide Lösungen sowie 700 - 4.500 ml (MW  $2.346 \pm 342$  ml) kolloidale Lösungen. Bei 42 der insgesamt 63 sKMT-Zyklen wurden maximal drei Erythrozytenkonzentrate pro Behandlung transfundiert (MW  $2,14 \pm 0,06$  EK) um einen Hämoglobin-Wert über 9 g/dl zu erreichen. Die Diurese während der Behandlung lag bei 1.140 - 5.800 ml (MW  $2.968 \pm 218$  ml). Bei 48 der 63 Behandlungen ließ sich ein ausreichender Mitteldruck während der Plateauphase nur durch die kontinuierliche Infusion von Noradrenalin (max. 0,5  $\mu\text{g/kg/min}$ , MW  $0,16$   $\mu\text{g/kg/min}$ ) erzielen.

#### **3.2. Chemotherapie**

Bei 14 Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde in 34 sKMT-Behandlungen die zytostatische Therapie mit Mitomycin C, Rescuvolin und 5-Fluorouracil durchgeführt. 6 Patienten mit Keimzelltumoren wurden in 16 sKMT mit Ifosfamid (I), Carboplatin (C) und Etoposid (E) behandelt. Der Patient mit Non-Hodgkin-Lymphom wurde einmal mit Melphalan plus I+C+E, eine von beiden Patientinnen mit Ovarial-Karzinom dreimal mit I+C+E, die andere dreimal nur mit I+C behandelt. Auch die Patientin mit Cervix-Karzinom und der Patient mit Weichteilsarkom wurden zweimal bzw. einmal mit I+C+E behandelt. Der Patient mit Speicheldrüsen-Karzinom wurde in drei sKMT mit C+E behandelt.

#### **3.3. Thermometrische Daten**

Die Werte der aus den Temperatur-Zeit-Kurven von Rektum, Hautoberfläche und Pulmonalarterie abgeleiteten repräsentativen Parameter sind in Tabelle 4 dargestellt. Die pyrometrisch gemessenen Temperaturen (IR-Temperaturen) lagen systematisch  $0,5-1^{\circ}\text{C}$  höher als die mit Thermo-Sensoren gemessenen korrespondierenden Temperaturen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den ventral und dorsal gemessenen Maximaltemperaturen bzw. thermischen Dosen.

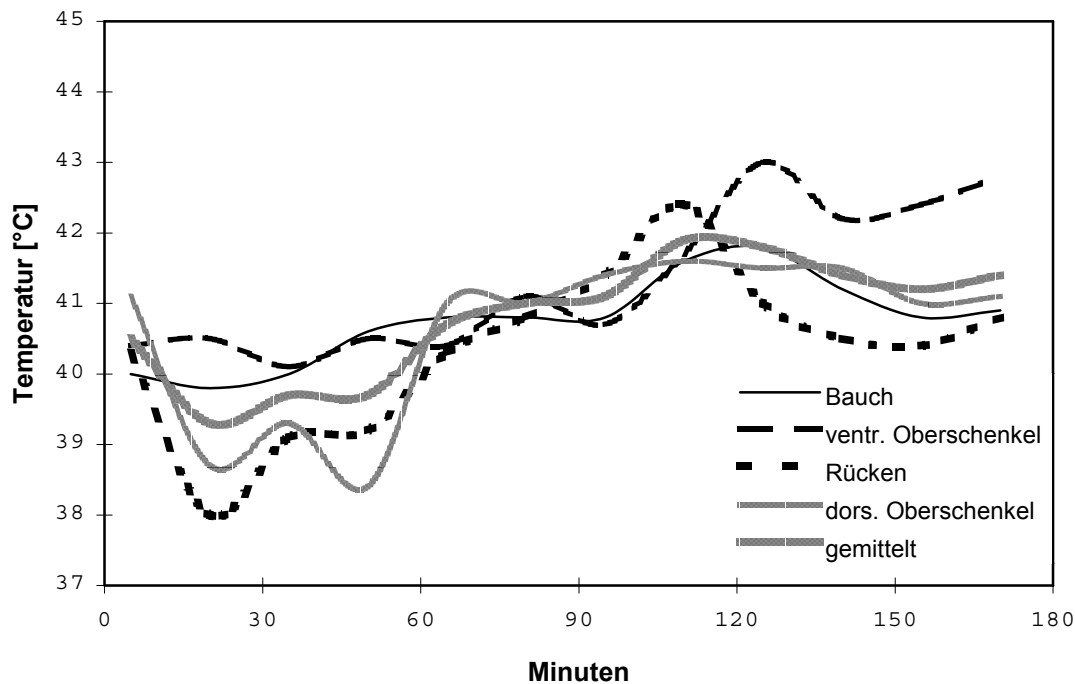
**Tabelle 4:** Relevante thermische Parameter während GKH/sKMT; abgeleitet von Temperaturmessungen mit Thermistoren und Pyrometer (IR).

Parameter	Abkürzung	MW ± Stand.-abw.	Range
Max. Hauttemperatur am unteren Abdomen	$T_{\max}$ (abd) [°C]	$42,3 \pm 0,5$	41,0 - 43,3
Ventrale max. IR-Temperatur	$(TIR)_{\max}$ (ventral) [°C]	$43,3 \pm 0,5$	42,4 – 44,1
Ventrale thermische Dosis in Äquivalentminuten	Equ-min 42°C (abd) [min]	$128 \pm 70$	22 – 297
Max. Hauttemperatur lumbal	$T_{\max}$ (dorsal) [°C]	$42,5 \pm 0,5$	41,6 – 43,7
Dorsale max. IR-Temperatur	$(TIR)_{\max}$ (dorsal) [°C]	$43,0 \pm 0,5$	42,0 – 44,0
Dorsale thermische Dosis in Äquivalentminuten	Equ-min 42°C (dorsal) [min]	$130 \pm 65$	42 – 238
Erwärmungszeit	$\Delta t$ (rect., 37,5-41,8°C) [min]	$155 \pm 31$	105 – 250
Potentielle Erwärmungszeit	$\Delta t_{\text{pot}}$ (a.pulm., 37,5-41,8°C) [min]	$96 \pm 15$	60 - 115

Die Aufwärmzeit bis zum Erreichen der Plateauphase (von 37,5°C bis 41,8°C) betrug in der Regel 2-3 Stunden und lag minimal zwischen 1,5 und 2 Stunden. Die potentielle Aufwärmzeit, unter Maßgabe der pulmonalarteriell gemessenen Temperaturen, lag dagegen bei etwa 100 Minuten. Im Hinblick auf die Dynamik der Erwärmungsperiode konnten für die rektale und die pulmonalarterielle Temperatur zwei unterschiedliche Erwärmungsmuster gefunden werden: Bei einem geringen Energieeintrag reduzierte sich im Verlauf der Erwärmung der Temperaturgradient, und die pulmonalarterielle Temperatur näherte sich der rektalen an. Diesem Phänomen lag ein ungünstiges Verhältnis von Energieeintrag und Energieverlust zugrunde, d.h. entweder zu geringe Energielevel oder eine intensive Thermoregulation. Lag dagegen eine günstigere Energiebilanz vor, wurde ein steiler Temperaturgradient in der Pulmonalarterie bis zur Plateauphase aufrechterhalten, und die in der Pulmonalarterie gemessenen Temperaturen glichen sich erst ab dem Plateau den rektalen Temperaturen an. Die Extrapolierung der initialen Temperatur-Zeit-Kurve ergab durch den verzögerten Beginn der Thermoregulation eine reduzierte potentielle Erwärmungszeit  $\Delta t_{\text{pot}}$ . Es zeigte sich zudem ein inverses Verhältnis von rektal gemessener Aufwärmzeit  $\Delta t$  und initialem Energieeintrag, d.h. höhere Energielevel verkürzten die Aufwärmzeit.

Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen, mit dem Pyrometer gemessenen Infrarot-Temperaturen der Haut. Typischerweise kommt es nach einer initial hohen Temperatur zu einem Temperaturabfall aufgrund der reaktiven Evaporation. Anschließend findet im Verlauf der zunehmenden systemischen Erwärmung ein erneuter Temperaturanstieg der Haut bis häufig über 43°C vor oder bei Erreichen der Plateauphase

statt. Erst die dann einsetzende Leistungsreduktion im „steady state“ leitet den Trend zu einem Abfall der IR-Temperaturen ein.



**Abbildung 2:** Temperatur-Zeit-Kurven der radiativ gemessenen Hauttemperaturen (räumlich gemittelt und Regionen zugeordnet) während sKMT.

### 3.4. Veränderungen von Hämodynamik und Gasaustausch

#### 3.4.1. Messungen mit dem Pulmonalarterienkatheter

Die mit dem PAK gemessenen oder berechneten Werte von Hämodynamik, Lungenfunktion und O<sub>2</sub>-Transport zeigt die Tabelle 5 als Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes. Präsentiert werden die Werte der Messungen nach Narkoseeinleitung bei 37°C, im Temperaturplateau bei 41,8°C sowie kurz vor Extubation bei 39°C. Verglichen mit den initialen Werten bei 37°C zeigten sich signifikante Steigerungen von HF, SV, CI, ZVD, PCWP, REF, RVSWI, MPAP, Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> und P<sub>(A-a)O<sub>2</sub></sub> bei 41,8°C. Ferner konnte eine signifikante Reduktion von TPR, LVSWI und PVR bei 41,8°C gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden. Dagegen wurden keine signifikanten Veränderungen von EDV, ESV, avDO<sub>2</sub> und SvO<sub>2</sub> gefunden. Einige von diesen Parametern waren während der letzten Messung in der Abkühlphase bei 39°C zwar noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert verändert, sie zeigten jedoch alle eine deutliche Tendenz in Richtung der initialen Werte.

**Tabelle 5:** Mit dem Pulmonalarterienkatheter während sKMT gemessene Werte bei 37°C, 41,8°C und 39°C. (Abkürzungen siehe Text S. 21)

Parameter	Ausgangswert (37°C)	Plateau (41,8 °C)	p (37°C vs. 41,8°C)	Abkühlphase (39°C)	p (37°C vs. 39°C)
HF [l x min <sup>-1</sup> ]	82,5 ± 1,8	118,3 ± 1,5	<0.001	101,1 ± 1,7	<0.001
SV [ml]	128,3 ± 5,6	134,5 ± 5,6	0.032	119,6 ± 4,8	0.055
CI [l x min <sup>-1</sup> x m <sup>-2</sup> ]	5,2 ± 0,2	7,9 ± 0,2	<0.001	6,1 ± 0,2	<0.001
ZVD [mmHg]	8,8 ± 0,4	10,6 ± 0,5	<0.001	8,7 ± 0,5	0.503
PCWP [mmHg]	9,6 ± 0,5	11,7 ± 0,4	0.001	10,4 ± 0,5	0.090
TPR [dyn x sec x cm <sup>-5</sup> ]	440,2 ± 17,4	223,2 ± 9,6	<0.001	355,3 ± 16,2	<0.001
REF [%]	44,5 ± 1,0	46,9 ± 0,7	0.028	44,8 ± 0,7	0.641
EDV [ml]	284,4 ± 11,8	295,7 ± 12,1	0.440	274,3 ± 11,3	0.139
ESV [ml]	159,6 ± 7,8	158,0 ± 7,5	0.443	152,6 ± 7,1	0.210
LVS <sub>WI</sub> [g x m x m <sup>-2</sup> ]	47,3 ± 2,4	37,1 ± 1,6	<0.001	40,0 ± 1,2	0.003
RVS <sub>WI</sub> [g x m x m <sup>-2</sup> ]	9,6 ± 0,8	12,9 ± 0,5	<0.001	10,3 ± 0,5	0.544
MPAP [mmHg]	19,8 ± 0,7	23,7 ± 0,6	<0.001	20,7 ± 0,7	0.191
PVR [dyn x sec x cm <sup>-5</sup> ]	83,5 ± 5,4	62,9 ± 3,7	<0.001	69,8 ± 4,8	0.004
Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub> [%]	28,0 ± 2,8	33,9 ± 2,9	<0.001	24,8 ± 2,1	0.237
DO <sub>2</sub> [ml x min <sup>-1</sup> x m <sup>-2</sup> ]	652,7 ± 32,4	1019,7 ± 29,1	<0.001	805,3 ± 30,4	<0.001
VO <sub>2</sub> [ml x min <sup>-1</sup> x m <sup>-2</sup> ]	127,2 ± 15,5	151,3 ± 3,8	<0.001	123,3 ± 3,2	0.003
P <sub>(A-a)O<sub>2</sub></sub> [mmHg]	239,1 ± 14,1	292,1 ± 14,6	<0.001	250,2 ± 12,9	0.431
AvDO <sub>2</sub> [ml / dl]	5,7 ± 0,7	4,9 ± 0,8	0.064	6,8 ± 0,9	0.103
SvO <sub>2</sub> [%]	88,1 ± 0,6	89,6 ± 0,5	0,07	89,8 ± 0,6	0.052

### 3.4.2. Messungen mit dem COLD-System

Die mit der Doppelindikator-Dilutionstechnik gewonnenen Daten zeigt die Tabelle 6. Auch hier werden die Daten bei 37°C, 41,8°C und 39°C als Mittelwerte ± Standardfehlern des Mittelwertes dargestellt. Der Vergleich der Werte bei 41,8°C mit den initialen Werten bei 37°C zeigte einen signifikanten Anstieg von HZV, GEDVI, ITBVI, TBVI, RVEDVI, RHEDVI und PBVI sowie einen signifikanten Abfall des MABP. Für LHEDVI, EVLWI, PDRig und CBIg konnten keine signifikanten Änderungen gemessen werden. Auch hier waren die meisten Werte zum Ende der sKMT tendenziell in Richtung der Initialwerte rückläufig, lediglich der EVLWI stieg während der Abkühlphase weiter leicht an und die PDRig fiel über den gesamten Untersuchungszeitraum leicht ab.

**Tabelle 6:** Mit dem COLD-System während sKMT gemessene Werte bei 37°C, 41,8°C und 39°C.

(Abkürzungen siehe Text S. 22)

Parameter	Ausgangswert (37°C)	Plateau (41,8 °C)	p (37°C vs. 41,8°C)	Abkühlphase (39°C)	p (37°C vs. 39°C)
MAP [mmHg]	64,3 ± 2,4	55,4 ± 1,2	<0.001	62,5 ± 1,3	0,664
HZV [l x min <sup>-1</sup> ]	10,2 ± 0,9	14,4 ± 0,6	<0.001	11,3 ± 0,4	0,046
GEDVI [ml / m <sup>2</sup> ]	796,8 ± 18,8	856,2 ± 17,8	<0.001	751,8 ± 19,3	0,032
ITBVI [ml / m <sup>2</sup> ]	1071,6 ± 33,5	1123,6 ± 27,3	0,011	992,3 ± 21,4	0,008
TBVI [ml / m <sup>2</sup> ]	2908,8 ± 128,7	3497,2 ± 234,9	0,003	2948,7 ± 114,4	0,425
RVEDVI [ml / m <sup>2</sup> ]	97,2 ± 4,6	128,4 ± 14,2	0,012	102,2 ± 5,6	0,162
RHEDVI [ml / m <sup>2</sup> ]	318,9 ± 14,2	409,2 ± 23,7	<0.001	346,2 ± 17,8	0,072
LHEDVI [ml / m <sup>2</sup> ]	478,1 ± 24,2	459,6 ± 22,7	0,288	447,2 ± 17,6	0,078
PBVI [ml / m <sup>2</sup> ]	248,4 ± 6,9	271,3 ± 9,6	0,006	228,8 ± 7,1	0,004
EVLWI [ml / kg]	4,6 ± 0,6	5,7 ± 0,3	0,096	6,7 ± 0,8	<0.001
PDRig [% / min]	23,6 ± 1,6	23,1 ± 1,4	0,493	22,3 ± 1,2	0,163
CBig [ml x min <sup>-1</sup> x m <sup>-2</sup> ]	708,2 ± 48,4	756,4 ± 48,2	0,298	648,3 ± 39,8	0,541

### 3.4.3. Atemphysiologische Messungen

Die Ergebnisse der atemphysiologischen Messungen zeigt die Tabelle 7. AF und AMV zeigten einen signifikanten Anstieg von 37°C auf 41,8°C. Bei 39°C waren die Werte zwar rückläufig aber noch signifikant erhöht. PaO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub> zeigten dagegen trotz angestrebter hyperoxämischer Normoventilation einen signifikanten Abfall zwischen 37°C und 41,8°C. Der pH-Wert blieb innerhalb physiologischer Grenzen.

**Tabelle 7:** Atemphysiologische Parameter während sKMT, gemessen bei 37°C, 41,8°C und 39°C.

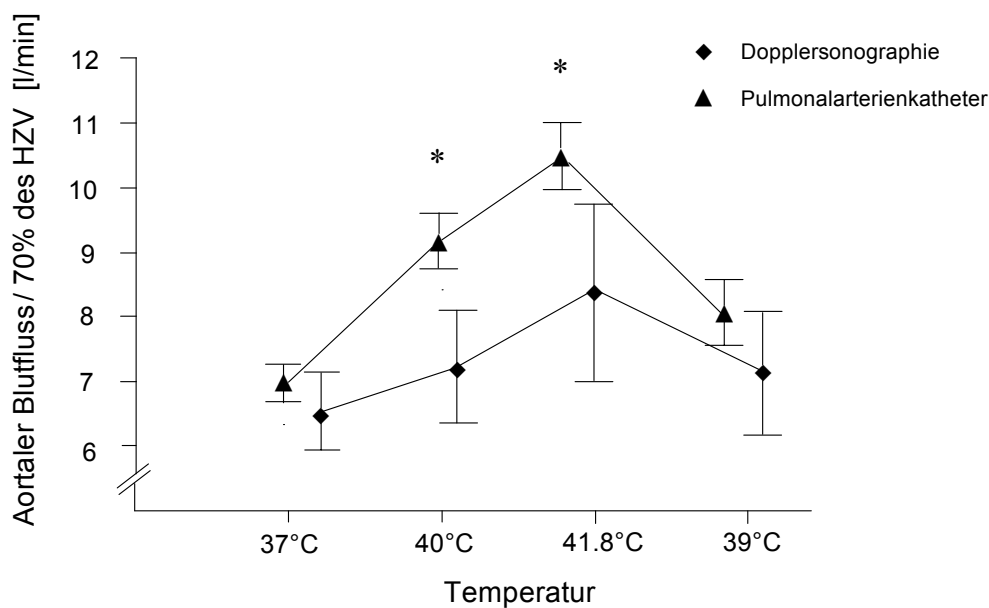
(Abkürzungen siehe Text S. 22)

Parameter	Ausgangswert (37°C)	Plateau (41,8 °C)	p (37°C vs. 41,8°C)	Abkühlphase (39°C)	p (37°C vs. 39°C)
AF [l x min <sup>-1</sup> ]	10,7 ± 0,2	14,9 ± 0,2	<0.001	12,8 ± 0,3	<0.001
AMV [l x min <sup>-1</sup> ]	7,0 ± 0,3	11,7 ± 0,4	<0.001	9,2 ± 0,5	<0.001
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	416,2 ± 12,8	383,2 ± 14,2	<0.001	414,3 ± 14,9	0,833
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	40,6 ± 0,8	35,4 ± 0,6	<0.001	38,4 ± 0,7	0,021
pH-Wert	7,38 ± 0,03	7,42 ± 0,02	0,014	7,39 ± 0,02	0,877

### 3.4.4. Messung von Aortenblutfluss und Herzzeitvolumen

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit beiden invasiven Techniken (PAK und COLD-System) gemessenen Werten des HZV; der Korrelationskoeffizient ( $r^2$ ) beider Verfahren lag bei 0,74. Im Gegensatz dazu lagen die Werte

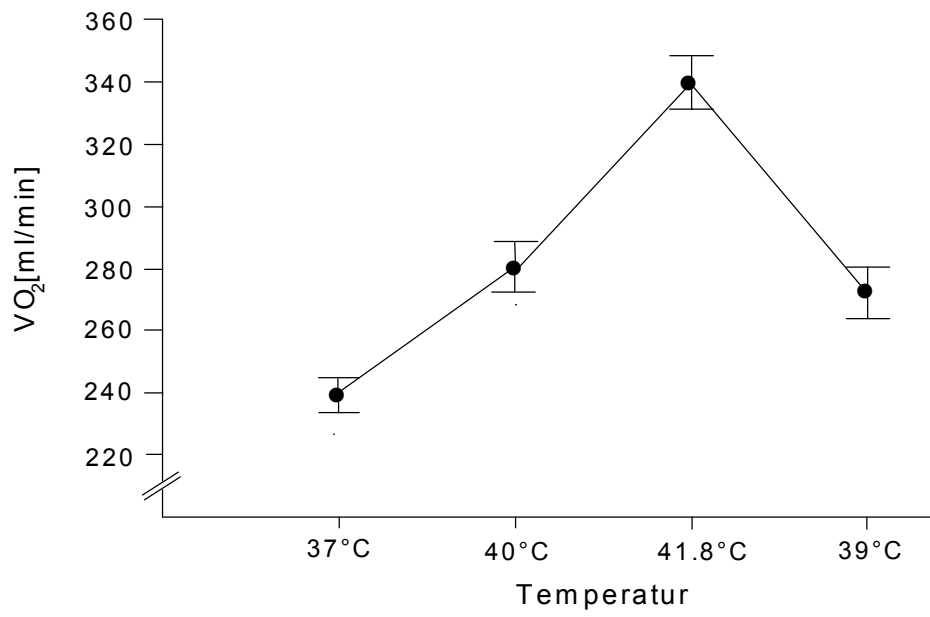
der transösophagealen Messung des Aortenblutflusses bei 40°C ( $p=0,042$ ) und 41,8°C ( $p=0,013$ ) signifikant unter dem 70%-Anteil des pulmonalarteriell gemessenen HZV (s. Abb. 3), obwohl ebenfalls ansteigende ABF-Werte bei steigenden Temperaturen gemessen werden konnten. Es errechneten sich für die Korrelation der dopplersonografischen Messung des ABF mit den beiden invasiven HZV-Messverfahren (PAK und COLD-System) Korrelationskoeffizienten ( $r^2$ ) von 0,20 bzw. 0,23.



