

VERTRÄGLICHKEIT EINER MEHRFACH
WIEDERHOLTEN ANÄSTHESIE MIT METHADON,
ALFAXALON UND ISOFLURAN WÄHREND DER
THERAPIE DES INOPERABLEN FELINEN
FIBROSARKOMS MIT IN THERMOSENSITIVEN
PHOSPHATIDYLDIGLYCERIN-LIPOSOMEN
EINGESCHLOSSENEM DOXORUBICIN IN
KOMBINATION MIT REGIONALER HYPERTERMIE

von Anke Müller

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

VERTRÄGLICHKEIT EINER MEHRFACH
WIEDERHOLTEN ANÄSTHESIE MIT METHADON,
ALFAXALON UND ISOFLURAN WÄHREND DER
THERAPIE DES INOPERABLEN FELINEN
FIBROSARKOMS MIT IN THERMOSENSITIVEN
PHOSPHATIDYLDIGLYCERIN-LIPOSOMEN
EINGESCHLOSSENEM DOXORUBICIN IN
KOMBINATION MIT REGIONALER HYPERTERMIE

von Anke Müller

aus Nördlingen

München 2015

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haus- und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger
Mitbetreuung durch Dr. René Dörfelt

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Tag der Promotion:

18. Juli 2015

Für Kira

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Methadon	3
1.1.	Allgemeines.....	3
1.2.	Methadon in der Humanmedizin.....	4
1.3.	Methadon in der Tiermedizin.....	4
1.4.	Nebenwirkungen	6
1.4.1.	Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen	6
1.4.1.1.	Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Humanmedizin	6
1.4.1.2.	Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Tiermedizin.6	
1.4.2.	Weitere Nebenwirkungen.....	8
2.	Alfaxalon	9
2.1.	Allgemeines.....	9
2.2.	Alfaxalon in der Tiermedizin	10
2.3.	Nebenwirkungen	11
2.3.1.	Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Tiermedizin	11
2.3.2.	Weitere Nebenwirkungen.....	12
3.	Isofluran	13
3.1.	Allgemeines.....	13
3.2.	Isofluran in der Humanmedizin.....	14
3.3.	Isofluran in der Tiermedizin.....	14
3.4.	Nebenwirkungen	15
3.4.1.	Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen	15
3.4.1.1.	Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Humanmedizin	15
3.4.1.2.	Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Tiermedizin	15
3.4.2.	Weitere Nebenwirkungen.....	16
4.	Balancierte Anästhesie mittels Methadon, Alfaxalon und Isofluran...16	

4.1.	Definition der balancierten Anästhesie	16
4.2.	Kombination aus Methadon, Alfaxalon und Isofluran.....	17
5.	Verwendung von Liposomen als Nanocarrier	18
5.1.	Allgemeines.....	18
5.2.	Wirkstofffreisetzung im Tumorgewebe	19
5.3.	Liposomales Doxorubicin	20
6.	Hyperthermie.....	20
6.1.	Allgemeines.....	20
6.2.	Mechanismus und Wirkungsweise der Hyperthermie	21
6.3.	Kombination aus Hyperthermie und anderen onkologischen Behandlungsmethoden	21
7.	Systemische toxische Effekte	22
7.1.	Durch Doxorubicin hervorgerufene systemische toxische Effekte.....	22
7.2.	Durch Liposomen hervorgerufene systemische toxische Effekte	23
7.3.	Durch Hyperthermie hervorgerufene systemische toxische Effekte.....	29
III.	MATERIAL UND METHODEN	30
1.	Ethische Gesichtspunkte.....	30
2.	Katzen.....	30
3.	Anästhesieprotokoll.....	30
4.	Medikation	31
5.	Studienprotokoll.....	33
5.1.	Doxorubicinstufen.....	33
5.2.	Präanästhetische Untersuchungen	33
5.3.	Anästhesie	33
5.4.	Hyperthermie und thermosensitives liposomales Doxorubicin	34
6.	Datenerfassung	34
7.	Statistische Analyse	35
IV.	ERGEBNISSE	37
1.	Katzen.....	37
1.1.	Altersverteilung.....	37
1.2.	Geschlechtsverteilung	37