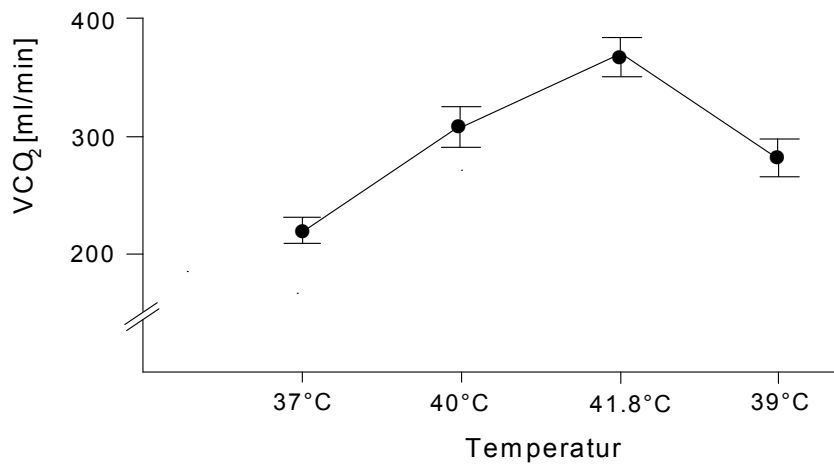
**Abbildung 3:** Dopplersonografisch gemessener aortaler Blutfluss und 70% des mit dem PAK gemessenen HZV während sKMT. \* markiert signifikante Unterschiede.

### 3.5. Metabolische Analysen

Die Ergebnisse der indirekten kalorimetrischen Messungen von  $VO_2$  und  $VCO_2$  zeigen die Abbildungen 4 und 5.  $VO_2$  und  $VCO_2$  erhöhten sich mit steigender Körpertemperatur deutlich, so dass die Werte bei 40°C, 41,8°C und bei 39°C für beide Parameter jeweils signifikant ( $p<0,001$ ) über dem Ausgangswert bei 37°C lagen. Die Werte des Respiratorischen Quotienten zeigten signifikante Steigerungen bei 40°C und 41,8°C gegenüber dem Ausgangswert.



**Abbildung 4:** Gemessene O<sub>2</sub>-Aufnahme (VO<sub>2</sub>) bei unterschiedlichen Temperaturen während sKMT.



**Abbildung 5:** Gemessene CO<sub>2</sub>-Produktion (VCO<sub>2</sub>) bei unterschiedlichen Temperaturen während sKMT.

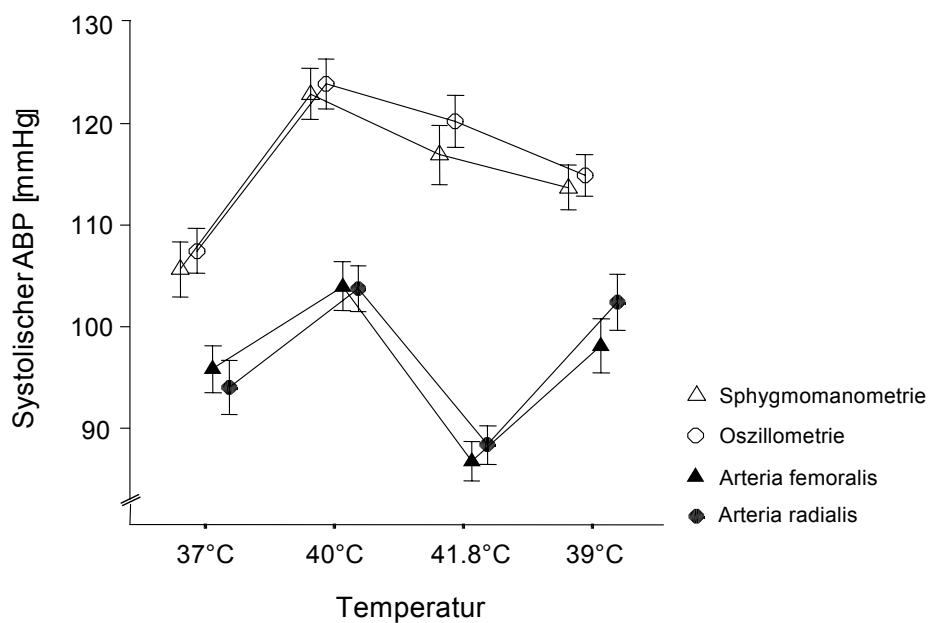
### 3.6. Vergleich arterieller Blutdruckmessungen

Den Gesamtverlauf des systolischen, diastolischen und mittleren ABP während sKMT gemessen in den Aa. radialis und femoralis sowie oszillometrisch und sphygmomanometrisch zeigen die Abbildungen 6, 7 und 8. Die Friedman-Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den vier Methoden der ABP-Messung auf allen Temperaturleveln für systolische, diastolische und mittlere ABP-Werte (jeweils  $p < 0,0001$ ). Die Post-hoc-Analyse ergab folgendes:

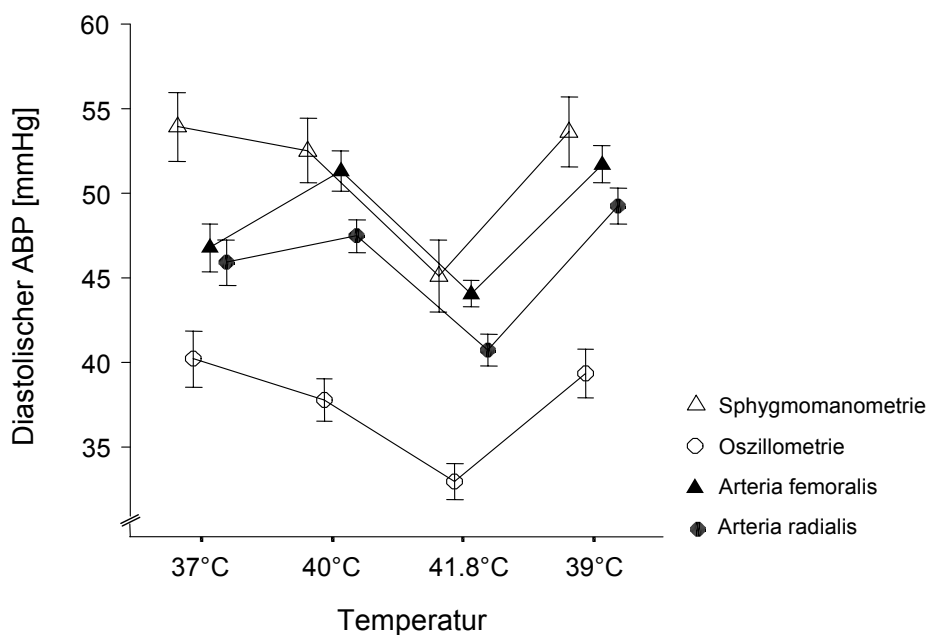
Für den *systolischen* Blutdruck zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen invasiven und nicht-invasiven Verfahren an allen vier Messpunkten mit jeweils höheren Werten der nicht-invasiven Techniken (s. Abb. 6).

Die *diastolischen* Blutdruckwerte lagen an allen Messpunkten sphygmomanometrisch gemessen höher und oszillometrisch gemessen niedriger als in den beiden invasiven Messungen. Die in der A. femoralis gemessenen Werte lagen leicht höher als die in der A. radialis gemessenen (s. Abb. 7).

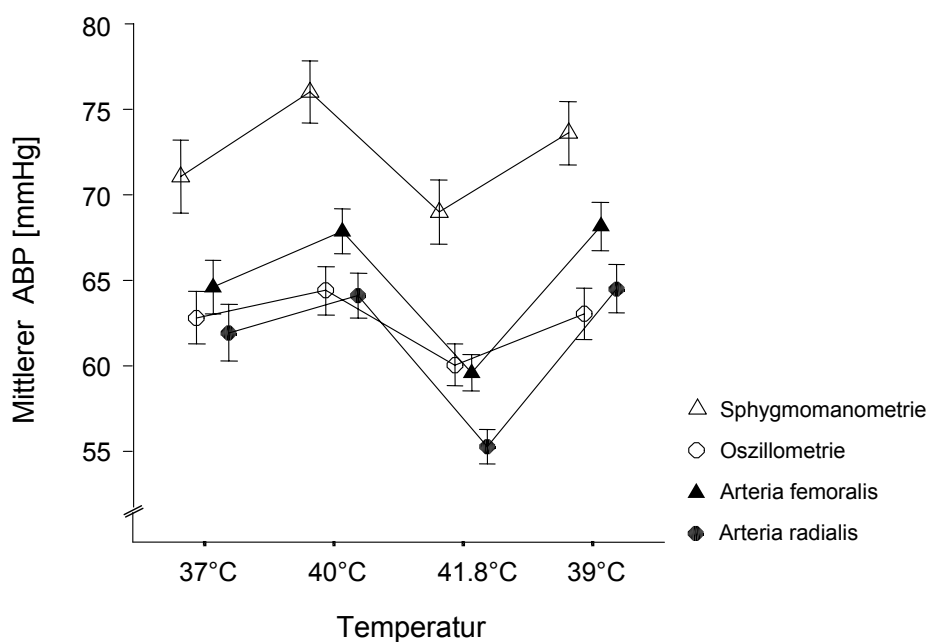
Die Analyse der *mittleren* ABP-Werte schließlich ergab verschiedene signifikante Unterschiede zwischen den Verfahren auf allen vier Temperaturleveln (s. Abb. 8). Die femoralarteriell gemessenen Werte lagen immer leicht über den in der A. radialis gemessenen. Obwohl die Unterschiede klein waren, erreichten sie statistische Signifikanz. MABP-Messungen in der A. radialis ergaben bis auf die Messung bei  $41,8^{\circ}\text{C}$  sehr ähnliche Werte wie bei der Oszillometrie. Auffallend war, dass die aus systolischen und diastolischen sphygmomanometrischen Werten errechneten MABP-Werte deutlich über denen der drei anderen Verfahren lagen. Die radial- und femoralarteriell sowie oszillometrisch gemessenen MABP-Werte differierten lediglich um ca. 5 mmHg.



**Abbildung 6:** Verlauf des systolischen arteriellen Blutdruckes (ABP) während sKMT, gemessen mit vier verschiedenen Methoden. Daten werden gezeigt als Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes.



**Abbildung 7:** Verlauf des diastolischen arteriellen Blutdruckes (ABP) während sKMT, gemessen mit vier verschiedenen Methoden. Daten werden gezeigt als Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes.



**Abbildung 8:** Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (ABP) während sKMT, gemessen mit vier verschiedenen Methoden. Daten werden gezeigt als Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes.

### 3.7. Leber- und Nierenfunktion

Die Untersuchung von Nierenfunktionsparametern über den gesamten Untersuchungszeitraum vom Tag vor bis Tag 10 nach sKMT ergab trotz einzelner statistisch signifikanter Unterschiede keine klinisch relevanten Veränderungen der Nierenfunktion nach sKMT. Die Plasmaspiegel von Harnstoff und Kreatinin blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes innerhalb physiologischer Grenzen (s. Tabelle 8). Auch die untersuchten Leberfunktionsparameter veränderten sich nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Die Plasmaspiegel von AST, ALT,  $\gamma$ GT und AP zeigten zwar einen leichten Abfall zwei Stunden nach sKMT von initial leicht erhöhten Werten, am ersten Tag nach sKMT lagen die Werte der meisten Parameter jedoch wieder im Bereich wie vor der Therapie. Die Plasmaspiegel von Bilirubin zeigten dagegen einen leichten aber statistisch signifikanten Anstieg am ersten Tag nach sKMT (s. Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Leber- und Nierenfunktionsparameter vor und nach sKMT, gezeigt als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (Abkürzungen siehe Text S. 25).

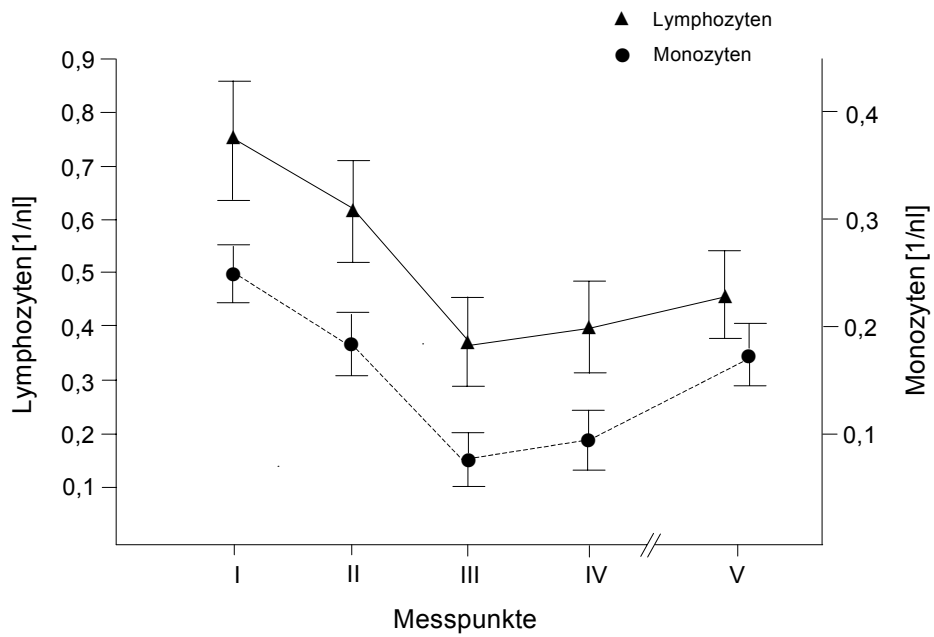
Parameter	Tag vor sKMT	2 h nach sKMT	Tag 1 nach sKMT	Tag 10 nach sKMT
Harnstoff [mg/dl]	32,4 $\pm$ 1,9	25,2 $\pm$ 1,3 *	27,4 $\pm$ 1,6 *	33,1 $\pm$ 1,8
Kreatinin [mg/dl]	0,91 $\pm$ 0,05	1,14 $\pm$ 0,04 *	0,93 $\pm$ 0,04	0,95 $\pm$ 0,06
AST [U/l]	27,2 $\pm$ 8,8	25,3 $\pm$ 3,8 *	28,2 $\pm$ 3,5	13,6 $\pm$ 0,6 *
ALT [U/l]	51,9 $\pm$ 23,1	34,4 $\pm$ 17,1	35,9 $\pm$ 8,6 *	19,3 $\pm$ 5,2
$\gamma$ GT [U/l]	65,6 $\pm$ 12,3	29,4 $\pm$ 18,1	63,9 $\pm$ 12,2	53,8 $\pm$ 18,2
AP [U/l]	203,5 $\pm$ 18,9	101,2 $\pm$ 31,2	126,8 $\pm$ 17,3 *	141,4 $\pm$ 17,2
Bilirubin [mg/dl]	0,62 $\pm$ 0,08	0,71 $\pm$ 0,17	1,09 $\pm$ 0,06 *	0,79 $\pm$ 0,06

### 3.8. Verläufe immunologischer Parameter

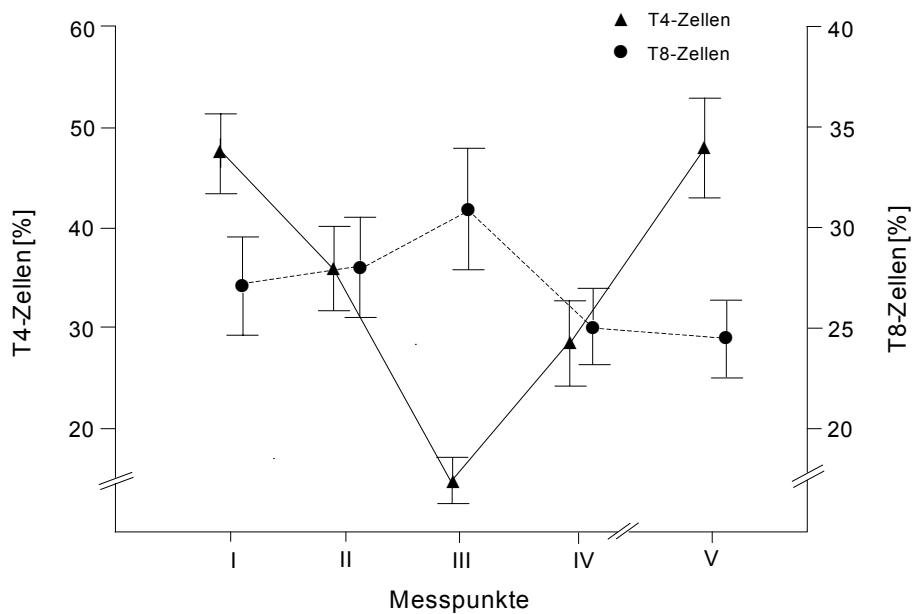
Die Differentialblutbilder während und nach sKMT zeigten gegenüber dem Ausgangswert eine signifikante Abnahme von Monozyten und Lymphozyten bei 41,8°C sowie eine signifikante Zunahme der neutrophilen Granulozyten am Ende der Behandlung (s. Tab. 9, Abb. 9). Bei den durchflusszytometrischen Analysen zeigte sich im Vergleich zu den Initialwerten bei 37°C eine signifikante Abnahme von T-Lymphozyten und T4-Zellen, des T4/T8-Quotienten und der IL2-Rezeptor-Expression auf T-Lymphozyten (s. Tab. 9, Abb. 10). Dagegen waren die NK-Zellen und die  $\gamma\delta$  T-Lymphozyten bei 41,8°C signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht (s. Abb. 11). T8-Zellen, L-Selektin- und HLA-DR-Expression auf Monozyten und die Plasmaspiegel von IFN $\gamma$  zeigten während sKMT keine signifikanten Veränderungen (s. Tab. 9, Abb. 10, Abb. 12).

Die mit Enzym-Immuno-Assays gemessenen Plasmakonzentrationen von Procalcitonin, IL-6 und IL-8 lagen zum Ende der sKMT und teilweise darüber hinaus signifikant über den initialen Werten (s. Tab. 9 und Abb. 12). Die Plasmaspiegel von IL-12 nahmen dagegen im Untersuchungszeitraum ab (s. Tab. 9). IL-2 und IL-4 zeigten keine signifikanten Veränderungen.

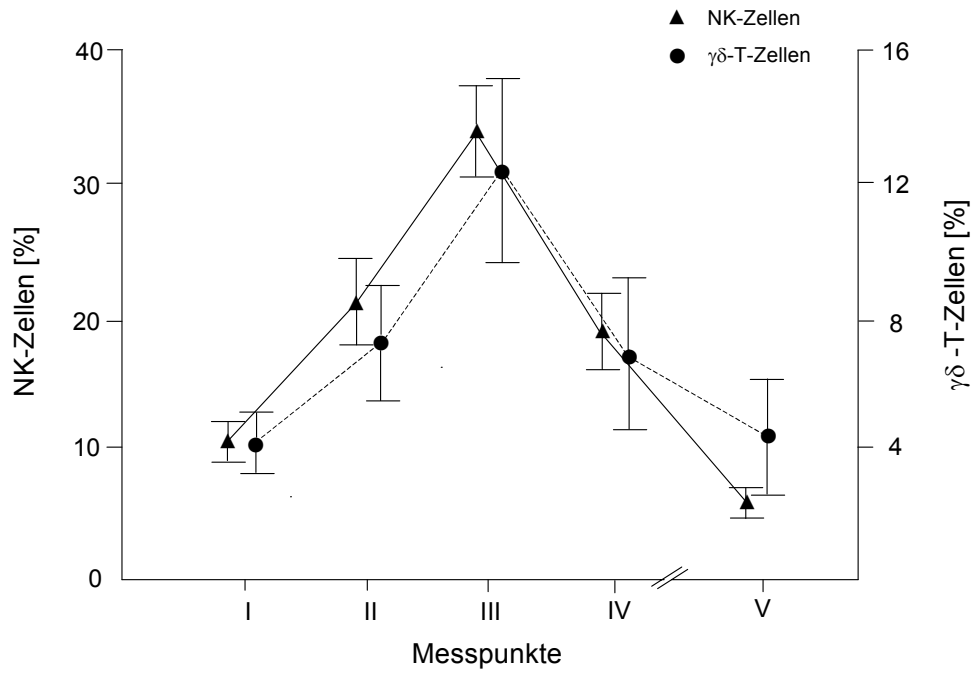
Alle Effekte der induzierten Hyperthermie auf das Immunsystem waren bis auf den Verlauf des Procalcitonins reversibel, und bei der letzten Messung zeigten fast alle Parameter eine Tendenz in Richtung der Initialwerte. Lediglich das Procalcitonin zeigte noch 24 Stunden nach Beginn der sKMT steigende Werte. Bei den sechs Patienten, die nur chemotherapeutisch ohne sKMT behandelt wurden, konnten im Verlauf keine signifikanten Veränderungen der gemessenen Parameter gefunden werden.



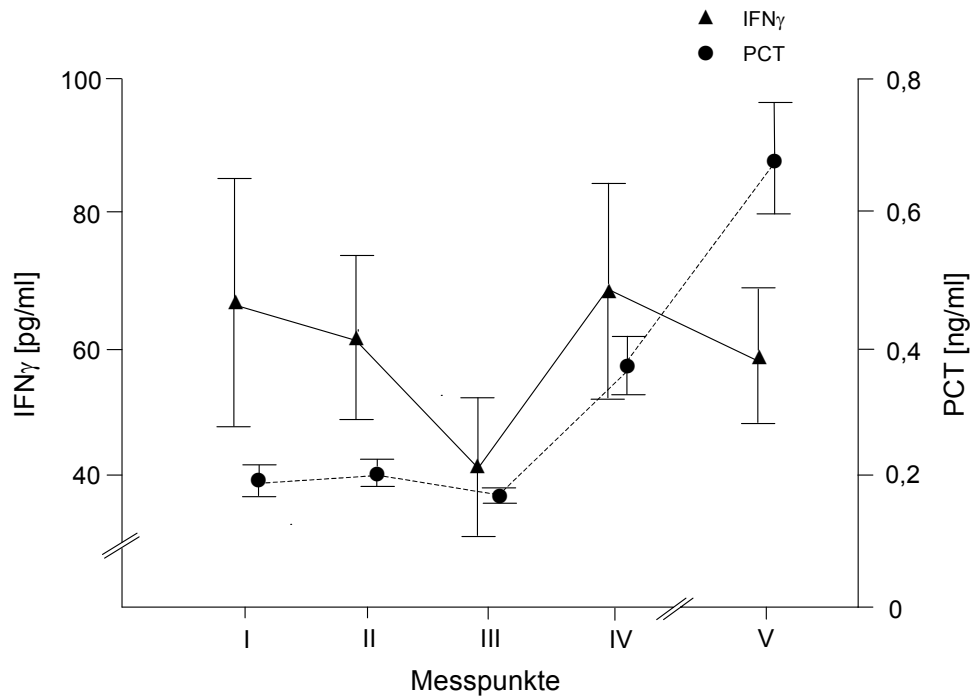
**Abbildung 9:** Verlauf von Lymphozyten und Monozyten während und nach sKMT. Messpunkte: 37°C (I), 40°C (II), 41,8°C (III), Abkühlung auf 37°C (IV) sowie 24 Stunden nach Beginn der sKMT (V).



**Abbildung 10:** Verlauf von T4- und T8-Zellen während und nach sKMT. Messpunkte: 37°C (I), 40°C (II), 41,8°C (III), Abkühlung auf 37°C (IV) sowie 24 Stunden nach Beginn der sKMT (V).



**Abbildung 11:** Verlauf von NK-Zellen und  $\gamma\delta$ T-Lymphozyten während und nach sKMT. Messpunkte: 37°C (I), 40°C (II), 41,8°C (III), Abkühlung auf 37°C (IV) sowie 24 Stunden nach Beginn der sKMT (V).



**Abbildung 12:** Plasmaspiegel von IFN $\gamma$  und PCT während und nach sKMT. Messpunkte: 37°C (I), 40°C (II), 41,8°C (III), Abkühlung auf 37°C (IV) sowie 24 Stunden nach Beginn der sKMT (V).

**Tabelle 9:** Immunologische Parameter während sKMT; gemessen bei 37°C, 41,8°C, am Ende der Therapie bei 37°C und 24 Stunden nach Beginn der Therapie und dargestellt als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (Abkürzungen siehe Text S. 24).

Parameter	Ausgangswert (37°C)	Plateau (41,8°C)	Abkühlphase (37°C)	24 Std. nach Beginn
Neutrophile Granulozyten [1/nl]	2,03 ± 0,27	1,97 ± 0,25	5,15 ± 0,64 *	3,10 ± 0,62
T-Lymphozyten [% der Lymphozyten]	75,46 ± 2,36	53,80 ± 3,40 *	55,98 ± 4,42 *	74,70 ± 3,21
T4/T8 Quotient	1,95 ± 0,25	0,56 ± 0,12 *	1,12 ± 0,11	2,19 ± 0,36
IL-2-Rez. pos. T-Lymphozyten [% der Lymphozyten]	28,49 ± 2,89	7,74 ± 1,19 *	17,21 ± 3,27	27,85 ± 6,60
L-Selektin-Expression auf Monozyten [mittlere Fluoreszenz]	297,34 ± 58,79	236,03 ± 30,98	274,42 ± 49,91	223,12 ± 36,41
HLA-DR-Expression auf Monozyten [mittlere Fluoreszenz]	371,65 ± 57,91	493,36 ± 63,32	260,99 ± 45,90	100,81 ± 32,73 *
IL-2 [pg/ml]	29,66 ± 7,90	18,85 ± 4,72	29,87 ± 6,65	28,69 ± 9,05
IL-4 [pg/ml]	22,43 ± 0,86	20,50 ± 0,89	23,97 ± 0,72	20,63 ± 2,86
IL-6 [pg/ml]	4,73 ± 0,83	24,40 ± 3,96 *	27,95 ± 5,31 *	9,93 ± 2,08
IL-8 [pg/ml]	12,22 ± 1,78	26,75 ± 8,08 *	123,33 ± 26,39 *	18,19 ± 5,45
IL-12 [pg/ml]	55,19 ± 14,05	18,06 ± 6,79 *	13,67 ± 2,43 *	54,93 ± 17,87

\* markiert signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert

### 3.9. Gerinnungsphysiologische Veränderungen

Bei den mit sKMT behandelten Patienten zeigten sich signifikante Anstiege im Verlauf über den Untersuchungszeitraum bei den Parametern aPTT, D-Dimere, tPA (p jeweils < 0,001) sowie PAI-1 (p=0,018), Fibrin-Monomere (p=0,043) und TAT (p=0,046). Signifikante Abfälle über den Verlauf wurden für TPZ, AT III, Fibrinogen, Protein C und S, vWAG sowie Faktor X und XII (p jeweils < 0,001) beobachtet. Bei den Patienten, die lediglich Chemotherapie ohne sKMT erhielten, konnten dagegen keine signifikanten Änderungen im Verlauf registriert werden.

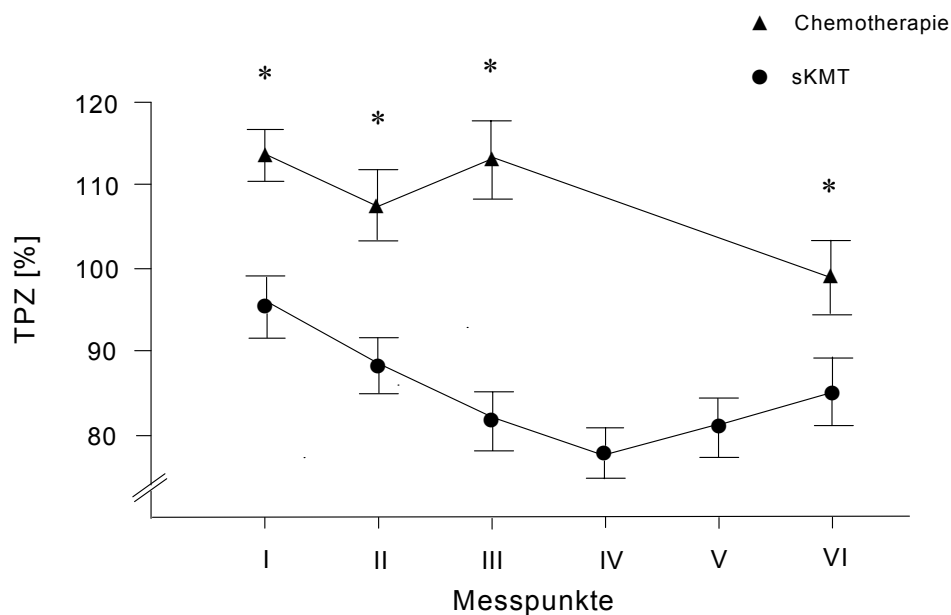
Die Ergebnisse des Vergleiches von Gerinnungsparametern bei Patienten mit sKMT gegenüber denen mit alleiniger Chemotherapie zeigen Tab. 10 und Abb. 13-16. Bei häufig bereits unterschiedlichen Initialwerten lagen bei sKMT-Patienten Aktivität bzw. Plasmaspiegel von plasmatischen Gerinnungsfaktoren (I, IX, X, XII) und antikoagulatorischen Proteinen (AT III, Protein C und S) niedriger und die von Aktivatoren (t-PA) und Inhibitoren der Fibrinolyse (PAI-1) sowie die einzelner Aktivierungsmarker (Fibrinmonomere, D-Dimere) höher als bei den nur chemotherapeutisch Behandelten. Es zeigte sich also während und nach sKMT eine Reaktion des Gerinnungssystems, die ähnlich der in einer inflammatorischen Situation ist. Die Globalteste der plasmatischen Gerinnung

zeigten insgesamt bei Werten im Normbereich niedrigere TPZ- und höhere aPTT-Werte bei den sKMT-Patienten. Die Plasmaspiegel der untersuchten Protease-Inhibitor-Komplexe (TAT, PAP) zeigten dagegen keine Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

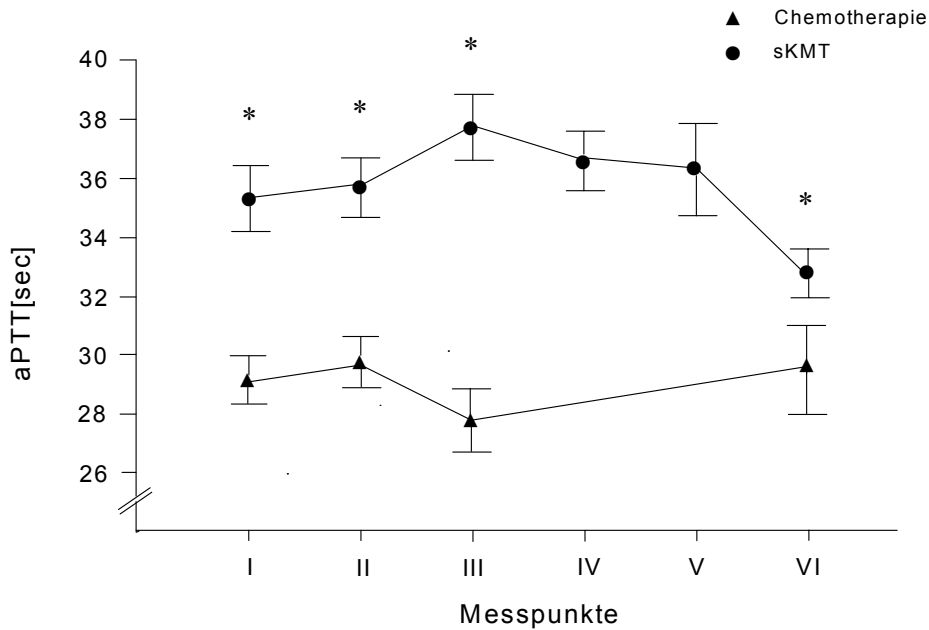
**Tabelle 10:** Unterschiede von Gerinnungsparametern zwischen Patienten mit sKMT und Patienten mit alleiniger Chemotherapie (Abkürzungen siehe Text S. 25).

Parameter	Messung I	Messung II	Messung III	Messung IV/VI	sKMT/Chemoth.
TPZ	*	*	*	*	< 1
aPTT	*	*	*	*	> 1
AT III	*	*	*	*	< 1
Fibrinogen	*	*	*	ns	< 1
Faktor IX	*	*	ns	*	< 1
Faktor X	*	*	*	*	< 1
Faktor XII	*	*	*	*	< 1
Fibrinmonomere	ns	*	ns	*	> 1
D-Dimere	ns	ns	ns	*	> 1
Protein C	ns	ns	*	ns	< 1
Protein S	*	*	*	*	< 1
VWAG	ns	ns	ns	ns	-
AKZ	*	*	*	ns	> 1
APC	ns	ns	*	ns	> 1
PAI-1	ns	ns	ns	*	> 1
PAP	ns	*	*	ns	> 1
TAT	ns	ns	ns	ns	-
t-PA	ns	ns	*	*	> 1

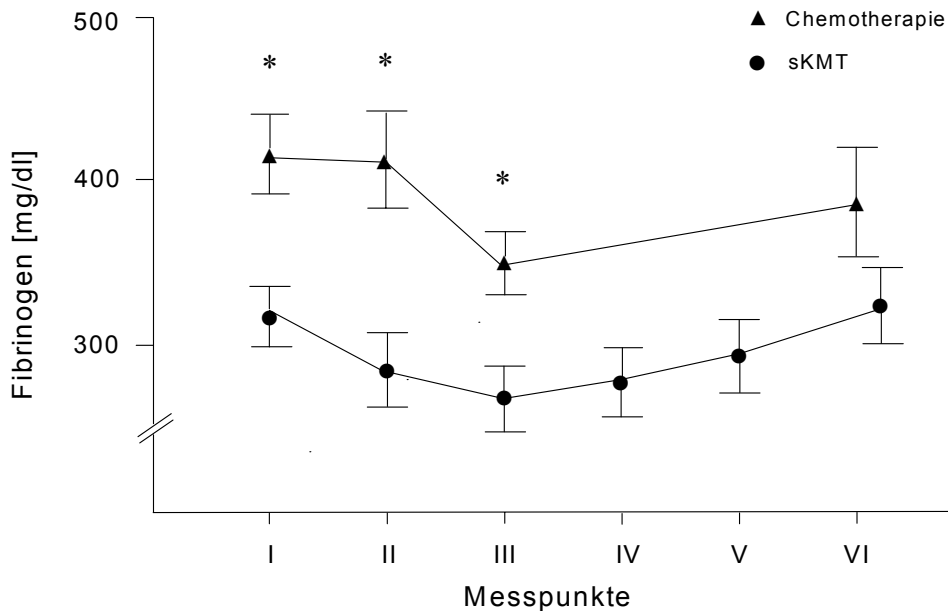
\* = signifikanter Unterschied, ns = nicht signifikant. Messpunkte sKMT-Gruppe: vor sKMT (I), bei 40°C (II), 41,8°C (III) und 39°C (IV), 5 Stunden nach sKMT (V) und 24 Stunden nach Beginn der sKMT (VI). Messpunkte Chemotherapie-Gruppe: vor Chemotherapie (I), 30 min. nach Beginn (II), 2 Stunden (III) und 24 Stunden (IV) nach Chemotherapie. (Abkürzungen siehe Text S. 25)



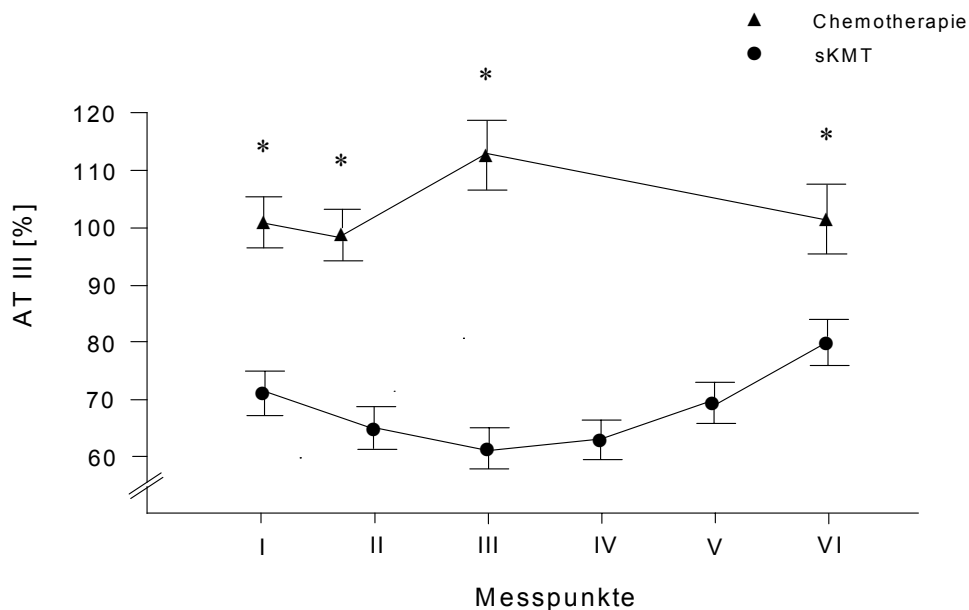
**Abbildung 13:** TPZ-Werte bei Patienten mit sKMT und bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Messpunkte sKMT-Gruppe: vor sKMT (I), bei 40°C (II), 41,8°C (III) und 39°C (IV), 5 Stunden nach sKMT (V) und 24 Stunden nach Beginn der sKMT (VI). Messpunkte Chemotherapie-Gruppe: vor Chemotherapie (I), 30 min. nach Beginn (II), 2 Stunden (III) und 24 Stunden (IV) nach Chemotherapie. \* markiert einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 14:** aPTT-Werte bei Patienten mit sKMT und bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Messpunkte sKMT-Gruppe: vor sKMT (I), bei 40°C (II), 41,8°C (III) und 39°C (IV), 5 Stunden nach sKMT (V) und 24 Stunden nach Beginn der sKMT (VI). Messpunkte Chemotherapie-Gruppe: vor Chemotherapie (I), 30 min. nach Beginn (II), 2 Stunden (III) und 24 Stunden (IV) nach Chemotherapie. \* markiert einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 15:** Fibrinogen-Werte bei Patienten mit sKMT und bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Messpunkte sKMT-Gruppe: vor sKMT (I), bei 40°C (II), 41,8°C (III) und 39°C (IV), 5 Stunden nach sKMT (V) und 24 Stunden nach Beginn der sKMT (VI). Messpunkte Chemotherapie-Gruppe: vor Chemotherapie (I), 30 min. nach Beginn (II), 2 Stunden (III) und 24 Stunden (IV) nach Chemotherapie. \* markiert einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ).



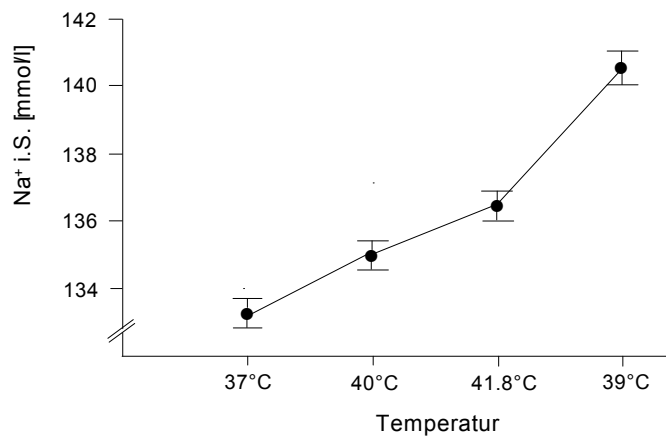
**Abbildung 16:** Antithrombin III-Werte bei Patienten mit sKMT und bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Messpunkte sKMT-Gruppe: vor sKMT (I), bei 40°C (II), 41,8°C (III) und 39°C (IV), 5 Stunden nach sKMT (V) und 24 Stunden nach Beginn der sKMT (VI). Messpunkte Chemotherapie-Gruppe: vor Chemotherapie (I), 30 min. nach Beginn (II), 2 Stunden (III) und 24 Stunden (IV) nach Chemotherapie. \* markiert einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ).

### 3.10. Hämoglobine, Elektrolyte, KOD, Glukose und Laktat

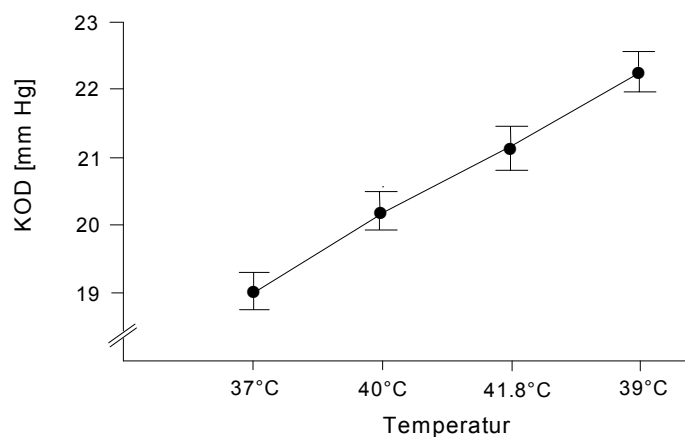
Die während sKMT gemessenen Plasmaspiegel von Hämoglobin, CO-Hb und Met-Hb, von Elektrolyten (Natrium, Kalium, ionisiertes Kalzium), des KOD sowie von Glukose und Laktat zeigen Tabelle 11 sowie Abb. 17 und 18. Aufgrund der bei 42 sKMT-Behandlungen durchgeführten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten stieg der Hämoglobinwert in den angestrebten Bereich über 9 g/dl. Die Werte von Dyshämoglobinen, Kalium und ionisiertem Kalzium zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen während sKMT. Die Natrium- und KOD-Werte stiegen während der Therapie von  $133 \pm 0,4$  mmol/l und  $19 \pm 0,4$  mmHg auf Werte von  $141 \pm 0,4$  mmol/l bzw.  $22 \pm 0,4$  mmHg an (s. Abb. 17 und 18) und waren bei 40°C, 41,8°C und 39°C signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Aufgrund der induzierten Hyperglykämie wurden hohe Glukosespiegel und hohe Laktatwerte gemessen.

**Tabelle 11:** Messwerte von Hämoglobin, Dyshämoglobinen und Elektrolyten i. S. während sKMT, dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (Abkürzungen siehe Text S. 26).

Parameter	Ausgangswert (37°C)	Plateau (41,8 °C)	p (37°C vs. 41,8°C)	Abkühlphase (39°C)	p (37°C vs. 39°C)
Hämoglobin [g / dl]	8,62 $\pm$ 0,17	9,26 $\pm$ 0,17	0.002	9,74 $\pm$ 0,18	<0.001
CO-Hb [%]	1,41 $\pm$ 0,08	1,32 $\pm$ 0,09	0.164	1,31 $\pm$ 0,08	0.006
Met-Hb [%]	0,98 $\pm$ 0,03	1,21 $\pm$ 0,04	<0.001	1,07 $\pm$ 0,04	0.051
Kalium [mmol / L]	3,91 $\pm$ 0,05	4,16 $\pm$ 0,05	0.013	3,63 $\pm$ 0,05	0.006
Ion. Kalzium [mmol / L]	1,13 $\pm$ 0,04	1,16 $\pm$ 0,03	0.024	1,24 $\pm$ 0,01	<0.001
Glukose [mg / dl]	443,72 $\pm$ 22,66	438,21 $\pm$ 17,13	0,260	324,89 $\pm$ 16,22	0,012
Laktat [mmol / L]	1,41 $\pm$ 0,08	4,17 $\pm$ 0,77	<0.001	3,97 $\pm$ 0,25	<0.001



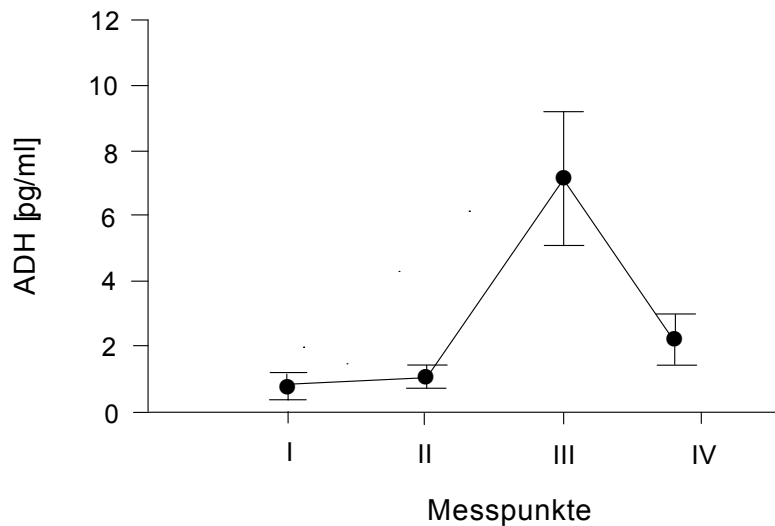
**Abbildung 17:** Natrium im Serum während sKMT; dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes.