1.3.	Rasseverteilung	37
1.4.	Gewichtsverteilung.....	37
2.	Untersuchungsdaten	37
2.1.	Präanästhetische Untersuchung.....	37
2.2.	Anästhesie	38
2.2.1.	Anästhetika.....	38
2.2.2.	Herzfrequenz	38
2.2.3.	Systolischer arterieller Blutdruck.....	39
2.2.4.	Sauerstoffsättigung.....	40
2.2.5.	Endexspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck	40
2.2.6.	Temperatur	41
2.2.6.1.	Rektale Temperatur	41
2.2.6.2.	Oesophageale Temperatur.....	41
2.2.6.3.	Intratumorale Temperatur	42
2.3.	Sonstige Medikation.....	42
2.4.	Weitere Nebenwirkungen, Komplikationen und toxische Effekte.....	42
V.	DISKUSSION	44
1.	Zusammenfassung der Studie	44
2.	Studienprotokoll.....	44
3.	Nebenwirkungen, Komplikationen und toxische Effekte.....	49
4.	Limitationen, Ausblick	57
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	59
VII.	SUMMARY.....	61
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	63
IX.	ANHANG	84
1.	Patientendaten	84
2.	Untersuchungsdaten	87
3.	Medikation	91
4.	Messwerte.....	93
X.	DANKSAGUNG	118

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
®	registrierte Marke
♂	männlich
♂k	männlich kastriert
♀	weiblich
♀k	weiblich kastriert
ANOVA	Varianzanalyse
ASA	American Society of Anesthesiologists
br	blass-rosa
°C	Grad Celsius
C1q, C3a, C5a, C5, C5b - C9	Komplementfaktoren
CARPA	C activation-related pseudo allergy
D-Methadon	Dextromethadon
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DOX	Doxorubicin
DPPG2	1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol
Dr.	Doktor
EKH	Europäisch Kurzhaar
EPR-Effekt	enhanced permeability and retention effect
et al.	et alii
et CO ₂	endexspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck

et ISO	endexspiratorische Isoflurankonzentration
GABA _A -Rezeptor	γ -Aminobuttersäure _A -Rezeptor
gvers	gering inspiratorisch verschärft
HG	systolisches Herzgeräusch
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
L-Methadon	Levomethadon
m ²	Quadratmeter
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MASP	mannose-binding lectin-associated serine protease
mbar	Millibar
MBL	mannose-binding lectin
mEq	milliequivalent
μ g	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
μ mol	Mikromol
mmol	Millimol
nb	nicht beurteilbar
nd	nicht durchführbar

ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NWK	Norwegische Waldkatze
obB	ohne besonderen Befund
p	probability, Signifikanzwert, Überschreitungswahrscheinlichkeit
pg	pigmentiert
PEGylierung	Bindung von Methoxypolyethylenglykolen
r	rosa
R ²	Bestimmtheitsmaß der linearen Regressionsanalyse
RHT	regionale Hyperthermie
SpO ₂	mit dem Pulsoxymeter gemessene arterielle Sauerstoffsättigung
s. c.	subkutan
SC5B-9	terminaler Komplementkomplex
sCR1	soluble complement receptor 1
T _m	Phasenumwandlungstemperatur
TSL	thermosensitive Liposomen
Univ.-Prof	Universitätsprofessor
vers	inspiratorisch verschärft

I. EINLEITUNG

Zu den gängigen Behandlungsmethoden von Weichteilsarkomen zählen neben der Chirurgie die Strahlen- und die Chemotherapie (ZABIELSKA et al., 2012). Der Einsatz von liposomalen Transportsystemen stellt einen neuen Schritt in der chemotherapeutischen Behandlung von Weichteilsarkomen dar. Das Prinzip beruht auf einer zielgerichteten Wirkstofffreisetzung im Tumorgewebe bei einer möglichst geringen Wirkstoffabgabe im restlichen Gewebe (LANDON et al., 2011) und einer signifikanten Verbesserung des Toxizitätsspektrums (HUBERT et al., 2000). Thermosensitive Liposomen (TSL) in Kombination mit Hyperthermie und die temperaturgetriggerte Wirkstofffreisetzung gelten als weiterer Fortschritt in der Entwicklung von liposomalen Chemotherapeutika (LANDON et al., 2011).