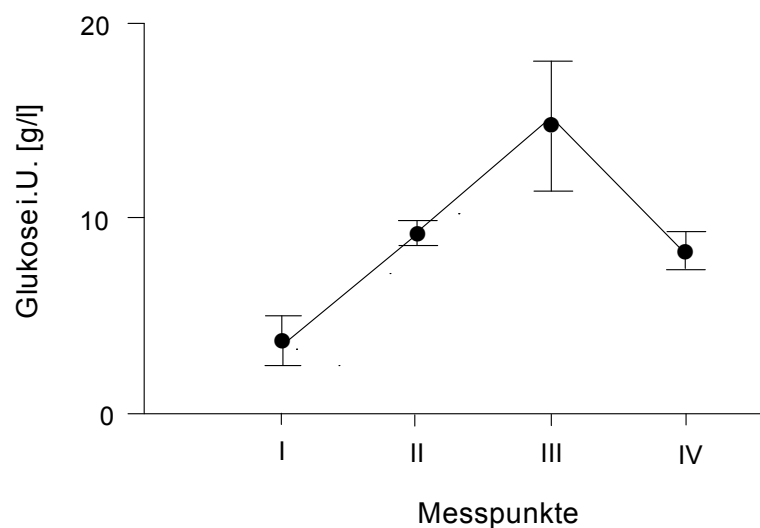
**Abbildung 18:** Kolloidosmotischer Druck (KOD) während sKMT; dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes.

### 3.11. ADH-Messung und Urinalysen

Die Messwerte des antidiuretischen Hormons zeigten zwar einen deutlichen Gipfel am Messpunkt III (4 Stunden nach sKMT), die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant (s. Abb. 19). Die Konzentrationen von Glukose im Urin zeigten ebenfalls einen deutlichen Gipfel bei Messpunkt III, aber auch diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz (s. Abb. 20). Die Urin-Konzentrationen von Harnstoff und Kreatinin fielen zwischen den Messpunkten I und II bei 37°C und 41,8°C zwar ab, zeigten jedoch wie die von Kalium, Natrium und Urinosmolarität keine statistisch signifikanten Änderungen im 24 stündigen Beobachtungszeitraum gegenüber dem Ausgangswert (s. Tab. 12).



**Abbildung 19:** Plasmaspiegel von antidiuretischem Hormon (ADH) während und nach sKMT; dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes. Messpunkt I: Beginn der sKMT (37°C), Messpunkt II: Temperaturplateau (41,8°C), Messpunkt III: 4 Stunden nach sKMT, Messpunkt IV: nächster Morgen (8:00).



**Abbildung 20:** Konzentrationen von Glukose im Urin während und nach sKMT; dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes. Messpunkt I: Beginn der sKMT (37°C), Messpunkt II: Temperaturplateau (41,8°C), Messpunkt III: 4 Stunden nach sKMT, Messpunkt IV: nächster Morgen (8:00).

**Tabelle 12:** Messwerte der Urinkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Kalium und Natrium sowie der Urinosmolarität während sKMT, dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes. Die Messungen erfolgten bei 37°C, im Plateau bei 41,8°C, 4 Stunden nach Ende der sKMT und 24 Stunden nach Beginn der sKMT.

Parameter	Ausgangswert (37°C)	Plateau (41,8 °C)	4 Std. nach sKMT	24 Std. nach Beginn
Harnstoff [g/dl]	7,13 $\pm$ 0,72	2,32 $\pm$ 0,43	2,42 $\pm$ 0,33	2,51 $\pm$ 0,49
Kreatinin [g/dl]	0,59 $\pm$ 0,17	0,21 $\pm$ 0,05	0,24 $\pm$ 0,09	0,21 $\pm$ 0,02
Kalium [mmol/l]	24,86 $\pm$ 8,66	11,85 $\pm$ 4,62	18,92 $\pm$ 4,23	13,94 $\pm$ 2,35
Natrium [mmol/l]	82,26 $\pm$ 12,87	53,88 $\pm$ 5,96	55,29 $\pm$ 3,87	61,87 $\pm$ 4,82
Osmolarität [mosmol/l]	448,6 $\pm$ 46,8	397,7 $\pm$ 15,2	428,9 $\pm$ 12,1	392,6 $\pm$ 14,3

### 3.12. Auftreten von toxischen Reaktionen

Die bei Patienten mit sKMT (56 Behandlungen) gegenüber den Patienten mit alleiniger Chemotherapie (96 MRF-Zyklen) registrierten toxischen Reaktionen sind in Tabelle 13 nach WHO-Graden aufgelistet. Die größten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen ergaben sich für Hautschäden, Blutbildveränderungen, Schmerzen und Dyspnoe mit einer deutlichen Häufung in der sKMT-Gruppe. Hautschäden im Sinne höhergradiger

Verbrennungen, wie sie nach 14 sKMT-Behandlungen beobachtet werden konnten, umfassen definitionsgemäß epidermale und subkutane Nekrosen und traten vorzugweise an den abhängigen Körperpartien auf. Die nach sKMT häufiger auftretenden Schmerzen, die meist in den Beinen und im Rücken, seltener auch in den Armen auftraten, sistierten bis auf eine Ausnahme innerhalb von 24 Stunden.

**Tabelle 13:** Gegenüberstellung der toxischen Reaktionen von Chemotherapie (MRF-Schema) und sKMT+Chemotherapie (MRF/ICE-Schema)

	WHO-Grad	MRF-Zyklen (n=96)		sKMT-Zyklen (n=56)	
		In %	Absolut	In %	Absolut
Hautschäden	IV	0 %	0	2 %	1
	III	0 %	0	23 %	13
	I/II	3 %	3	59 %	33
Erbrechen	IV	0 %	0	0 %	0
	III	3 %	3	7 %	4
	I/II	20 %	19	30 %	17
Mukositis	IV	1 %	1	0 %	0
	III	5 %	5	2 %	1
	I/II	17 %	16	11 %	6
Diarrhoe	IV	2 %	2	0 %	0
	III	3 %	3	0 %	0
	I/II	25 %	24	24 %	13
Obstipation	IV	0 %	0	0 %	0
	III	0 %	0	0 %	0
	I/II	5 %	5	5 %	3
Fieber	IV	0 %	0	0 %	0
	III	1 %	1	0 %	0
	I/II	7 %	7	22 %	12
Leukopenie	IV	1 %	1	5 %	3
	III	3 %	3	20 %	11
	I/II	6 %	6	38 %	21
Thrombopenie	IV	0 %	0	2 %	1
	III	1 %	1	11 %	6
	I/II	3 %	3	29 %	16
Anämie	IV	0 %	0	0 %	0
	III	2 %	2	61 %	34
	I/II	19 %	19	27 %	15
Schmerzen	IV	0 %	0	0 %	0
	III	1 %	1	25 %	14
	I/II	7 %	7	25 %	14
Paraesthesien	IV	0 %	0	0 %	0
	III	0 %	0	2 %	1
	I/II	3 %	3	14 %	8
Lähmungen	IV	0 %	0	4 %	2
	III	0 %	0	0 %	0
	I/II	1 %	1	2 %	1

**Tabelle 13:** Fortsetzung

	WHO-Grad	MRF-Zyklen (n=96)		sKMT-Zyklen (n=56)	
		In %	Absolut	In %	Absolut
Herpes simplex - Infektionen	IV	0 %	0	0 %	0
	III	1 %	1	7 %	4
	I/II	3 %	3	24 %	13
Dyspnoe	IV	0 %	0	0 %	0
	III	0 %	0	40 %	22
	I/II	0 %	0	24 %	13
Kardiale Dysfunktionen	IV	0 %	0	0 %	0
	III	1 %	1	4 %	2
	I/II	1 %	1	0 %	0

Im Vergleich zwischen beiden Therapiegruppen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für Hautschäden, Leukopenie, Thrombopenie, Anämie, Schmerzen, Herpes simplex-Infektionen, Dyspnoe (p jeweils <0,001) und Paraesthesien (p=0,024).

Insgesamt waren die nach sKMT beobachteten höhergradigen Toxizitäten überwiegend reversibel. Außerdem ließ sich insbesondere für die schweren Toxizitäten ein „Lerneffekt“ verzeichnen; während der Behandlungen 1-8 traten deutlich mehr Verbrennungen und neurotoxische Schäden auf als nach einem Erfahrungszuwachs im Umgang mit dem System und der Aufheizstrategie (s. Tab. 14).

**Tabelle 14:** Einfluss des „Lerneffektes“ auf die Inzidenz von Toxizitäten

	sKMT-Behandlungen	
	1 - 8	9 - 17
Haut Grad IV	1	0
Haut Grad III	4	2
Peronäuslähmung (Grad III/IV)	0 / 2	0
Dyspnoe mit O <sub>2</sub> -Bedarf	3	0
Summe	10	2

### **3.13. Auswertung der postanästhesiologischen Phase**

Die Untersuchung der Kreislauffunktion in der Phase nach sKMT zeigte keine Auffälligkeiten, d.h. es konnten keine hypotensiven Phasen mit einem systolischen ABP < 90 mmHg und/oder die Notwendigkeit einer Katecholamininfusion beobachtet werden. Vier Patienten zeigten nach der Extubation für weniger als 12 Stunden eine leichte ZNS-Dysfunktion mit Desorientierung und einer GCS von 12-14 Punkten. Nach Ablauf von maximal 12 Stunden waren die Symptome spontan reversibel und die GCS lag bei diesen Patienten ohne spezifische Diagnostik oder Therapie wieder bei 15 Punkten. Auf zwei weitere Patienten mit schweren posttherapeutischen ZNS-Dysfunktionen wird im Abschnitt 3.15. näher eingegangen. Die über 12 Stunden unmittelbar nach sKMT bei 20 Patienten (47 sKMT-Sitzungen) aufgezeichneten SpO<sub>2</sub>-Werte lagen zwischen 85 und 99% (MW 93±2%).

### **3.14. Klinische Wirkungen der sKMT**

In die Phase I/II-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten kolorektalen Karzinoms wurden bis Dezember 2000 nach Ausschluss eines Patienten aufgrund auswärtiger Fortführung der Therapie insgesamt 28 Patienten eingeschlossen. Von diesen erhielten neun Patienten drei (n=6) oder weniger (n=3) Chemotherapie-Zyklen.

Von den verbliebenen 19 Patienten erhielten 9 Patienten 3 weitere Zyklen der Studienmedikation (*ohne sKMT*), von denen bei Restaging nach 3 Zyklen bei 8 Patienten eine partielle Remission und bei einem Patienten eine „No-change-Situation“ erzielt werden konnte. Bei Therapieabschluss (6 Zyklen) wurde folgendes Therapieergebnis im Vergleich zum Ausgangstaging erzielt: 1 Patient erreichte eine komplette Remission, 6 Patienten erreichten eine partielle Remission, 2 Patienten waren progredient und wurden einer anderen Therapie zugeführt.

Chemotherapie in Kombination *mit sKMT* erhielten 10 Patienten, von denen nach den vorangegangenen 3 Zyklen Chemotherapie 7 Patienten eine „No-change-Situation“ erzielten und 3 Patienten progredient waren. 3 Patienten durchliefen weniger als 3 Zyklen dieser kombinierten Therapie aufgrund therapieassoziierter Toxizität 4. Grades (n=2) und wegen eines Gerätedefektes (n=1). Bei diesen Patienten waren eine „No-change-Situation“ und 2 progrediente Verläufe zu verzeichnen. Drei komplette sKMT-Zyklen wurden bei 7 Patienten durchgeführt; hierbei ergaben sich 3 partielle Remissionen, 2 „No-change-Situationen“ und 2 progrediente Verläufe.

Bei insgesamt 6 der 10 Patienten konnte also ein Ansprechen auf die sKMT erzielt werden (partielle Remission: n=3; „stable disease“: n=3). Hierbei muss jedoch festgestellt werden, dass in der sKMT-Gruppe hinsichtlich des Remissionsgrades und des Bestehens einer Reihe von negativen prognostischen Faktoren bei Eintritt in den sKMT-Therapiearm eine Negativselektion erfolgte.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ließ sich feststellen, dass im November 2000 insgesamt noch 10 Patienten am Leben waren. Dazu gehörten 3 Patienten aus der sKMT-Gruppe und 7 Patienten aus der Chemotherapie-Gruppe. In der sKMT-Gruppe ergab das Abschlussstaging nach Therapieende bei 2 Patienten eine „progressive disease“ und bei einem eine „stable disease“. In der Chemotherapie-Gruppe ergab das Abschlussstaging eine komplette Remission, vier partielle Remissionen, eine „stable disease“ und einen Studienausschluss.

Insgesamt zeigten die erzielten Ergebnisse, dass hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen (Chemotherapie vs. Chemotherapie + sKMT) bestand. Allerdings wurde die Zeit bis zum Eintritt der Patienten in einen progredienten Krankheitsverlauf um den Zeitraum, in dem die sKMT erfolgte, verlängert.

Bei den sechs Patienten, die im Rahmen des multizentrischen Behandlungsplan zur Therapieoptimierung des refraktären oder rezidierten Keimzelltumors mit sKMT behandelt wurden, kam es während der Phase der sKMT-Behandlungen zu keiner Progredienz der Erkrankungen. Bei zwei Patienten konnte durch die Kombination aus Polychemotherapie (Carboplatin, Ifosfamid und Etoposid) und sKMT sogar eine partielle Remission erreicht werden [31].

Bei weiteren sechs Patienten, die im Rahmen individueller Heilversuche mit sKMT behandelt wurden, können keine konkreten Aussagen zu einem onkologischen Therapieerfolg gemacht werden. Die sKMT-Behandlungen konnten jedoch bei vertretbarer Toxizität ohne ernsthafte Komplikationen durchgeführt werden.

### **3.15. Schwere Behandlungskomplikationen**

Bei vier Patienten traten ernsthafte Komplikationen im Zusammenhang mit der ersten sKMT-Behandlung auf, so dass keiner von diesen Patienten erneut mit sKMT behandelt wurde. Zwei männliche Patienten (52 und 47 Jahre alt), die beide mit ICE-Chemotherapie behandelt wurden, entwickelten nach sKMT eine Enzephalopathie mit Agitiertheit und Desorientierung.

Bei einem Patienten terminierte sich die Enzephalopathie spontan nach sechs Tagen. Später konnte anamnestisch ein langjähriger Alkoholabusus diagnostiziert werden. Bei dem anderen Patienten bestanden die enzephalopathischen Symptome für nur 12 Stunden und verschwanden ebenfalls ohne spezifische Therapie. Im weiteren Verlauf konnten neu aufgetretene Hirnmetastasen in einer craniellen Computertomografie nachgewiesen werden. Außerdem kam es bei zwei Patienten während sKMT zu supraventrikulären Tachyarrhythmien. Bei einem mit MRF-Chemotherapie behandelten 60-jährigen Mann mit einer anamnestisch bekannten latenten Hyperthyreose, einer Anämie mit einem Hämoglobinwert von 9,6 g/dl vor sKMT und einer kurzen Episode von thorakalen Schmerzen ca. 6 Monate vor sKMT kam es während der ersten 20 Minuten des Temperaturplateaus bei 41,8°C zu einer supraventrikulären Tachykardie mit einer Herzfrequenz von bis zu 160/min. Daraufhin wurde die sKMT vorzeitig beendet und das nach Extubation angefertigte Röntgenbild des Thorax zeigte ein interstitielles Lungenödem, das mit Flüssigkeitsrestriktion und Schleifendiuretika gut behandelbar war. Bei einem weiteren 58-jährigen Patienten, der ebenfalls mit MRF-Chemotherapie während sKMT behandelt wurde, kam es zum Auftreten einer supraventrikulären Tachyarrhythmie kurz vor Erreichen des Temperaturplateaus. Auch in diesem Fall wurde die sKMT vorzeitig beendet; die Arrhythmie sistierte bei Unterschreiten einer Körpertemperatur von 41°C.

## **4. DISKUSSION**

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt, um zu klären, ob GKH plus Chemotherapie in Form von sKMT heute eine wiederholt anwendbare und verträgliche Therapieoption zur Behandlung von chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Tumorerkrankungen darstellt. Weiterhin sollten funktionelle Veränderungen in der Funktion verschiedener Organsysteme unter einer derartigen Therapie aufgezeigt sowie das Auftreten von toxischen Reaktionen während und nach sKMT erfasst werden. Schließlich sollte das anästhesiologische Management für den klinischen Einsatz von induzierter Hyperthermie hinsichtlich der Anwendung von verschiedenen Monitoringverfahren beurteilt werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine sKMT incl. GKH im Rahmen von Allgemeinanästhesie und patientenorientiertem Monitoring bei Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien heute ein verträgliches und sicheres Verfahren darstellt. Weiterhin konnte eine Reihe von Alterationen verschiedener Organsysteme aufgezeigt werden, wobei die meisten dieser Veränderungen am Ende der Behandlung rückläufig waren bzw. bereits wieder im Bereich der Initialwerte lagen. Auftretende Toxizitäten konnten bei sorgfältiger Patientenselektion in einem akzeptablen Ausmaß gehalten und lang anhaltende Organschäden vermieden werden. Die Einschätzung des kardiopulmonalen Risikopotentials durch das initial erweiterte invasive Monitoring konnte dazu beitragen, für zukünftige GKH-Behandlungen ein adäquates Monitoring zu empfehlen.

### **4.1. Hämodynamik, Monitoring und anästhesiologisches Management**

Die Untersuchung von Hämodynamik und Gasaustausch während sKMT mittels Pulmonalarterienkatheter und transpulmonalem Doppelindikator-Dilutionsverfahren zeigte die charakteristischen Zeichen einer hyperdynamen Kreislaufsituation. Aufgrund eines drastischen Abfalls des peripheren Gefäßwiderstandes während der zunehmenden Erwärmung kam es zu einer häufig klinisch relevanten Reduktion des mittleren ABP. Deshalb war es in 48 von insgesamt 63 sKMT-Behandlungen notwendig, zur Aufrechterhaltung eines mittleren ABP von mindestens 60 mmHg kurz vor oder während der Temperaturplateauphase Noradrenalin kontinuierlich zu infundieren. Die Lungenfunktionsparameter zeigten während sKMT eine vorübergehende Einschränkung der pulmonalen Funktion mit signifikanter Abnahme des PaO<sub>2</sub> und Anstieg der venösen Beimischung. Mit Ausnahme des EVLWI, der zum Ende der sKMT zwar anstieg, aber im Normbereich blieb, waren alle Veränderungen von Hämodynamik und Lungenfunktion am Ende der sKMT in Richtung der Initialwerte

rückläufig. Von anderen Arbeitsgruppen konnten ähnliche Daten zur systemischen und pulmonalen Hämodynamik während GKH wie eine Steigerung von HZV und mittlerem PA-Druck sowie eine Reduktion von systemischem und pulmonalem Gefäßwiderstand gezeigt werden, während verschiedene Veränderungen des systemischen arteriellen Blutdruckes gefunden wurden [10, 11, 27, 104, 105, 111, 112, 113, 114, 115, 116]. Hinsichtlich des Einsatzes von Beta-Rezeptor-Antagonisten (Propranolol oder Esmolol) zur Reduktion von kardiovaskulären Reaktionen während GKH wurden sowohl im Tierversuch als auch im klinischen Einsatz unterschiedliche Ergebnisse publiziert [111, 116]. Die bis zum Ende der sKMT anhaltende Erhöhung der Laktatwerte im Plasma ist sicher nicht auf einen anaeroben Metabolismus sondern primär auf die induzierte Hyperglykämie über viele Stunden zurückzuführen.

Für das Monitoring des arteriellen Blutdruckes während GKH wurden in der Vergangenheit verschiedene Techniken angewandt und empfohlen [11, 13, 14, 15, 27, 28, 111, 112]. Unter anderen speziellen klinischen Bedingungen, so wie bei Patienten in der Wiedererwärmungsphase nach kardiopulmonalem Bypass, während intensiven Schwitzens oder bei septischen Patienten konnten in der Vergangenheit bereits von anderen Arbeitsgruppen auftretende Differenzen zwischen radial- und femoral-arteriell sowie radial-arteriell und oszillometrisch gemessenen Blutdruckwerten gezeigt werden [117, 118, 119, 120, 121, 122, 123]. Die Beobachtung von niedrigeren ABP-Werten in der A. radialis wurde durch den Einfluss eines erniedrigten Handgefäßwiderstandes sowie von Hämodilution und herabgesetzter Blutviskosität erklärt [120, 121, 124]. Desweiteren tragen wahrscheinlich thermo-regulatorische Gefäßphänomene wie arterio-venöse Shunts und eine aktive kutane Vasodilatation zu zentral-radialarteriellen Druckdifferenzen bei [125, 126, 127]. Einem Zirkulationsmodell der oberen Extremität folgend führt eine distale Vasodilatation und/oder eine proximale Vasokonstriktion zu einem Anstieg des zentral-radialen Druckgradienten [124, 128], der auch unter klinischen Bedingungen mit erhöhtem proximalem Widerstand aufgrund von arteriosklerotischen Plaques und/oder Katecholaminzufuhr ansteigen kann [118, 129].