In der vorliegenden Studie wurden Katzen mit inoperablem felinem Fibrosarkom, die in die Anästhesierisikoklassen 2 und 3 nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) eingestuft werden konnten (POSNER, 2007), einer mehrfach wiederholten Allgemeinanästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran im Rahmen einer Behandlung mit Doxorubicin (DOX)-beladenen thermosensitiven Phosphatidylglycerin-Liposomen, die auf dem synthetischen 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphodiglycerol basieren (DPPG2-TSL-DOX), in Kombination mit regionaler Hyperthermie (RHT) unterzogen. Aufgrund der wiederholt notwendigen Anästhesien während des Therapiezeitraumes wurde eine balancierte Anästhesie gewählt, deren Einzelkomponenten sich durch ein verhältnismäßig geringes Spektrum an Nebenwirkungen auszeichnen (EGER, 1984; HIKASA et al., 1996; ROHRER BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005; BOSING et al., 2012; BORTOLAMI et al., 2013; CAMPAGNA et al., 2014). Die Kombination der angewandten Anästhetika bei Hund und Katze wurde nach Stand des Autors bislang in nur wenigen Studien untersucht (PSATHA et al., 2011; BORTOLAMI et al., 2013).

Es wurde in der vorliegenden Studie die Hypothese aufgestellt, dass die mehrfach wiederholte Anästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran während der Therapie des inoperablen felineen Fibrosarkoms mit DPPG2-TSL-DOX in Kombination mit RHT gute Voraussetzungen für eine wiederholte Anwendung mit geringen Nebenwirkungen bietet. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden

die Auswirkungen einer mehrfach wiederholten Anästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran bei der Katze evaluiert. Des Weiteren wurde untersucht, ob es im Rahmen der RHT zu einer systemischen Hyperthermie kommt.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Methadon

1.1. Allgemeines

Methadon gehört der Gruppe der synthetischen Opioide an. Es besitzt zwei Enantiomere, das D- oder Dextromethadon und das L- oder Levomethadon, welche durch ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bedingt sind. Bei dem in der Medizin für gewöhnlich verwendeten DL-Methadon handelt es sich um ein racemisches Gemisch (INTURRISI, 2005).

Methadon besitzt eine analgetische Wirkung durch seine agonistische Aktivität am μ -Rezeptor. Das Opioid übt zudem eine antagonistische Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) aus (FERREIRA et al., 2011a). Die antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor vermindert die schmerzleitende Funktion der Rückenmarksbahnen (GORMAN et al., 1997). L-Methadon, welches an den μ -Opioid-Rezeptor bindet, ist in erster Linie für die analgetische Wirkung verantwortlich, während das D-Isomer vor allem eine antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor ausübt, welche die NMDA-induzierte Hyperalgesie beeinflusst (EAP et al., 2002; INTURRISI, 2005). Die Affinität zum NMDA-Rezeptor wird für L-Methadon ungefähr gleich stark im Vergleich zu D-Methadon beschrieben (EAP et al., 2002). Im Gegensatz zu anderen Opioiden hemmt Methadon zudem die Wiederaufnahme von Serotonin und Norepinephrin (CODD et al., 1995; GORMAN et al., 1997; FISHMAN et al., 2002) und begünstigt die Blockade des nikotinischen Acetylcholinrezeptors. Diesen Eigenschaften wird eine zusätzliche Rolle in der analgetischen Wirkung von Methadon zugeschrieben (XIAO et al., 2001).

Methadon liegt zu 13 % in freier Form vor. Der Großteil des Opioids ist an Plasmaproteine, vor allem an alpha-1-Säure-Glykoprotein, des Weiteren an Albumin und Lipoproteine gebunden (EAP et al., 2002).