Frühere Untersuchungen postulierten, dass der aortale und der femoralarterielle Mitteldruck am besten den sog. systemischen Druck repräsentieren [122]. Dagegen konnte gezeigt werden, dass der mittlere radial-arterielle Druck zuverlässig den aortalen Druck bei wachen Probanden und bei mehr als 90 Prozent der anästhesierten Patienten reflektiert [130]. In weiteren Untersuchungen während thermoregulatorischer Vasokonstriktion zeigten sich zwar ähnliche Werte der femoralen, radialen und oszillometrischen Mitteldrücke, die systolischen radial-arteriellen Drücke lagen dagegen deutlich über den femoral-arteriellen und den

oszillometrischen systolischen Drücken. Während intensiven Schwitzens, thermoregulatorischer oder anaesthetikainduzierter Vasodilatation oder bei septischen Patienten lagen allerdings die radial-arteriellen systolischen und mittleren Drücke unter den femoral-arteriellen und unter den oszillometrisch gemessenen [118, 120, 131]. Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen ergaben unsere Untersuchungen während induzierter Hyperthermie keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen systolischen und diastolischen Drücken in A. radialis und A. femoralis sowie zwischen invasiv und oszillometrisch gemessenen Mitteldrücken. Obwohl in unserer Untersuchung nicht durchgeführt, kann im Fall einer vermuteten ausgeprägten zentral-radialen Druckdifferenz durch Kompression von Hand oder Handgelenk der unerwünschte Effekt eines erhöhten Blutflusses in der Hand reduziert werden. Ein Anstieg des mittleren arteriellen Druckes durch dieses Manöver deutet dann auf einen höheren aortalen als radialen Druck hin [121, 132].

Obwohl eine gute Korrelation zwischen oszillometrischen und invasiven Blutdruckmessungen bei Erwachsenen gezeigt wurde [133], lagen in Untersuchungen von Hynson und Mitarbeitern die oszillometrisch gemessenen Mitteldrücke unter den Bedingungen eines gesteigerten Blutflusses in der Hand mit zentral-radialer Mitteldruckdifferenz oder während Propofol-N<sub>2</sub>O-Anästhesie über den radial- oder femoral-arteriellen Mitteldrücken, wodurch tendenziell der aortale Mitteldruck überschätzt werden konnte [120, 134]. Unsere Ergebnisse unter induzierten hyperthermen Bedingungen zeigten dagegen lediglich eine gute Übereinstimmung hinsichtlich des mittleren ABP, aber deutliche Differenzen bei systolischen und diastolischen Drücken zwischen oszillometrischen und invasiven Messungen.

Mögliche Schwachstellen unserer Untersuchung könnten sein, dass für die invasiven Messungen des ABP in der A. radialis und der A. femoralis unterschiedliche Katheter Anwendung fanden, da über den femoralen Katheter zusätzliche Messungen mit der transpulmonalen Doppelindikator-Dilutionsmethode durchgeführt wurden. Die Ausgangsdaten bei 37°C zeigten jedoch, dass keine signifikanten Unterschiede für systolische und diastolische Drücke zwischen radial- und femoral-arteriellen Messungen bestanden. Außerdem konnten invasive und nicht-invasive Messungen nicht komplett simultan durchgeführt werden. Durch einen Wechsel in der Reihenfolge der nicht-invasiven Messungen, d.h. oszillometrisch und sphygmomanometrisch, wurde versucht, mögliche systematische Fehler zu vermeiden. Schließlich könnten andere Faktoren wie vaskuläre Bedingungen (z.B. Arteriosklerose) oder medikamentöse Maßnahmen (z.B. Katecholamine) einen Einfluss auf die Messungen gehabt haben [118].

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass das hämodynamische Management während einer GKH am mittleren arteriellen Blutdruck anstelle von systolischem oder diastolischem ABP orientiert werden sollte. Die sphygmomanometrische Technik kann für den Einsatz während induzierter Hyperthermie aufgrund der Überschätzung der mittleren arteriellen Drücke nicht empfohlen werden.

Hinsichtlich der Wahl des Anästhesieverfahrens entschlossen wir uns nach Sichtung der vorliegenden Literatur, die GKH-Behandlungen in Allgemeinanästhesie mit Intubation und initial erweitertem invasivem Monitoring durchzuführen. Dadurch sollten kardiovaskuläres Risiko, Aspirationsrisiko z.B. durch emetogene Chemotherapie sowie psychische Belastung der Patienten während der Behandlung so gering wie möglich gehalten werden. Diesen Vorstellungen folgend konnte die Iratherm<sup>®</sup>-induzierte GKH von unserer Arbeitsgruppe als durchführbares und sicheres Verfahren beschrieben werden [27, 135]. Um die kardiovaskuläre Belastung durch GKH einschätzen zu lernen, wurde zunächst ein Monitoring mit Pulmonalarterienkatheter und transpulmonaler Doppelindikator-Dilutionsmethode gewählt. Nach heutigem Kenntnisstand der hämodynamischen Veränderungen durch GKH und fehlendem Effektivitätsnachweis des PAK [136, 137, 138] kann auf diese Art des Monitorings in der Zukunft sicher zugunsten von invasiver arterieller Blutdruckmessung und zentralvenösem Katheter verzichtet werden.

Das Monitoring des aortalen Blutflusses durch die transösophageale Dopplersonographie mit einem pulsed-wave-Doppler zeigte lediglich am Beginn und am Ende der Hyperthermie-Behandlung, d.h. bei leicht erhöhten Temperaturen, eine gute Übereinstimmung mit den invasiven Messverfahren. Ab 40°C traten dagegen statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu den Messungen mit dem Pulmonalarterienkatheter und dem COLD-System auf. Vergleichende Untersuchungen von Dopplersonografie und Thermodilution bzw. Fick'schem Prinzip zur Bestimmung des Herzzeitvolumens zeigten bisher uneinheitliche Befunde [139, 140, 141, 142]. So konnten einige Untersucher zwar eine ausreichende Korrelation beider Verfahren nachweisen [143, 144, 145], Präzision und Übereinstimmung zeigten sich jedoch uneinheitlich [146, 147], und es konnte keine zuverlässige Korrelation mit Thermodilutionsverfahren erzielt werden [144, 148]. Mögliche Fehlerquellen bei der Messung des HZV durch Dopplerechokardiographie können neben Fehlbestimmung des Aortenquerschnittes [149], Überschätzung der systolischen Auswurfzeit [142] und fehlerhafter Flussbestimmung [140] auch anatomische Besonderheiten [145] sowie Lungenemphysem, Arrhythmien, Klappenvitien und unerfahrene Untersucher sein. Somit erscheint zusammenfassend der Einsatz der Doppler-Sonografie zur Messung des HZV unter

den Bedingungen einer induzierten Hyperthermie aufgrund von speziellen gerätetechnischen Fehlerquellen und der Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und von günstigen Untersuchungsbedingungen nicht geeignet.

Leider gibt es wenig Hinweise in der Literatur zu Art und Menge des Ersatzes von entstehenden Flüssigkeitsverlusten während einer GKH. Aufgrund hoher Flüssigkeitsverluste, die vorwiegend durch Perspiratio und osmotische Diurese aufgrund der Hyperglykämie zustande kamen, lag das zur Aufrechterhaltung normaler kardialer Füllungsdrücke und ausreichender Perfusionsdrücke intravenös gegebene gesamte Volumen höher im Vergleich zu Daten, die von Robins et al. publiziert wurden [15, 28]. Neben der Durchführung einer Allgemeinanästhesie mit adäquatem Monitoring kommt einer sorgfältigen präanästhesiologischen Evaluation inklusive Ruhe- und Belastungs-EKG, Echokardiografie und im Einzelfall Stressechokardiografie vor einer GKH eine herausragende Bedeutung zu, um Komplikationen zu vermeiden.

#### **4.2. Organfunktionen, Immunologie und Blutgerinnung**

Die vergleichende Analyse von Leber- und Nierenfunktionsparametern vor und nach sKMT ergab trotz einzelner signifikanter Unterschiede keine klinisch relevanten Veränderungen im Untersuchungszeitraum. Mögliche Erklärungen für den leichten Anstieg des Serumkreatinins zwei Stunden nach sKMT könnten neben einem grenzwertig niedrigen Perfusionsdruck während sKMT die Applikation von nephrotoxischen Medikamenten wie Carboplatin und Ifosamid sein [150, 151]. Die Infusion von Katecholaminen mit Aufrechterhaltung eines ausreichenden mittleren ABP in der Plateauphase könnte subklinische Nierenschäden bei mit Carboplatin und/oder Ifosamid behandelten Patienten dagegen reduziert oder verhindert haben. So haben wir auch bei den Patienten, die ICE-, IC- oder CE-Chemotherapie während sKMT erhielten, keine schweren Nephrotoxizitäten beobachten können. Andere Arbeitsgruppen berichteten dagegen von schweren (Grad IV) Nephrotoxizitäten bei einem von 12 Patienten in jeder GKH-Behandlungsserie mit ICE-Chemotherapie [29, 152]. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beschrieben Ostrow, Page und Robins unterschiedlich ausgeprägte Anstiege von Leberfunktionsparametern nach GKH [11, 106, 107]. Pettigrew und Mitarbeiter fanden allerdings keine Veränderungen von AST, ALT, LDH und Bilirubin bei Temperaturen bis 41,8°C. Erst bei höheren Temperaturen wurden von ihnen deutliche Anstiege dieser Parameter beobachtet [115].

Für das antidiuretische Hormon bzw. Vasopressin konnten bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen Interaktionen mit der Temperaturregulation gefunden werden [153]. So wurde

der nach sKMT gemessene Anstieg des ADH auch bei gesunden Probanden nach Saunagängen beobachtet, wobei die dadurch erreichten Konzentrationen von ADH nicht ausreichend waren, um direkt mit dem Gefäßtonus zu interferieren [154]. Neben einem antidiuretischen und einem vasopressorischen Effekt konnten überwiegend in Tierversuchen auch dosisabhängige zentrale antipyretische Wirkungen dieses Moleküls nachgewiesen werden [155, 156, 157]. Die Autoren berichteten davon, dass sowohl prostaglandin-, endotoxin-, stress- als auch interleukininduzierte febrile Reaktionen deutlich durch Vasopressin abgeschwächt wurden [156, 157, 158, 159, 160].

Neben der hyperthermieinduzierten Zytotoxizitätszunahme von Strahlen- und Chemotherapie durch veränderte Tumorzelloxygenierung und -perfusion mehren sich auch die Hinweise auf eine Interaktion der Hyperthermie mit immunologischen Mechanismen. So konnten in den letzten Jahren in einer Reihe von *in vivo* und *in vitro* Versuchsansätzen derartige Interaktionen auf verschiedenen Ebenen des Immunsystems aufgezeigt werden. Unseren Ergebnissen entsprechend konnten auch von anderen Arbeitsgruppen im Tierversuch oder an *in vitro*-Zelllinien Anstiege bzw. Aktivierungen von NK-Zellen, Monozyten, Granulozyten und IL-8-Expression sowie eine Reduktion der CD8-Expression auf Lymphozyten unter hyperthermen Bedingungen gefunden werden [63, 161, 162, 163, 164, 165]. Entgegen der von uns beobachteten leichten Abnahme der L-Selektin-Expression auf Monozyten wurde von Evans und Mitarbeitern eine deutliche Zunahme der L-Selektin-Expression und der integrinabhängigen Adhäsion von Lymphozyten an Endothelzellen beschrieben [166]. Auch die bereits beschriebene Verstärkung von Antigen-Präsentation und Aktivierung bestimmter T-Zell-Populationen während Hyperthermie konnte in eigenen Ergebnissen nicht gefunden werden. Der bei unseren Patienten gefundene Anstieg von IL-6 während GKH konnte von Ostberg und Mitarbeitern im Tierversuch erst nach zusätzlicher Applikation von Lipopolysacchariden gezeigt werden [167]. Zudem fanden andere Arbeitsgruppen, dass es infolge einer Hyperthermiebehandlung zur Induktion von Hitzeschockproteinen kommen kann, wobei dies nach einer Temperatureinwirkung von 41,8 °C nur an Tumorzellen, nicht aber an normalen Zellen nachweisbar war. Die Expression des Hitzeschockproteins HSP72 ging mit einer erhöhten Sensitivität für die Zytotoxizität von IL-2-stimulierten NK-Zellen einher, da HSP72 eine spezifische Erkennungsstruktur für NK-Zellen darstellt [168, 169]. Außerdem konnte in früheren Untersuchungen gezeigt werden, dass eine Hyperthermie die Aufnahme von monoklonalen Antikörpern in ein Tumorgewebe verstärkt [170] und, mit unseren Ergebnissen übereinstimmend, zur Induktion verschiedener Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  und G-CSF führt [171]. Auch bei der Hyperthermie-induzierten

Apoptose, die für den thermischen Zelltod verantwortlich ist, könnte möglicherweise ursächlich eine endogene TNF- $\alpha$ -Produktion von Bedeutung sein [74]. Zusammenfassend kann es also unter Hyperthermiebedingungen zu einer Stimulation einzelner Komponenten des Immunsystems kommen, die möglicherweise zu einer gesteigerten antitumoralen Aktivität führen können [63]. Obwohl diese Erkenntnisse von Wechselwirkungen zwischen Hyperthermie und Immunsystem in der Tumorstimulation durch Erhöhung der Antigenität eines Tumors oder in den bereits klinisch eingesetzten Immuntherapien, wie der Radioimmuntherapie, genutzt werden könnten, bleibt offen, ob dieses zusätzliche Potential der Hyperthermie im Zusammenhang mit immuntherapeutischen Ansätzen für die klinische Anwendung von Nutzen sein kann.

Die Analysen des Gerinnungs- und Fibrinolyseystems zeigten innerhalb der Gruppe der sKMT-Patienten über den gesamten Untersuchungszeitraum von unmittelbar vor bis 24 Stunden nach sKMT eine Reihe von signifikanten Veränderungen. Diese waren tendenziell denen ähnlich, die bei Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit konsekutiver Hyperfibrinolyse, z.B. im Rahmen eines septischen Krankheitsbildes, beobachtet werden können [172, 173, 174, 175]. Strother und Mitarbeiter postulierten bereits 1986, dass auch die GKH mit einer Verbrauchskoagulopathie assoziiert sei [176], und Arbeitsgruppen um Diehl und Oglesbee konnten in Tierversuchen unter Hyperthermie verlängerte Gerinnungszeiten sowie eine erhöhte Blutungsneigung zeigen, die von ihnen partiell auf eine vorübergehende Leberfunktionseinschränkung zurückgeführt wurden [177, 178]. Auch wir konnten während sKMT zunächst veränderte Globalteste mit Abfall des TPZ-Wertes und Verlängerung der PTT messen, wobei die Werte beider Teste trotz der Dynamik im Verlauf aber im Normbereich blieben. Weiterhin wurden deutliche Abfälle von Fibrinogen und AT III gemessen, wobei das AT III während sKMT tendenziell sogar subnormale Werte erreichte. Derartige Veränderungen des AT III mit zusätzlichen Abfällen der Plasmaspiegel von Protein C und Protein S, wie sie während sKMT gemessen wurden, konnten auch bei Patienten mit DIC im septischen Schock und bei anderen kritisch kranken Intensivpatienten gefunden werden [175, 179, 180]. Die Anstiege von Fibrin-Monomeren zum Ende der sKMT bzw. von D-Dimeren über das Ende der Behandlung hinaus bis zum nächsten Morgen erinnern ebenfalls an die Stadien III bzw. IV einer Verbrauchskoagulopathie. Auch bei Patienten mit einer Aktivierung von Gerinnungs- und Fibrinolyseystem im Rahmen eines Hitzschlages konnten derartige Anstiege von Fibrin-Monomeren, D-Dimeren sowie des Thrombin-Antithrombin-Komplexes gefunden werden, wobei die beiden letzten sogar signifikant mit dem Ausmass der Hyperthermie korrelierten [181]. Der zum Ende der sKMT

beobachtete Anstieg von PAI-1 konnte sowohl bei Patienten im septischen Schock als auch mit DIC nach Hitzschlag sowie in einer humanen Endothelzellkultur unter dem Einfluss von Temperaturen bis 42°C beobachtet werden und scheint auf einen Einfluss der Hyperthermie auf das fibrinolytische Potential von Endothelzellen hinzuweisen [182, 183]. Neben diesen Hinweisen auf die Entstehung einer Verbrauchskoagulopathie unter GKH muss sicher auch ein Einfluss einer Verdünnungskoagulopathie aufgrund von intensiver Volumentherapie bei thermisch induzierten massiven Volumenverschiebungen und reaktiver Vasodilatation diskutiert werden. Unter diesem Aspekt müssen wahrscheinlich auch die häufig bereits bei den initialen Messungen der Parameter gefundenen Unterschiede zwischen den Patienten mit sKMT und denen mit alleiniger Chemotherapie interpretiert werden, denn die Patienten mit sKMT wurden in der Nacht vor der Behandlung mit intravenös infundierten kristalloiden Lösungen prähydriert, um eine bessere Kreislaufstabilität während der Initialphase der Behandlung zu erreichen. Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass es unter GKH einerseits zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyseystems wie bei Sepsis oder Hitzschlag kommen kann, und andererseits auch der Einfluss einer Verdünnung von Prokoagulatoren und Inhibitoren berücksichtigt werden sollte. Auch für die anderen laborchemisch gemessenen Parameter gilt gleichermaßen deren Abhängigkeit vom Infusions- und Transfusionsregime mit dem daraus resultierenden Hämatokrit.

### **4.3. Toxische Reaktionen und schwere Behandlungskomplikationen**

Die Behandlung von Patienten mit Ganzkörper-Hyperthermie war über lange Zeit assoziiert mit einer hohen und nicht akzeptablen Rate an schweren Toxizitäten wie thermischen Hautschäden und Neuropathien, Hepato- und Nephrotoxizitäten sowie Fällen von Herzversagen; diese Nebenwirkungen der GKH konnten jedoch mit Einführung von radiativen Anlagen zur Wärmeerzeugung durch Robins und Mitarbeiter in den 80er Jahren zunehmend reduziert werden [15, 28, 104, 105, 108, 109, 184]. Bei unseren Patienten traten v.a. in der Anfangsphase der Behandlungsserie Hautläsionen vorzugweise an den abhängigen Körperpartien auf, die wahrscheinlich multikausal bedingt waren. Neben der thermischen Direktwirkung und möglichen Mikrozirkulationsstörungen im Rahmen der hyperzirkulativen Kreislaufsituation mit grenzwertigen Perfusionsdrücken kam es durch die Ausübung eines physiologischen, körperrgewichtbedingten Druckes zum vermehrten Auftreten von Nekrosen in den abhängigen Körperpartien, d.h. den Auflageflächen. Diese erinnerten an die bei Diabetes mellitus beobachtbaren trophischen Störungen bzw. in einem Fall einer tiefen subkutanen Nekrose, die eine chirurgische Intervention erforderte, an das Bild von

Hautnekrosen nach Barbituratintoxikation. Die Inzidenz von thermischen Gewebsschäden konnte durch Messung der Hauttemperatur und sorgfältige klinische Beobachtung mit zunehmender Erfahrung des Teams reduziert werden. Auch das Auftreten von Läsionen peripherer Nerven, wie sie auch als typischer „Lagerungsschaden“ durch kontinuierlichen Druck bei lange ruhig liegenden Personen in Allgemeinanästhesie beobachtet werden, wurde wahrscheinlich durch die besondere Kreislaufsituation und die höhere Temperatur begünstigt. Bedauerndwert waren hier vor allem zwei Fälle von persistierenden Peronäuspareesen, die offenbar zum einen durch die jeweils hohe applizierte Wärmeäquivalentdosis und zum anderen durch Anbringen einer zusätzlichen Lagerungshilfe in Form einer Rolle unter den Kniekehlen, durch die derartige Schäden eigentlich verhindert werden sollten, begünstigt wurden. In späteren Behandlungen konnte das Auftreten solcher Nebenwirkungen durch intensivierete physikalische Maßnahmen während der Aufheizphase und dem Hochplateau, d.h. durch periodisches passives Bewegen der Extremitäten, vermieden werden. Positiv anzumerken ist, dass sich eine vorbestehende, zytostatikainduzierte, schwere, symmetrisch distal betonte, sensorische Polyneuropathie bei einem Patienten mit Hodenteratom durch sKMT nicht verschlechterte. Erfreulicherweise traten Mukositis und Diarrhoen, typische Nebenwirkungen des Chemotherapieregimes, unter sKMT selten auf. Die höhere Inzidenz an Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Thrombopenie und Anämie nach sKMT im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie könnte ebenso wie das häufigere Auftreten von Dyspnoe nach sKMT eine Folge der massiven Volumenverschiebungen unter der Therapie mit Hämodilution und pulmonaler Volumenbelastung sein. Die nach sKMT häufiger auftretenden Schmerzen, die meist in den Beinen und im Rücken, seltener auch in den Armen auftraten, sistierten bis auf eine Ausnahme innerhalb von 24 Stunden und hatten ihre Ursache vermutlich in der bewegungslosen und unphysiologischen Lagerung während der Therapie. Neben vier Patienten mit leichten ZNS-Dysfunktionen nach sKMT wurden als schwere zentralnervöse oder kardiovaskuläre Komplikationen bei zwei Patienten Enzephalopathien nach sKMT und bei zwei weiteren supraventrikuläre Arrhythmien während der Behandlung beobachtet. Bei drei dieser vier Patienten wurden allerdings bei der prätherapeutischen Evaluation Kontraindikationen gegen GKH, z.B. Hirnmetastasierung oder Hyperthyreose, übersehen. Die Genese der ZNS-Dysfunktionen nach sKMT ist wahrscheinlich multifaktoriell. Grenzwertige Perfusionsdrücke während sKMT, protrahierte Wirkungen von Anaesthetika und ZNS-toxische Effekte von bestimmten Medikamenten mögen eine Rolle gespielt haben. Bei beiden Patienten mit schweren Enzephalopathien nach sKMT und ICE-Chemotherapie muss neben anamnestischem Alkoholabusus und cerebraler Metastasierung

auch ein in der Literatur beschriebener Einfluss des Ifosfamids in Betracht gezogen werden [151]. Bis heute gibt es keine sichere Prophylaxe für diese gut bekannte Nebenwirkung. Entgegen unseren Beobachtungen berichteten andere Arbeitsgruppen vom Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei einem relevanten Anteil von Patienten, bei denen mit dem Aquatherm-System unter Analgosedierung eine GKH durchgeführt wurde [35, 108]. Weitere in Einzelfällen beschriebene Komplikationen wie acute respiratory distress syndrome (ARDS), Pneumonie oder Aspiration [28, 108, 109, 152, 185] konnten bei unseren Patienten nicht beobachtet werden. Die Durchführung einer Allgemeinanästhesie mit adäquatem Monitoring sowie eine sorgfältige präanästhesiologische klinische und apparative Evaluierung können sicher helfen, kardiovaskuläre Komplikationen einer GKH in der Zukunft weiter zu reduzieren. Aufgrund von hyperdynamer Kreislaufsituation und hohem Volumenumsatz ist außerdem eine engmaschige klinische Überwachung des Patienten nicht nur während, sondern auch unmittelbar nach GKH erforderlich. Außerdem sollten Patienten mit präexistierenden kardialen Risikofaktoren und/oder deutlichen Funktionseinschränkungen anderer Organsysteme möglichst von einer GKH-Behandlung ausgeschlossen werden. Weitere Kontraindikationen stellen das Vorliegen von intracerebralen Alterationen (Hirnmetastasen, vorangegangene Hirnbestrahlung) sowie eine Frakturgefährdung durch Osteolysen im Achsenskelett dar.

#### **4.4. Bewertung des Verfahrens und Perspektiven**

Die klinische Anwendbarkeit der GKH war bis Mitte der 80er Jahre durch eine mangelnde Effektivität bei der Wärmeinduktion und durch das Auftreten inakzeptabler Toxizitäten bei der Therapiedurchführung limitiert. Mittlerweile stehen kommerzielle Systeme zur Verfügung, die eine effektive Hyperthermieinduktion bei akzeptabler Toxizität unter kontrollierten Bedingungen erwiesenermaßen ermöglichen [11, 14, 29]. Diese Systeme basieren auf einer radiativen Energieeinbringung mit Einstrahlung von Infrarot A bzw. C. Mit derartigen evaluierten Systemen (Aquatherm<sup>®</sup>, Enthermics<sup>®</sup>, Iratherm<sup>®</sup>) ist GKH klinisch praktikabel einsetzbar und nur noch in Detailfragen weiter methodisch zu entwickeln. Andere Prinzipien zur Induktion einer GKH, insbesondere extrakorporale Verfahren, sollten heute nur noch bei besonderen Indikationsstellungen, wie z.B. in der Pädiatrie, eingesetzt werden. Die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie, eine spezielle Form der GKH, wurde ursprünglich vom Entwickler Manfred von Ardenne als eigenständige antineoplastische Therapiemethode propagiert. Nach heute vorliegendem Kenntnisstand sollte sKMT nicht ohne Chemotherapie eingesetzt werden. Die additive Hyperglykämie und Hyperoxämie werden heute einheitlich

von den klinischen Anwendern als supportive Maßnahmen zur Vermeidung von Sauerstoff- und Nährstoffmangel bei Hypermetabolismus eingesetzt [7, 11].

Basierend auf präklinischen Ergebnissen wurden für die Hyperthermie in Verbindung mit Chemotherapie meist Kombinationen aus Alkylantien und Platinderivaten gewählt. Für die GKH liegen die meisten Erfahrungen mit Ifosfamid und Melphalan auf der einen sowie Carboplatin und Cisplatin bzw. Oxaliplatin auf der anderen Seite vor. Das ebenfalls häufig eingesetzte Etoposid erfährt nach heutiger Kenntnis keine relevante Wirkungsverstärkung unter hyperthermen Bedingungen, könnte aber eine zeitversetzte Wirkungsverstärkung erfahren [15, 17, 28, 38, 39, 186]. Neuere Generationen von Zytostatika (z.B. Oxaliplatin) eröffnen weitere Einsatzmöglichkeiten bei Adenokarzinomen bei gleichzeitigem Synergismus mit der Hyperthermie. Hinsichtlich der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms scheint in einer palliativen Situation eine Kombination von Folinsäure und 5-Fluorouracil mit Mitomycin C eine sinnvolle Therapieoption zu sein. Eine zusätzliche mögliche Option in einer derartigen Situation, auch bei bereits vorangegangener Standardchemotherapie ohne langdauernden Erfolg, könnte nun die sKMT sein. Diese erscheint bei akzeptabler Toxizität hinsichtlich einer „response“, v.a. in fortgeschrittenen Stadien, effektiver als die alleinige Applikation einer Chemotherapie zu sein. Auch immuntherapeutische Ansätze (z.B. beim malignen Melanom) könnten mit der GKH kombiniert werden. Für eine Anwendung von GKH ohne Chemotherapie gibt es nach heutigem Kenntnisstand dagegen keine Rationale.

Das Prinzip einer Wirksamkeitsverstärkung der Radiotherapie durch Hyperthermie wurde für lokoregionale Anwendungen mittlerweile in mehreren randomisierten Studien belegt [20, 21, 25, 26, 187, 188]; für den systemischen Einsatz der Hyperthermie steht jedoch eine klinische Validierung durch Phase-III-Studien in onkologisch elaborierten Therapiekonzepten noch aus. Neben zahlreichen Kasuistiken rechtfertigen jedoch die in Phase-I- und -II-Studien beobachteten Ansprechraten bei verschiedenen Indikationen die Evaluation des Verfahrens innerhalb klinischer Prüfungen [28, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 189].

Zur Qualitätssicherung von GKH-Behandlungen sind mittlerweile von der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH) „Leitlinien zur Durchführung der GKH (>41°C) bei Erwachsenen“ aufgestellt worden. Diese beinhalten neben apparativen, personellen und patientenspezifischen Voraussetzungen auch anästhesiologische Leitlinien, die aus den Ergebnissen und Erfahrungen verschiedener Arbeitsgruppen (inclusive den hier vorgestellten eigenen) erarbeitet wurden. Die das anästhesiologische Management betreffenden Kernpunkte dieser Leitlinien beinhalten neben präanästhesiologischen Untersuchungen, einer

ausreichenden Prähydrierung und Prämedikation die Durchführung einer totalen intravenösen Allgemeinanästhesie mit Intubation, ein adäquates Monitoring, Hinweise zur Volumen- und Katecholamintherapie, die Anreicherung der Inspirationsluft mit ca. 50% Sauerstoff, volumen- oder druckkontrollierte Beatmung mit Erreichen einer hyperoxämischen Normoventilation, eine antiemetische Prophylaxe, spezielle Lagerungsmaßnahmen sowie eine engmaschige posttherapeutische intensivmedizinische Überwachung. Unter Beachtung der o.g. Empfehlungen und Kontraindikationen gilt die GKH zum heutigen Zeitpunkt zwar als aufwendiges, aber in erfahrener Hand auch als verträgliches und sicheres Therapieverfahren. Wegen der noch unvollständigen klinischen Validierung, d.h. dem noch fehlenden „Effektivitätsnachweis“, sollten GKH-Behandlungen vorzugsweise im Rahmen klinischer Prüfungen in Modellvorhaben durchgeführt werden. Da das Interesse der Patienten an einer Behandlung mit GKH weiterhin groß ist, werden als „GKH“ etikettierte Behandlungen von einer steigenden Zahl privater Institutionen angeboten. Deshalb war die Erarbeitung von Richtlinien zur Qualitätssicherung für GKH dringend erforderlich. Die Durchführung einer GKH im Rahmen von individuellen Heilversuchen (z.B. bei seltenen Erkrankungen) kann mitunter indiziert sein, sollte aber zertifizierten Zentren vorbehalten bleiben und entsprechend dokumentiert werden.

Heute noch nicht absehbare Anwendungsgebiete der Hyperthermie eröffnen sich durch die temperaturabhängigen molekularbiologischen Effekte. Dazu gehören die wärmegesteuerte Genterapie, hyperthermieverstärkte Immuneffekte wie Vakzinierung und monoklonale Antikörperbindung, die Einführung neuer Zytostatika inklusive Zytokinen und schließlich die gezielte Ausnutzung von hyperthermieinduzierten physiologischen Effekten wie Perfusionssteigerung oder verstärkte Oxygenierung in hyperthermierten Regionen.

Zusammenfassend demonstrieren die vorliegenden Daten, dass durch eine sorgfältige Auswahl von Patienten und ein geeignetes anästhesiologisches Monitoring heute eine GKH mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, und somit eine weitere Evaluierung dieser Therapie im Rahmen von multimodalen onkologischen Behandlungskonzepten möglich und sinnvoll erscheint.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Studien zur Anwendung der Ganzkörper-Hyperthermie (GKH) liegen bisher in nur geringem Umfang vor. Die Ergebnisse einiger Phase-I/II-Studien lassen jedoch vermuten, dass sich durch eine weitere Evaluation dieser Therapieform ein Stellenwert in der Behandlung einiger Tumorentitäten bei vertretbarer Toxizität nachweisen lassen könnte. Für die Zukunft erscheint somit eine systematische Untersuchung der klinischen Einsatzmöglichkeiten, der physiologischen Wirkungsweise, der Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme, der auftretenden Toxizitäten, des optimalen anästhesiologischen Monitorings sowie der Möglichkeiten von Weiterentwicklungen des Verfahrens sinnvoll.

Da es in der Vergangenheit wiederholt zu schweren Organfunktionsstörungen bei der Anwendung von GKH kam, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob GKH plus Chemotherapie im Rahmen der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT), d.h. mit zusätzlicher Hyperglykämie und Hyperoxämie, heute eine wiederholt anwendbare und verträgliche Therapieoption zur Behandlung von chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Tumorerkrankungen darstellt. Weiterhin sollten im klinischen Zusammenhang funktionelle Veränderungen verschiedener Organsysteme unter einer Therapie mit GKH/sKMT aufgezeigt werden sowie das Auftreten von Toxizitäten während und nach der Behandlung erfasst werden. Dazu erfolgten Messungen von Hämodynamik, Gasaustausch, O<sub>2</sub>-Transport und Metabolismus sowie klinische, laborchemische und immunologische Analysen während und nach den sKMT-Behandlungen. Schließlich sollte das anästhesiologische Management für den klinischen Einsatz von GKH hinsichtlich der Anwendung von verschiedenen Monitoringverfahren beurteilt werden. Hierzu wurden Messungen mit Pulmonalarterienkatheter und Doppelindikator-Dilutionsverfahren, invasive und nicht-invasive Messungen des arteriellen Blutdruckes sowie dopplersonografische Untersuchungen durchgeführt. Diese Untersuchungen erfolgten bei 26 Patienten in insgesamt 63 sKMT-Behandlungen in Allgemeinanästhesie mit Erwärmung der Patienten durch Infrarotstrahlung.

Es konnte gezeigt werden, dass heute eine sKMT inklusive GKH ein im Rahmen von Allgemeinanästhesie mit adäquatem Monitoring bei Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien verträgliches und sicheres Verfahren darstellt. Weiterhin konnte eine Reihe von Alterationen von Hämodynamik, Gasaustausch, Metabolismus, Leber- und Nierenfunktion sowie des Gerinnungs- und Immunsystems aufgezeigt werden, wobei die meisten dieser Veränderungen am Ende der Behandlung rückläufig waren bzw. bereits wieder

im Bereich der Initialwerte lagen. Auftretende Toxizitäten konnten bei sorgfältiger Patientenselektion in einem akzeptablen Ausmaß gehalten und lang anhaltende Organschäden vermieden werden. Die Einschätzung des kardiopulmonalen Risikopotentials durch das initial erweiterte invasive Monitoring konnte dazu beitragen, für zukünftige GKH-Behandlungen ein adäquates Monitoring mit invasiver arterieller und zentralvenöser Druckmessung aber ohne Pulmonalarterienkatheter zu empfehlen. Das hämodynamische Management während einer GKH sollte sich am mittleren arteriellen Blutdruck anstelle von systolischem oder diastolischem arteriellem Druck orientieren. Die sphygmomanometrische Technik zur Messung des arteriellen Blutdruckes oder das routinemäßige Monitoring des aortalen Blutflusses mit der transösophagealen pulsed-wave-Dopplersonografie kann derzeit für den Einsatz während induzierter Hyperthermie nicht empfohlen werden.

Zusammenfassend demonstrieren die vorliegenden Daten, dass durch eine sorgfältige Auswahl von Patienten und ein geeignetes Monitoring in Allgemeinanästhesie heute eine GKH mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, und somit eine weitere Evaluierung dieser Therapie im Rahmen von multimodalen onkologischen Behandlungskonzepten sinnvoll erscheint.

## 6. ABKÜRZUNGEN

ABF	Aortaler Blutfluss
ABP	Arterieller Blutdruck
ADH	Antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
AK	Antikörper
AKZ	Akzelerin-Inaktivierung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMV	Atemminutenvolumen
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Aktiviertes Protein C
AUC	<i>area under the curve</i>
aPTT	Aktiviert partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT III	Antithrombin III
avDO <sub>2</sub>	arterio-venöse O <sub>2</sub> -Gehaltsdifferenz
CBig	Blut-Clearance von ICG
CI	HZV pro m <sup>2</sup> KOF
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CO	Kohlenmonoxid
CO-Hb	Kohlenmonoxid-Hämoglobin
CT	Computertomographie
DO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> -Transportkapazität
Δt	Aufwärmperiode
Δt <sub>pot</sub>	potentielle Aufwärmperiode
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasser-Index
FBG	Fibrinogen
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische O <sub>2</sub> -Konzentration
fT <sub>3</sub>	freies Trijodthyronin
fT <sub>4</sub>	freies Thyroxin
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumen-Index
GKH	Ganzkörper-Hyperthermie
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HZV	Herz-Zeit-Volumen

ICG	Indocyaningrün
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL	Interleukin
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumen-Index
kWh	Kilo Watt Stunden
KOD	Kolloidosmotischer Druck
KOF	Körperoberfläche
LHEDVI	Enddiastolischer Volumen-Index des linken Herzens
LVSWI	Linksventrikulärer Schlagarbeits-Index
MABP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MBR	Metabolische basale Rate
Met-Hb	Met-Hämoglobin
MW	Mittelwert
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MRT	Magnetresonanz-Tomografie
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
P <sub>(A-a)O<sub>2</sub></sub>	Alveolo-arterielle O <sub>2</sub> -Partialdruckdifferenz
PaCO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> -Partialdruck im arteriellen Blut
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PaO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> -Partialdruck im arteriellen Blut
PAP	Plasmin-Antiplasmin-Komplex
PBVI	Pulmonaler Blutvolumen-Index
PCT	Procalcitonin
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDRig	Plasmaverschwinderate von ICG
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck
PMN	Polymorphkernige Neutrophile
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub>	Pulmonaler Rechts-Links-Shunt
REF	Rechtsherz-Ejektionsfraktion
RHEDVI	Enddiastolischer Volumen-Index des rechten Herzens
RQ	respiratorischer Quotient
RVEDVI	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index
RVSWI	Rechtsventrikulärer Schlagarbeits-Index
sKMT	Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie
SpO <sub>2</sub>	Pulsoxymetrische O <sub>2</sub> -Sättigung
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SV	Schlagvolumen
SvO <sub>2</sub>	Gemischt-venöse O <sub>2</sub> -Sättigung
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex

TBVI	Totaler Blutvolumen-Index
TER	<i>thermal enhancement ratio</i>
TIR <sub>MAX</sub>	infrarot-pyrometrisch gemessene Maximaltemperatur
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
t-PA	Gewebsplasminogenaktivator
TPR	Totaler peripherer Widerstand
TPZ	Thromboplastinzeit (Quick)
TRH	<i>thyreotropine releasing hormone</i>
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch
VCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Produktion
vWAG	von Willebrand-Antigen
W	Watt
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZVD	Zentralvenöser Druck

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Kluger, M.J. (1980): Historical aspects of fever and its role in disease, Cox, B.; Lomax, P.; Milton, A.S. und Schonbaum, E., Thermoregulatory mechanism and their therapeutic implications Seite 65-70, S.Karger, Basel.
- [2] Cavaliere, R.; Ciocatto, E.C.; Giovannella, B.C.; Heidelberger, C.; Johnson, R.O.; Margottini, M.; Mondovi, B.; Moricca, G. und Rossi Fanelli, A. (1967): Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies, Cancer 20 [9], Seite 1351-1381.
- [3] Bull, J.M.; Cronau, L.H.; Newman, B.M.; Jabboury, K.; Allen, S.J.; Ohno, S.; Smith, T. und Tonnesen, A.S. (1992): Chemotherapy resistant sarcoma treated with whole body hyperthermia (WBH) combined with 1-3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), Int J Hyperthermia 8 [3], Seite 297-304.
- [4] Nauts, H.C. (1982): Bacterial products in the treatment of cancer, Jeljaszewics, J.; Pulverer, G. und Roskowski, W., Bacteria and cancer Seite 1-25, Academic press, London-New York.
- [5] Engelhardt, R. (1987): Hyperthermia and drugs, Recent Results Cancer Res 104, Seite 136-203.
- [6] Wiedemann, G.; Roszinski, S.; Biersack, A.; Weiss, C. und Wagner, T. (1992): Local hyperthermia enhances cyclophosphamide, ifosfamide and cis-diamminedichloroplatinum cytotoxicity on human-derived breast carcinoma and sarcoma xenografts in nude mice, J Cancer Res Clin Oncol 118 [2], Seite 129-135.
- [7] Wiedemann, G.J.; d'Oleire, F.; Knop, E.; Eleftheriadis, S.; Bucsky, P.; Feddersen, S.; Klouche, M.; Geisler, J.; Mentzel, M.; Schmucker, P. und et al. (1994): Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma, Cancer Res 54 [20], Seite 5346-5350.
- [8] Willnow, U.; Lindner, H.; Brock, D.; Wild, L.; Diestelhorst, C.; Greiner, C. und Eichstadt, H. (1989): Behandlung konventionell inkurabler Tumorerkrankungen im Kindesalter mit Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie. [Treatment of otherwise incurable tumor diseases in childhood using whole-body hyperthermia and chemotherapy], Dtsch Med Wochenschr 114 [6], Seite 208-213.
- [9] von Ardenne, M. (1975): Prinzipien und Konzept 1974 der "Krebs-Mehrschritt-Therapie" Theoretische Gesichtspunkte, Programmierung, Erprobung, KMT-induzierte Spontan-Hyperthermie langer Dauer, Radiobiol Radiother 16 [1], Seite 99-119.
- [10] Parks, L.C.; Minaberry, D.; Smith, D.P. und Neely, W.A. (1979): Treatment of far-advanced bronchogenic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia, J Thorac Cardiovasc Surg 78 [6], Seite 883-892.
- [11] Robins, H.I.; Dennis, W.H.; Neville, A.J.; Shecterle, L.M.; Martin, P.A.; Grossman, J.; Davis, T.E.; Neville, S.R.; Gillis, W.K. und Rusy, B.F. (1985): A nontoxic system for 41.8 degrees C whole-body hyperthermia: results of a Phase I study using a radiant heat device, Cancer Res 45 [8], Seite 3937-3944.
- [12] Steinhausen, D.; Weiß, I. und von Ardenne, M. (1993): Systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with moderate chemotherapy for conventionally treated patients with far-advanced metastasing malignant tumors, 16th Int. Symp. Clin. Oncol., Kyoto, Japan.
- [13] Wehner, H.; von Ardenne, A. und Kaltofen, S. (2001): Whole-body hyperthermia with waterfiltered infrared radiation: technical aspects and clinical experiences, Int J Hyperther 17, Seite 19-30.
- [14] Wust, P.; Riess, H.; Hildebrandt, B.; Löffel, J.; Deja, M.; Ahlers, O.; Kerner, T.; von Ardenne, A. und Felix, R. (2000): Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM-2000, Int J Hyperther 16 [4], Seite 325-339.
- [15] Robins, H.I.; Cohen, J.D.; Schmitt, C.L.; Tutsch, K.D.; Feierabend, C.; Arzoomanian, R.Z.; Alberti, D.; d'Oleire, F.; Longo, W.; Heiss, C. und et al. (1993): Phase I clinical trial of carboplatin and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients, J Clin Oncol 11 [9], Seite 1787-1794.

- [16] Steinhausen, D.; Mayer, W.K. und von Ardenne, M. (1994): Evaluation of systemic tolerance of 42.0 degrees C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. A Phase-I study, *Strahlenther Onkol* 170 [6], Seite 322-334.
- [17] Hegewisch-Becker, S.; Jäger, E.; Knuth, A.; Riess, H.; Wiedemann, G.J. und Hossfeld, D.K. (2000): Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie, *Dt. Ärzteblatt* 97, Seite A 2941-2946.
- [18] Issels, R.D.; Prenninger, S.W.; Nagele, A.; Boehm, E.; Sauer, H.; Jauch, K.W.; Denecke, H.; Berger, H.; Peter, K. und Wilmanns, W. (1990): Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study, *J Clin Oncol* 8 [11], Seite 1818-1829.
- [19] Perez, C.A.; Pajak, B.; Emami, B.; Hornback, N.B.; Tupchong, L. und Rubin, P. (1991): Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors, *Am J Clin Oncol* 14 [2], Seite 133-141.
- [20] Overgaard, J.; Gonzalez Gonzalez, D.; Hulshof, M.C.; Arcangeli, G.; Dahl, O.; Mella, O. und Bentzen, S.M. (1995): Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology, *Lancet* 345 [8949], Seite 540-543.
- [21] Vernon, C.C.; Hand, J.W.; Field, S.B.; Machin, D.; Whaley, J.B.; van der Zee, J.; van Putten, W.L.; van Rhoon, G.C.; van Dijk, J.D.; Gonzalez Gonzalez, D.; Liu, F.F.; Goodman, P. und Sherar, M. (1996): Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 [4], Seite 731-744 .
- [22] Wust, P.; Gellermann, J.; Rau, B.; Loffel, J.; Speidel, A.; Stahl, H.; Riess, H.; Vogl, T. J.; Felix, R. und Schlag, P.M. (1996): Hyperthermia in the multimodal therapy of advanced rectal carcinomas, *Recent Results Cancer Res* 142, Seite 281-309.
- [23] Hildebrandt, B.; Wust, P.; Rau, B.; Schlag, P. und Riess, H. (2000): Regional hyperthermia for rectal cancer, *Lancet* 356 [9231], Seite 771-772.
- [24] Rau, B.; Wust, P.; Tilly, W.; Gellermann, J.; Harder, C.; Riess, H.; Budach, V.; Felix, R. und Schlag, P.M. (2000): Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 [2], Seite 381-391.
- [25] Schlag, P.M.; Rau, B.; Hildebrandt, B.; Mansmann, U.; Schneider, U.; Riess, H.; Felix, R.; Neuhaus, P. und Wust, P. (2000): Interimsanalyse einer randomisierten Phase-III Studie zur präoperativen Radiochemotherapie mit und ohne regionaler Hyperthermie des Beckens bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, Berlin, Charité, Sonderforschungsbereich 273 (DFG)
- [26] van der Zee, J.; Gonzalez Gonzales, D. und van Rhoon, G. (2000): Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomized, multicentre trial, *Lancet* 355, Seite 1119-1125.
- [27] Kerner, T.; Deja, M.; Ahlers, O.; Loffel, J.; Hildebrandt, B.; Wust, P.; Gerlach, H. und Riess, H. (1999): Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies?, *Intensive Care Med* 25 [9], Seite 959-965.
- [28] Robins, H.I.; Rushing, D.; Kutz, M.; Tutsch, K.D.; Tiggelaar, C.L.; Paul, D.; Spriggs, D.; Kraemer, C.; Gillis, W.; Feierabend, C.; Arzooonian, R.Z.; Longo, W.; Alberti, D.; d'Oleire, F.; Qu, R.P.; Wilding, G. und Stewart, J.A. (1997): Phase I clinical trial of melphalan and 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in cancer patients, *J Clin Oncol* 15 [1], Seite 158-164.
- [29] Wiedemann, G.J.; Katschinsky, D.M.; Mentzel, M.; D'Oliere, F.; Wagner, T. und Robins, H.I. (1996): Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with aquatherm induced 41,8°C whole-body hyperthermia (WBH) for refractory sarcoma., *J Clin Oncol* 14, Seite 1751.
- [30] Hildebrandt, B.; Dräger, J.; Wust, P.; Deja, M.; Kerner, T.; Felix, R. und Riess, H. (2000): Whole-Body-Hyperthermia applied as "systemic Cancer Multistep-Therapy" (sCMT) in patients with advanced colorectal cancer, *Ann Oncol* 11 [Suppl. 4], Seite 61, A 266.

- [31] Hildebrandt, B.; Wust, P.; Kerner, T.; Löffel, J.; Deja, M.; Ahlers, O.; Dieing, A.; Weinknecht, S.; Bechstein, W.O.; Siegert, W.; Felix, R. und Riess, H. (2001): Ganzkörper-Hyperthermie bei Keimzelltumoren, *Der Onkologe* 7 [3], Seite 324-330.
- [32] Hegewisch-Becker, S.; Gruber, Y.; Atanackovic, D. und Hossfeld, D.K. (2001): Whole-Body-Hyperthermia (WBH, 41,8°C) combined with oxaliplatin/5-fluorouracil/folinic acid (L-OHP/5-FU/FA) in heavily pretreated colorectal cancer: A phase II study, *Proceedings of ASCO*.
- [33] Bakshandeh, A.; Bruns, I.; Eberhardt, K.; Demedts, A.; Kaukel, E.; Gatzemeier, U.; Dhalhoff, K.; Jäger, E.; Jäger, D.; Knuth, A.; Hegewisch-Becker, S.; Hossfeld, D.K. und Wiedemann, G.J. (2000): Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with aquatherm-induced 41,8°C whole-body hyperthermia for adult patients with malignant pleural mesothelioma, *Ann Oncol* 11 [ Suppl. 4], Seite 113.
- [34] Robins, H.I.; Woods, J.P.; Schmitt, C.L. und Cohen, J.D. (1994): A new technological approach to radiant heat whole body hyperthermia, *Cancer Lett* 79 [2], Seite 137-45.
- [35] Rjosk, D.; Bergauer, F.; Janni, W.; Strobl, B.; Pohl, K.; Buchfelder, A. und Sommer, H. (2000): Phase II trial evaluating safety and efficacy of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel combined with extreme whole body hyperthermia in patients with ovarian cancer, *Ann Oncol* 11 [ Suppl 4], Seite 86.
- [36] von Ardenne, M. (1994): Principles and concept 1993 of the Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT). Extreme whole-body hyperthermia using the infrared-A technique IRATHERM 2000--selective thermosensitisation by hyperglycemia--circulatory back-up by adapted hyperoxemia, *Strahlenther Onkol* 170 [10], Seite 581-589.
- [37] von Ardenne, M. (1997): Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis, *Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie*, Hippokrates-Verlag, Stuttgart.
- [38] Wiedemann, G.J.; Robins, H.I.; Katschinski, D.M.; Mentzel, M.; D'Oleire, F.; Kutz, M. und Wagner, T. (1997): Systemic hyperthermia and ICE chemotherapy for sarcoma patients: rationale and clinical status, *Anticancer Res* 17 [4b], Seite 2899-2902.
- [39] Westermann, A.M.; Grosen, E.A. und Katschinski, D.M. (2001): A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer, *Eur J Cancer* 37 [9], Seite 1111-1117.
- [40] von Ardenne, M. und Reitnauer, P.G. (1968): Selektive Krebszellenschädigung durch Proteindenaturierung. [Selective damage to cancer cells by protein denaturation], *Dtsch Gesundheitsw* 23 [36], Seite 1681-1685.
- [41] von Ardenne, M.; Reitnauer, P.G.; Rohde, K. und Westmeyer, H. (1969): In-vivo-pH-Messungen in Krebs-Mikrometastasen bei optimierter Übersauerung., *Z Naturforsch B* 24 [12], Seite 1610-1619.
- [42] von Ardenne, M. und Reitnauer, P.G. (1970): Übersäuerungsgrenze und pH der Tumorzelle in ihrer Beziehung zur Krebs-Mehrschritt-Therapie. [Overacidification limit and pH of tumor cells in relation to multi-step cancer therapy], *Acta Biol Med Ger* 25 [3], Seite 483-493.
- [43] von Ardenne, M. und Reitnauer, P.G. (1978): Amplification of the selective tumor acidification by local hyperthermia, *Naturwissenschaften* 65 [3], Seite 159-160.
- [44] von Ardenne, M. (1981): Krebs-Mehrschritt-Therapie. Stand der Forschung, *Dtsch. Ärzteblatt* 33, Seite 1560-1566.
- [45] von Ardenne, M. und Reitnauer, P.G. (1982): Die manipulierte selektive Hemmung der Mikrozirkulation im Krebsgewebe. [Manipulated selective inhibition of microcirculation in cancer tissues], *J Cancer Res Clin Oncol* 103 [3], Seite 269-279.
- [46] Reitnauer, P.G. (1972): Zur Methode der Übersauerung von Tumoren in vivo (Hyperacidification of tumors in vivo), *Z Med Labortech* 13 [1], Seite 5-39.

- [47] Reitnauer, P.G. (1973): Übersäuerung als karzinostatischer Faktor. Bestätigung grundlegender Aspekte des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes [Hyperacidification as a carcinostatic factor. Verification of fundamental aspects of the multi-stage cancer therapy concept (author's transl)], Arch Geschwulstforsch 42 [3], Seite 203-211.
- [48] Ashby, B.S. (1966): pH studies in human malignant tumours, Lancet 2 [7458], Seite 312-315.
- [49] Thistlethwaite, A.J.; Alexander, G.A.; Moylan, D.J. 3rd und Leeper, D.B. (1987): Modification of human tumor pH by elevation of blood glucose, Int J Radiat Oncol Biol Phys 13 [4], Seite 603-610.
- [50] van de Merwe, S.A.; van den Berg, A.P.; Kroon, B.B.; van den Berge, A.W.; Klaase, J.M. und van der Zee, J. (1993): Modification of human tumour and normal tissue pH during hyperthermic and normothermic antitumoral regional isolation perfusion for malignant melanoma: a pilot study, Int J Hyperthermia 9 [2], Seite 205-217.
- [51] Leeper, D.B.; Engin, K.; Thistlethwaite, A.J.; Hitchon, H.D.; Dover, J.D.; Li, D.J. und Tupchong, L. (1994): Human tumor extracellular pH as a function of blood glucose concentration, Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 [4], Seite 935-943.
- [52] Roszinski, S.; Wiedemann, G.; Jiang, S.Z.; Baretton, G.; Wagner, T. und Weiss, C. (1991): Effects of hyperthermia and/or hyperglycemia on pH and pO<sub>2</sub> in well oxygenated xenotransplanted human sarcoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys 20 [6], Seite 1273-1280.
- [53] Hiraoka, M. und Hahn, G.M. (1989): Comparison between tumor pH and cell sensitivity to heat in RIF-1 tumors, Cancer Res 49 [14], Seite 3734-3736.
- [54] Reinhold, H.S. und Endrich, B. (1986): Tumour microcirculation as a target for hyperthermia, Int J Hyperthermia 2 [2], Seite 111-137.
- [55] Song, C.W. (1984): Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review, Cancer Res 44 [10 Suppl], Seite 4721s-4730s.
- [56] Vaupel, P.; Kallinowski, F.; Kluge, M.; Egelhof, E. und Fortmeyer, H.P. (1988): Microcirculatory and pH alterations in isotransplanted rat and xenotransplanted human tumors associated with hyperthermia, Recent Results Cancer Res 109, Seite 173-182.
- [57] Vaupel, P.; Okunieff, P. und Kluge, M. (1989): Response of tumour red blood cell flux to hyperthermia and/or hyperglycaemia, Int J Hyperthermia 5 [2], Seite 199-210.
- [58] Herman, T.S.; Zukoski, C.F.; Anderson, R.M.; Hutter, J.J.; Blitt, C.D.; Malone, J.M.; Larson, D.F.; Dean, J.C. und Roth, H.B. (1982): Whole-body hyperthermia and chemotherapy for treatment of patients with advanced, refractory malignancies, Cancer Treat Rep 66 [2], Seite 259-265.
- [59] Dewey, W.C. (1994): Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic, Int J Hyperther 10 [4], Seite 457-483.
- [60] Dewhirst, M.W.; Prosnitz, L.; Thrall, D.; Prescott, D.; Clegg, S.; Charles, C.; MacFall, J.; Rosner, G.; Samulski, T.; Gillette, E. und LaRue, S. (1997): Hyperthermic treatment of malignant diseases: current status and a view toward the future, Semin Oncol 24 [6], Seite 616-625.
- [61] Urano, M.; Kuroda, M. und Nishimura, Y. (1999): For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures, Int J Hyperthermia 15 [2], Seite 79-107.
- [62] Bull, J.M. (1984): An update on the anticancer effects of a combination of chemotherapy and hyperthermia, Cancer Res 44 [10 Suppl], Seite 4853s-4856s.
- [63] Burd, R.; Dziedzic, T.S.; Xu, Y.; Caligiuri, M.A.; Subjeck, J. R. und Repasky, E. A. (1998): Tumor cell apoptosis, lymphocyte recruitment and tumor vascular changes are induced by low temperature, long duration (fever-like) whole body hyperthermia, J Cell Physiol 177 [1], Seite 137-147.
- [64] Fuller, K.J.; Issels, R.D.; Slosman, D.O.; Guillet, J.G.; Soussi, T. und Polla, B.S. (1994): Cancer and the heat shock response, Eur J Cancer 30a [12], Seite 1884-1891.

- [65] Hildebrandt, B.; Wust, P.; Ahlers, O.; Dieing, A.; Sreenivasa, G.; Kerner, T.; Felix, R. und Riess, H. (2002): The cellular and molecular basis of hyperthermia, *Crit Rev Oncol/Hematol* 43, Seite 33-56.
- [66] Matsumoto, H.; Takahashi, A.; Wang, X.; Ohnishi, K. und Ohnishi, T. (1997): Transfection of p53-knockout mouse fibroblasts with wild-type p53 increases the thermosensitivity and stimulates apoptosis induced by heat stress, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 [1], Seite 197-203.
- [67] Sakaguchi, Y.; Stephens, L.C.; Makino, M.; Kaneko, T.; Strebel, F.R.; Danhauser, L.L.; Jenkins, G.N. und Bull, J.M. (1995): Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats, *Cancer Res* 55 [22], Seite 5459-5464.
- [68] Dewey, W.C.; Hopwood, L.E.; Sapareto, S.A. und Gerweck, L.E. (1977): Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation, *Radiology* 123, Seite 463-474.
- [69] Overgaard, J. und Suit, H.D. (1979): Time-temperature relationship th hyperthermic treatment of malignant and normal tissue in vivo, *Cancer Res* 39 [8], Seite 3248-3253.
- [70] Sapareto, S.A. (1987): Thermal isoeffect dose: addressing the problem of thermotolerance, *Int J Hyperthermia* 3 [4], Seite 297-305.
- [71] Coss, R.A.; Dewey, W.C. und Bamburg, J.R. (1982): Effects of hyperthermia on dividing Chinese hamster ovary cells and on microtubules in vitro, *Cancer Res* 42 [3], Seite 1059-1071.
- [72] Dewey, W.C. (1989): Failla memorial lecture. The search for critical cellular targets damaged by heat, *Radiat Res* 120 [2], Seite 191-204.
- [73] Vidair, C.A. und Dewey, W.C. (1988): Two distinct modes of hyperthermic cell death, *Radiat Res* 116 [1], Seite 157-171.
- [74] Katschinski, D.M.; Robins, H.I.; Schad, M.; Frede, S. und Fandrey, J. (1999): Role of tumor necrosis factor alpha in hyperthermia-induced apoptosis of human leukemia cells, *Cancer Res* 59 [14], Seite 3404-3410.
- [75] Allan, D.J. und Harmon, B.V. (1986): The morphologic categorization of cell death induced by mild hyperthermia and comparison with death induced by ionizing radiation and cytotoxic drugs, *Scan Electron Microsc Pt 3*, Seite 1121-1133.
- [76] Baxter, G.D. und Lavin, M.F. (1992): Specific protein dephosphorylation in apoptosis induced by ionizing radiation and heat shock in human lymphoid tumor lines, *J Immunol* 148 [6], Seite 1949-1954.
- [77] Gabai, V.L.; Zamulaeva, I.V.; Mosin, A.F.; Makarova, Y.M.; Mosina, V.A.; Budagova, K.R.; Malutina, Y.V. und Kabakov, A.E. (1995): Resistance of Ehrlich tumor cells to apoptosis can be due to accumulation of heat shock proteins, *FEBS Lett* 375 [1-2], Seite 21-26.
- [78] Harmon, B.M.; Corder, A.M.; Collins, R.J.; Gobe, G.C.; Allen, J.; Allan, D.J. und Kerr, J.F. (1990): Cell death induced in a murine mastocytoma by 42-47 degrees C heating in vitro: evidence that the form of death changes from apoptosis to necrosis above a critical heat load, *Int J Radiat Biol* 58 [5], Seite 845-858.
- [79] Yonezawa, M.; Otsuka, T.; Matsui, N.; Tsuji, H.; Kato, K.H.; Moriyama, A. und Kato, T. (1996): Hyperthermia induces apoptosis in malignant fibrous histiocytoma cells in vitro, *Int J Cancer* 66 [3], Seite 347-351.
- [80] Folkman, J. (1990): What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?, *J Natl Cancer Inst* 82 [1], Seite 4-6.
- [81] Streffer, C. (1988): Aspects of metabolic change after hyperthermia, *Recent Results Cancer Res* 107, Seite 7-16.
- [82] Dewhirst, M.W.; Ozimek, E.J.; Gross, J. und Cetas, T.C. (1980): Will hyperthermia conquer the elusive hypoxic cell? Implications of heat effects on tumor and normal-tissue microcirculation, *Radiology* 137 [3], Seite 811-817.
- [83] Mills, M.D. und Meyn, R.E. (1983): Hyperthermic potentiation of unrejoined DNA strand breaks following irradiation, *Radiat Res* 95 [2], Seite 327-338.

- [84] Dahl, O. (1988): Interaction of hyperthermia and chemotherapy, *Recent Results Cancer Res* 107, Seite 157-169.
- [85] Chin, K.V.; Tanaka, S.; Darlington, G.; Pastan, I. und Gottesman, M.M. (1990): Heat shock and arsenite increase expression of the multidrug resistance (MDR1) gene in human renal carcinoma cells, *J Biol Chem* 265 [1], Seite 221-226.
- [86] Li, G.C.; Mivechi, N.F. und Weitzel, G. (1995): Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia, *Int J Hyperthermia* 11 [4], Seite 459-488.
- [87] Song, C.W.; Lyons, J.C.; Griffin, R.J.; Makepeace, C.M. und Cragoe, E.J. (1993): Increase in thermosensitivity of tumor cells by lowering intracellular pH, *Cancer Res* 53 [7], Seite 1599-1601.
- [88] Wachsberger, P.R.; Landry, J.; Storck, C.; Davis, K.; O'Hara, M.D.; Owen, C.S.; Leeper, D.B. und Coss, R.A. (1997): Mammalian cells adapted to growth at pH 6.7 have elevated HSP27 levels and are resistant to cisplatin, *Int J Hyperthermia* 13 [3], Seite 251-255.
- [89] Engin, K.; Leeper, D.B.; Tupchong, L. und Waterman, F.M. (1995): Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors, *Clin Cancer Res* 1 [2], Seite 139-145.
- [90] Feyerabend, T.; Wiedemann, G.J.; Richter, E. und Hegewisch-Becker, S. (1999): Hyperthermia as an adjunct to the standard treatment of neoplastic diseases: few cures but some advances, *Onkology* 22, Seite 122-127.
- [91] Falk, M.H. und Issels, R.D. (2001): Hyperthermia in Oncology, *Int J Hyperthermia* 17, Seite 1-18.
- [92] Wust, P.; Stahl, H.; Löffel, J.; Seebass, M.; Riess, H. und Felix, R. (1995): Clinical, physiological and anatomical determinants for radiofrequency hyperthermia, *Int J Hyperther* 11, Seite 151-167.
- [93] Gautherie, M. (1991): Whole body hyperthermia : biological and clinical aspects, Gautherie, M., *Clinical Thermology*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- [94] Conference, NIH Consensus (1990): Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer, The National Institute of Health (NIH) consensus conference, *JAMA*, 264/11: 1444-1450.
- [95] Minsky, B.D. (1999): Adjuvant therapy of rectal cancer, *Semin Oncol* 26 [5], Seite 540-544.
- [96] Abcarian, H. (1992): Operative treatment of colorectal cancer, *Cancer* 70 [5 Suppl], Seite 1350-1354.
- [97] Hermanek, P.; Wiebelt, H.; Riedl, S. und Staimmer, D. (1994): Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colocarzinoms. Ergebnisse der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK). [Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group], *Chirurg* 65 [4], Seite 287-297.
- [98] Ringe, B.; Bechstein, W.O.; Raab, R.; Meyer, H.J. und Pichlmayr, R. (1990): Leberresektion bei 157 Patienten mit coloretalen Metastasen. [Liver resection in 157 patients with colorectal metastases], *Chirurg* 61 [4], Seite 272-279.
- [99] Botti, C.; Cosimelli, M.; Impiombato, F.A.; Giannarelli, D.; Casaldi, V.; Wappner, G.; Consolo, S.; Casale, V. und Cavaliere, R. (1994): Improved local control and survival with the "sandwich" technique of pelvic radiotherapy for resectable rectal cancer. A retrospective, multivariate analysis, *Dis Colon Rectum* 37 [2 Suppl], Seite S6-15.
- [100] Molls, M. und Fink, U. (1994): Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer, *Ann Oncol* 5, Suppl 3, Seite 105-113.
- [101] Moertel, C.G. (1994): Chemotherapy for colorectal cancer, *N Engl J Med* 330 [16], Seite 1136-1142.
- [102] de Gramont, A.; Figuer, A.; Seymour, M.; Homerin, M.; Hmissi, A.; Cassidy, J.; Boni, C.; Cortes-Funes, H.; Cervantes, A.; Freyer, G.; Papamichael, D.; Le Bail, N.; Louvet, C.; Hendler, D.; de Braud, F.; Wilson, C.; Morvan, F. und Bonetti, A. (2000): Leucovorin and fluorouracil with oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer, *J Clin Oncol* 18 [16], Seite 2938-2947.

- [103] Saltz, L.B.; Cox, J.V.; Blanke, C.; Rosen, L.S.; Fehrenbacher, L.; Moore, M.J.; Maroun, J.A.; Ackland, S.P.; Locker, P.K.; Pirota, N.; Elfring, G.L. und Miller, L.L. (2000): Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group, *N Engl J Med* 343 [13], Seite 963-964.
- [104] Barlogie, B.; Corry, P.M.; Yip, E.; Lippmann, L.; Johnston, D.A.; Khalil, K.; Tenzynski, T.F.; Reilly, E.; Dosik, G.; Rigor, B.; Hankenson, E.J. und Freireich, E.J. (1979): Total-body hyperthermia with and without chemotherapy for advanced human neoplasma, *Cancer Res* 39(5) [1481-1489].
- [105] Larkin, J.M. (1979): A clinical investigation of total body hyperthermia as cancer therapy, *Cancer Res* 39, Seite 2252-2254.
- [106] Ostrow, S.; Van Echo, D.; Whitacre, M.; Aisner, J.; Simon, R. und Wiernik, P.H. (1981): Physiologic response and toxicity in patients undergoing whole-body hyperthermia for the treatment of cancer, *Cancer Treat Rep* 65 [3-4], Seite 323-325.
- [107] Page, R.L.; Meyer, R.E.; Thrall, D.E. und Dewhirst, M.W. (1987): Cardiovascular and metabolic response of tumour-bearing dogs to whole body hyperthermia, *Int J Hyperthermia* 3 [6], Seite 513-525.
- [108] Robins, H.I.; Longo, W.L.; Lagoni, R.K.; Neville, A.J.; Riggs, C.; Schmitt, C.L.; Hugander, A. und Young, C. (1988): A phase I trial of lonidamine with whole body hyperthermia in advanced cancer, *Cancer Res* 43, Seite 6587-6592.
- [109] van der Zee, J.; van Rhoon, G.; Wike-Hooley, J.J.; Faithfull, S. und Reinhold, H.S. (1983): Whole-Body hyperthermia in cancer therapy. a report of a phase I/II study, *Eur J Cancer Clin Oncol* 19 [9], Seite 1189-1200.
- [110] Glick, S.M. und Kagan, A. (1979): Radioimmunoassay of arginine vasopressin, Jaffe, B.M. und Behrmann, H.R., *Methods of hormone radioimmunoassays* Seite 341-351, Academic Press, New York.
- [111] Berry, J.M.; Michalsen, A.; Nagle, V. und Bull, J.M. (1997): The use of esmolol in whole-body hyperthermia: cardiovascular effects, *Int J Hyperthermia* 13 [3], Seite 261-268.
- [112] Faithfull, N.S.; Reinhold, H.S.; van-den-Berg, A.P.; van-Rhoon, G.C.; van der Zee, J. und Wike-Hooley, J.L. (1984): Cardiovascular changes during whole body hyperthermia treatment of advanced malignancy, *Eur J Appl Physiol* 53, Seite 274-281.
- [113] Kim, Y.D.; Lake, C.R.; Lees, D.E.; Schuette, W.H.; Bull, J.M.; Weise, V. und Kopin, I.J. (1979): Hemodynamic and plasma catecholamine responses to hyperthermic cancer therapy in humans, *Am J Physiol* 237 [5], Seite H570-574.
- [114] Lees, D.E.; Kim, Y.D.; Bull, J.M.; Whang Peng, J.; Schuette, W.; Smith, R. und Macnamara, T.E. (1980): Anesthetic management of whole-body hyperthermia for the treatment of cancer, *Anesthesiology* 52 [5], Seite 418-428.
- [115] Pettigrew, R.T.; Galt, J.M.; Ludgate, C.M.; Horn, D.B. und Smith, A.N. (1974): Circulatory and biochemical effects of whole body hyperthermia, *Br J Surg* 61 [9], Seite 727-730.
- [116] Robins, H.I.; Jonsson, G.G.; Jacobson, E.L.; Schmitt, C.L.; Cohen, J.D. und Jacob, M.K. (1991): Effect of hyperthermia in vitro and in vivo on adenine and pyridine nucleotide pools in human peripheral lymphocytes, *Cancer* 67 [8], Seite 2096-2102.
- [117] Bazaral, M.G.; Welch, M.; Golding, L.A. und Badhwar, K. (1990): Comparison of brachial and radial arterial pressure monitoring in patients undergoing coronary artery bypass surgery, *Anesthesiology* 73 [1], Seite 38-45.
- [118] Dorman, T.; Breslow, M.J.; Lipsett, P.A.; Rosenberg, J.M.; Balsler, J.R.; Almog, Y. und Rosenfeld, B.A. (1998): Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients, *Crit Care Med* 26, Seite 1646-1649.
- [119] Gravlee, G.P.; Brauer, S.D.; O'Rourke, M.F. und Avolio, A.P. (1989): A comparison of brachial, femoral, and aortic intra-arterial pressures before and after cardiopulmonary bypass, *Anaesth Intens Care* 17, Seite 305-311.

- [120]Hynson, J.M.; Sessler, D.I.; Moayeri, A. und Katz, J.A. (1994): Thermoregulatory and anesthetic-induced alterations in the differences among femoral, radial, and oscillometric blood pressures, *Anesthesiology* 81, Seite 1411-1421.
- [121]Pauca, A.L.; Hudspeth, A.S.; Wallenhaupt, S.L.; Tucker, W.Y.; Kon, N.D.; Mills, S.A. und Cordell, A.R. (1989): Radial artery-to-aorta pressure difference after discontinuation of cardiopulmonary bypass, *Anesthesiology* 70, Seite 935-941.
- [122]Rich, G.F.; Lubanski, R.E.Jr und McLoughlin, T.M. (1992): Differences between aortic and radial artery pressure associated with cardiopulmonary bypass, *Anesthesiology* 77, Seite 63-66.
- [123]Stern, D.H.; Gerson, J.I.; Allen, F.B. und Parker, F.B. (1985): Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass?, *Anesthesiology* 62, Seite 557-561.
- [124]Urzua, J. (1990): Aortic-to-radial arterial pressure gradient after bypass, *Anesthesiology* 73, Seite 191.
- [125]Bregelmann, G.L. (1983): Circulatory adjustments to exercise and heat stress., *Annu Rev Physiol* 45, Seite 191-212.
- [126]Hynson, J.M.; Katz, J.A. und Mangano, D.T. (1998): On the accuracy of intra-arterial pressure measurement: the pressure gradient effect, *Crit Care Med* 26 [10], Seite 1623-1624.
- [127]Sessler, D.I.; Moayeri, A.; Stoen, R.; Glosten, B.; Hynson, J. und McGuire, J. (1990): Thermoregulatory vasoconstriction decreases cutaneous heat loss., *Anesthesiology* 73, Seite 656-660.
- [128]Schwid, H.A.; Taylor, L.A. und Smith, N.T. (1987): Computer model analysis of the radial artery pressure waveform, *J Clin Monit* 3 [4], Seite 220-228.
- [129]Frank, S.M.; Norris, E.J.; Christopherson, R. und Beattie, C. (1991): Right- and left-arm blood pressure discrepancies in vascular surgery patients, *Anesthesiology* 75 [3], Seite 457-463.
- [130]Pauca, A.L.; Wallenhaupt, S.L.; Kon, N.D. und Tucker, W.Y. (1992): Does the radial artery pressure accurately reflect aortic pressure?, *Chest* 102, Seite 1193-1198.
- [131]Hynson, J.M.; Romson, J.L. und Katz, J.A. (1996): Axillary-to-radial artery blood pressure differences associated with cutaneous vasodilation, *Anesthesiology* 85, Seite A90.
- [132]Pauca, A.L.; Wallenhaupt, S.L. und Kon, N.D. (1994): Reliability of the radial arterial pressure during anesthesia, *Chest* 105, Seite 69-75.
- [133]Borow, K.M. und Newburger, J.W. (1982): Noninvasive estimation of central aortic pressure using the oscillometric method for analyzing systemic artery pulsatile blood flow: comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements, *Am Heart J* 103, Seite 879-886.
- [134]Hynson, J.M.; Sessler, D.I.; Moayeri, A.; McGuire, J. und Schroeder, M. (1993): The effects of preinduction warming on temperature and blood pressure during propofol/nitrous oxide anesthesia, *Anesthesiology* 79 [2], Seite 219-228, discussion 21A-22A.
- [135]Kerner, T.; Hildebrandt, B.; Ahlers, O.; Deja, M.; Riess, H.; Draeger, J.; Wust, P. und Gerlach, H. (2002): Anaesthesiological experiences with whole body hyperthermia, *Int J Hypertherm* in press.
- [136]Connors Jr, A.F.; Speroff, T.; Dawson, N.V.; Thomas, C.; Harrell, F.E.J.; Wagner, D.; Desbiens, N.; Goldmann, L.; Wu, A.W.; Califf, R.M.; Fulkerson, W.J.J.; Vidaillet, H.; Broste, S.; Bellamy, P.; Lynn, J. und Knaus, W.A. (1996): The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients, *JAMA* 276, Seite 889-897.
- [137]Dalen, J.E. und Bone, R.C. (1996): Is it time to pull the pulmonary artery catheter?, *JAMA* 276, Seite 916-918.

- [138] Polanczyk, C.A.; Rohde, L.E.; Goldman, L.; Cook, E.F.; Thomas, E.J.; Marcantonio, E.r.; Mangione, C.M. und Lee, T.H. (2001): Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observation study, *JAMA* 286 [3], Seite 309-314.
- [139] Hausen, B.; Schäfers, H.J.; Rhode, R. und Haverich, A. (1992): Clinical evaluation of transtracheal Doppler for continuous cardiac output estimation, *Anesth Analg* 74, Seite 800-804.
- [140] Klotz, K.F.; Klingsiek, S.; Singer, M.; Wenk, H.; Eleftheriadis, S.; Kuppe, H. und Schmucker, P. (1995): Continuous measurement of cardiac output during aortic cross-clamping by oesophageal Doppler monitor ODM 1, *Br J Anaesth* 74, Seite 655-660.
- [141] Ryan, T.; Page, R.; Bouchier-Hayes, D. und Cunningham, A.J. (1992): Transoesophageal pulsed wave Doppler measurement of cardiac output during major vascular surgery: Comparison with the thermodilution technique, *Br J Anaesth* 69, Seite 101-104.
- [142] Spahn, D.R.; Schmid, E.R.; Tornic, M.; Jenni, R.; v.Segesser, L.; Turina, M. und Baetscher, A. (1990): Noninvasive versus invasive assessment of cardiac output after cardiac surgery: Clinical validation, *J Cardiothorac Anesth* 4, Seite 46-59.
- [143] Perrino, A.C. Jr; Fleming, J. und LaMantia, K.R. (1991): Transoesophageal Doppler cardiac output monitoring: Performance during aortic reconstructive surgery, *Anesth Analg* 73, Seite 705-710.
- [144] Looyenga, D.S.; Liebson, P.R.; Bone, R.C.; Balk, R.A. und v. Messer, J. (1989): Determination of cardiac output in critically ill patients by dual beam Doppler echocardiography, *Am J Coll Cardiol* 13, Seite 340-347.
- [145] Savino, J.S.; Troianos, C.A.; Aukburg, S.; Weiss, R. und Reichek, N. (1991): Measurement of Pulmonary Blood Flow with Transoesophageal Two-Dimensional and Doppler Echocardiography, *Anesthesiology* 75, Seite 445-451.
- [146] Darmon, P.L.; Hillel, Z.; Mogtader, A.; Mindich, B. und Thys, D. (1994): Cardiac output by transoesophageal echocardiography using contiuous-wave Doppler across the aortic walve, *Anesthesiology* 80, Seite 796-805.
- [147] Stein, M.S.; Barrat, S. McG und Purcell, G.J. (1991): Intraoperative assessment of the Lawrence 3000 Doppler Cardiac Output Monitor, *Anaesth Intens Care* 19, Seite 251-255.
- [148] Niclou, R.; Teague, M. und Lee, R. (1990): Clinical evaluation of a diameter sensing Doppler cardiac output meter, *Crit Care Med* 18, Seite 428-432.
- [149] Ng, H.W.; Walley, T.J. und Mostafa, S.M. (1994): Comparison of thermodilution, thoracic electrical bioimpedance and Doppler ultrasound cardiac output measurement, *Br J Anaesth* 73, Seite 119-120.
- [150] Brauer, L.P.; Prieshof, B.; Wiedemann, G.J.; Weiss, C.; Kriz, W.; Schramm, U.; Robins, H.I. und Pagel, H. (1998): Whole-body hyperthermia combined with ifosfamide and carboplatin causes hypotension and nephrotoxicity, *J Cancer Res Clin Oncol* 124 [10], Seite 549-554.
- [151] Foxall, P.J.; Singer, J.M.; Hartley, J.M.; Neild, G.H.; Lapsley, M.; Nicholson, J.K. und Souhami, R.L. (1997): Urinary proton magnetic resonance studies of early ifosfamide-induced nephrotoxicity and encephalopathy, *Clin Cancer Res* 3 [9], Seite 1507-1518.
- [152] Gruber, Y.; Hegewisch-Becker, S.; Bakshandeh-Bath, A; Sommer, H.; Hoffmann, R. und Hossfeld, D.K. (2000): Whole-Body Hyperthermia at 41,8°C combined with ifosfamide and carboplatin in relapsed ovarian carcinoma pretreated with a platin-containing regimen, *Ann Oncol* 11 [Suppl. 4], Seite 86.
- [153] Kozak, W.; Kluger, M.J.; Tesfaigzi, J.; Kozak, A.; Mayfield, K.P.; Wachulec, M. und Dokladny, K. (2000): Molecular mechanism of fever and endogenous antipyresis, *Ann N Y Acad Sci* 2000 [917], Seite 212-234.
- [154] Bussien, J.P.; Gaillard, R.C.; Nussberger, J.; Waeber, B.; Hofbauer, K.G.; Turnill, D.; Brogger, R. und Brunner, H.R. (1986): Haemodynamic role of vasopressin released during Finnish sauna, *Acta Endocrinol* 112 [2], Seite 166-171.

- [155]Bicego-Nahas, K.C.; Steiner, A.A.; Carnio, E.C.; Antunes-Rodrigues, J. und Branco, L.G. (2000): Antipyretic effect of arginine vasotocin in toads, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278 [6], Seite R1408-1414.
- [156]Kovacs, G.L.; Baars, A.M. und De Wied, D. (1992): Antipyretic effect of central arginine8-vasopressin treatment: V1 receptors specifically involved?, *Life Sci* 50 [21], Seite 1625-1630.
- [157]Ruwe, W.D.; Naylor, A.M. und Veale, W.L. (1985): Perfusion of vasopressin within the rat brain suppresses prostaglandin E-hyperthermia, *Brain Res* 338 [2], Seite 219-224.
- [158]Pittman, Q.J.; Chen, X.; Mouihate, A. und Martin, S. (1998): Vasopressin-induced antipyresis. Sex- and experience-dependent febrile responses, *Ann N Y Acad Sci* 856, Seite 53-61.
- [159]Parrott, R.F.; Vellucci, S.V. und Goode, J.A. (1999): Intravenous lysine vasopressein lowers body temperature in normal and febrile pigs, *Peptides* 20 [6], Seite 753-759.
- [160]Terlouw, E.M.; Kent, S.; Cremona, S. und Dantzer, R. (1996): Effect of intracerebroventricular administration of vasopressin on stress-induced hyperthermia in rats, *Physiol Behav* 60 [2], Seite 417-424.
- [161]Gulluoglu, B.M.; Bekraki, A.; Cerikcioglu, N.; Soyletir, G. und Aktan, A.O. (2001): Immunologic influences of hyperthermia in a rat model of obstructive jaundice, *Dig Dis Sci* 46 [11], Seite 2378-2384.
- [162]Multhoff, G.; Botzler, C.; Jennen, L.; Schmidt, J.; Ellwart, J. und Issels, R. (1997): Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells, *J Immunol* 158 [9], Seite 4341-4350.
- [163]Park, M.M.; Hornback, N.B.; Endres, S. und Dinarello, C.A. (1990): The effect of whole body hyperthermia on the immune cell activity of cancer patients, *Lymphokine Res* 9 [2], Seite 213-223.
- [164]Shen, R.N.; Lu, L.; Young, P.; Shidnia, H.; Hornback, N.B. und Broxmeyer, H.E. (1994): Influence of elevated temperature on natural killer cell activity, lymphokine-activated killer cell activity and lectin-dependent cytotoxicity of human umbilical cord blood and adult blood cells, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29 [4], Seite 821-826.
- [165]Shi, Q.; Xiong, Q.; Le, X. und Xie, K. (2001): Regulation of interleukin-8 expression by tumor-associated stress factors, *J Interferon Cytokine Res* 21 [8], Seite 553-566.
- [166]Evans, S.S.; Wang, W.C.; Bain, M.D.; Burd, R.; Ostberg, J.R. und Repasky, E.A. (2001): Fever-range hyperthermia dynamically regulates delivery to high endothelial venules, *Blood* 97 [9], Seite 2727-2733.
- [167]Ostberg, J.R.; Taylor, S.L.; Baumann, H. und Repasky, E. A. (2000): Regulatory effects of fever-range whole body hyperthermia on the LPS-induced acute inflammatory response, *J Leukoc Biol* 68 [6], Seite 815-820.
- [168]Multhoff, G.; Botzler, C.; Wiesnet, M.; Eissner, G. und Issels, R.D. (1995): CD3-large granular lymphocytes recognize a heat-inducible immunogenic determinant associated with the 72-kD heat shock protein on human sarcoma cells, *Blood* 86 [4], Seite 1374-1382.
- [169]Multhoff, G.; Botzler, C.; Wiesnet, M.; Muller, E.; Meier, T.; Wilmanns, W. und Issels, R.D. (1995): A stress-inducible 72-kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells, *Int J Cancer* 61 [2], Seite 272-279.
- [170]Schuster, J.M.; Zalutsky, M.R.; Noska, M.A.; Dodge, R.; Friedman, H.S.; Bigner, D.D. und Dewhirst, M.W. (1995): Hyperthermic modulation of radiolabelled antibody uptake in a human glioma xenograft and normal tissues, *Int J Hyperther* 11 [1], Seite 59-72.
- [171]Robins, H.I.; Kutz, M.; Wiedemann, G.J.; Katschinski, D.M.; Paul, D.; Grosen, E.A. und Tiggelaar, C.L. (1995): Cytokine induction by 41.8 degrees C whole body hyperthermia, *Cancer Lett* 97 [2], Seite 195-201.
- [172]Bick, R.L. (2002): Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care, *Clin Appl Thromb Hemost* 8 [1], Seite 1-31.
- [173]Bick, R.L.; Arun, B. und Frenkel, E.P. (1999): Disseminated intravascular coagulation. Clinical and pathophysiological mechanism and manifestations, *Haemostasis* 29 [2-3], Seite 111-134.

- [174] Dhainaut, J.F.; Marin, N.; Mignon, A. und Vinsonneau, C. (2001): Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes, *Crit Care Med* 29, Seite 42-47.
- [175] Fourrier, F.; Chopin, C.; Goudemand, J.; Hendrycx, S.; Caron, C.; Rime, A.; Marey, A. und Lestavel, P. (1992): Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared pattern of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies, *Chest* 101 [3], Seite 816-823.
- [176] Strother, S.V.; Bull, J.M. und Branham, S.A. (1986): Activation of coagulation during therapeutic whole body hyperthermia, *Thromb Res* 43 [3], Seite 353-360.
- [177] Diehl, K.A.; Crawford, E.; Shinko, P.D.; Tallmann Jr, R.D. und Oglesbee, M.J. (2000): Alterations in hemostasis associated with hyperthermia in a canine model, *Am J Hematol* 64 [4], Seite 262-270.
- [178] Oglesbee, M.J.; Diehl, K.A.; Crawford, E.; Kearns, R. und Krakowka, S. (1999): Whole body hyperthermia: effects upon canine immune and hemostatic functions, *Vet Immunol Immunopathol* 69 [2-4], Seite 185-199.
- [179] Lorente, J.A.; Garcia-Frade, L.J.; Landin, L.; de Pablo, R.; Torrado, C.; Renes, E. und Garcia-Avello, A. (1993): Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome, *Chest* 103 [5], Seite 1536-1542.
- [180] Sheth, S.B. und Carvalho, A.C. (1991): Protein S and C alterations in acutely ill patients, *Am J Hematol* 36 [1], Seite 14-19.
- [181] Bouchama, A.; Bridey, F.; Hammami, M.M.; Lacombe, C.; al-Shail, E.; al-Ohali, Y.; Combe, F.; al-Sedairy, S. und de Prost, D. (1996): Activation of coagulation and fibrinolysis in heatstroke, *Thromb Haemost* 76 [6], Seite 909-915.
- [182] Aoki, K.; Yoshino, A.; Ueda, Y.; Urano, T. und Takada, A. (1998): Severe heat stroke associated with high plasma levels of plasminogen activator inhibitor 1, *Burns* 24 [1], Seite 74-77.
- [183] Wojta, J.; Holzer, M.; Hufnagl, P.; Christ, G.; Hoover, R.L. und Binder, B.R. (1991): Hyperthermia stimulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human umbilical vein endothelial cells in vitro, *Am J Pathol* 139 [4], Seite 911-919.
- [184] Herman, T.S.; Sweets, C.C.; White, D.M. und Gerner, E.W. (1982): Effect of heating on lethality due to hyperthermia and selected chemotherapeutic drugs, *J Natl Cancer Inst* 68, Seite 487-491.
- [185] Pereira Arias, A.M.; Wester, J.P.J.; Blankendaal, M.; Schilthuis, M.S.; Kuijper, E.J.; Rademaker, B.M.P.; Stoutenbeek, C.P. und Rietbroek, R.C. (1999): Multiple organ dysfunction syndrome induced by whole-body hyperthermia and polychemotherapy in a patient with disseminated leiomyosarcoma of the uterus, *Intensive Care Med* 25 [9], Seite 1013-1016.
- [186] Robins, H.; Hugander, A.; Besozzi, M.; Schmitt, C.L.; Martin, P.A.; Zager, L.V. und Grossman, J. (1991): Beta-blockade during whole-body hyperthermia: a toxicity study in the dog, *Int J Hyperthermia* 7 [2], Seite 263-270.
- [187] Valdagni, R. und Amichetti, M. (1993): Report of a long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck cancer patients, *Int J Radiat Oncol* 28, Seite 163-169.
- [188] Sneed, P.K.; Stauffer, P.R. und McDermott, M.W. (1998): Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme., *Radiat Biol Phys* 40, Seite 287-295.
- [189] Hegewisch-Becker, S.; Gruber, Y.; Panse, J.; Atanackowic, D.; Niehaus, A. und Hossfeld, D.K. (2000): Whole-body Hyperthermia (WBH 41,8°C) as an adjunct to oxaliplatin (OXA)/5-FU/FA in high-dose (HD)-5-FU/FA or HD-5-FU/FA and CPT-11 refractory/relapsed advanced colorectal cancer, *Ann Oncol* 11 (Suppl.4), Seite 267PD.

## **8. DANKSAGUNG**

Herrn Prof. Dr. K.J. Falke danke ich, dass er mir in seiner Abteilung neben der klinischen Ausbildung auch wissenschaftliche Tätigkeiten ermöglichte und diese stets einfühlsam förderte. Ausserdem war er immer wieder mit wertvollen Anregungen und konkreten Hilfestellungen ein kompetenter und angenehmer Gesprächspartner.

Herrn Prof. Dr. H. Gerlach danke ich für die Möglichkeit, in seinem Labor und unter seiner Leitung wissenschaftlich arbeiten zu dürfen, sowie für Verständnis und Geduld, die er mir als Lehrer in der klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung entgegenbrachte.

Herrn Prof. Dr. H. Riess danke ich für seine stets freundliche und tatkräftige Hilfe bei klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen sowie für seine aufmunternden Worte in schwierigen Situationen.

Ich danke der gesamten interdisziplinären Arbeitsgruppe, die sich dem Projekt der Ganzkörper-Hyperthermie an der Charité, Berlin, mit grossem persönlichem Einsatz widmete. Hier gilt mein Dank vor allem Herrn Prof. Dr. P. Wust, Herrn Dr. B. Hildebrandt, Herrn Dr. J. Löffel und Frau J. Draeger.

Herrn O. Ahlers danke ich für die jahrelange vertrauensvolle und freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Durchführung der gemeinsamen Projekte.

Schließlich danke ich meiner Frau und meinen beiden Kindern für ihr liebevolles Verständnis für den zeitlichen Aufwand, den die wissenschaftliche Arbeit neben der klinischen Tätigkeit erforderte.