Bei Methadon handelt es sich um eine fettlösliche Substanz. Bei oraler Aufnahme werden beim Menschen Spitzplasmakonzentrationen nach zwei bis vier Stunden beschrieben (EAP et al., 2002). Bei der Katze werden bei transmukosaler Methadonanwendung Spitzplasmakonzentrationen nach zwei Stunden und bei

intravenöser (i. v.) Gabe Spitzenplasmakonzentrationen nach zehn Minuten dokumentiert (FERREIRA et al., 2011a). Die Eliminationshalbwertzeit von Methadon beim Menschen liegt bei 22 (EAP et al., 2002) bis 25 Stunden (BERKOWITZ, 1976). Die Eliminationshalbwertzeit von i. v. verabreichtem Methadon bei Hunden wird in der Literatur mit 1,53 bis 4,30 Stunden angegeben (MAIANTE et al., 2009). Die mittlere Bioverfügbarkeit des Opioids beim Menschen liegt bei 75 % (36 – 100 %). Den Eliminationsweg von Methadon stellt die Metabolisierung durch N-Demethylierung und Zyklisierung in der Leber dar. Es wird davon ausgegangen, dass die Elimination ungebunden erfolgt. Die entstehenden Hauptmetaboliten gelten als pharmakologisch inaktiv. Bei dem geringen Anteil an ungebundenem Methadon handelt es sich um die pharmakologisch aktive Form (CORKERY et al., 2004). Der Biotransformation in der Leber folgt die Elimination sowohl der Metaboliten, als auch des unveränderten Methadons, mittels renaler und fäkaler Ausscheidung über die Galle (EAP et al., 2002; CORKERY et al., 2004). Die therapeutische Breite von Methadon ist bei Hunden und Katzen verhältnismäßig groß (PASCOE, 2000).

1.2. Methadon in der Humanmedizin

In der Humanmedizin wird Methadon zur Behandlung starker Schmerzen angewandt (INTURRISI, 2005). Morley und Mitarbeiter (2003) wiesen in einer randomisierten Doppelblindstudie zudem nach, dass Methadon auch in Bezug auf neuropathische Schmerzen einen analgetischen Effekt besitzt (MORLEY et al., 2003). Des Weiteren spielt Methadon in der Humanmedizin als Heroin-Ersatzstoff eine Rolle (BOWDLE et al., 2004). Methadon ist charakterisiert durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine lange Wirkungsdauer beim Menschen (GOURLAY et al., 1982). In der Humanmedizin wird davon ausgegangen, dass Methadon beim Menschen dieselbe analgetische Potenz wie Morphin besitzt (MAIANTE et al., 2009).

1.3. Methadon in der Tiermedizin

In der Tiermedizin wird Methadon sowohl als Analgetikum, als auch als Sedativum eingesetzt (MAIANTE et al., 2009). Die analgetische Potenz von Methadon bei Hunden wird mit 1,75-mal höher als diejenige von Morphin beschrieben (VAUPEL & JASINSKI, 1997). Ein Eintreten eines guten analgetischen Effektes wird bei der Katze, sowohl nach transmukosaler, als auch

nach i. v. Applikation nach zehn Minuten beobachtet. Die Dauer des analgetischen Effektes wird bei transmukosaler Gabe mit vier oder mehr Stunden und bei i. v. Verabreichung mit zwei oder mehr Stunden angegeben (FERREIRA et al., 2011a).

Bezüglich der Anwendung von Methadon bei der Katze ist nur eine begrenzte Anzahl an Studien verfügbar (BORTOLAMI et al., 2013). In diesen Studien erwies sich Methadon als ein wirksames Analgetikum, dessen analgetische Wirksamkeit dosisabhängig ist (MOLLENHOFF et al., 2005; STEAGALL et al., 2006). Eine sedative Wirkung von Opioiden bei Katzen als auch bei Hunden wurde in mehreren Studien beschrieben (PASCOE, 2000; WRIGHT, 2002). Der sedative Effekt bei Katzen wurde jedoch als gering bis fehlend im Vergleich zum Hund beschrieben (ROHRER BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005; MAIANTE et al., 2009; MONTEIRO et al., 2009).

Eine Dosierung von 0,3 mg/kg i. v. von Methadon ergab in einer Studie von FERREIRA und Mitarbeiter (2011) einen schnellen und deutlichen sedativen Effekt bei einem Großteil der Studienkatzen, der nach einer bis fünf Minuten eintrat und zwischen zwei und sechs Stunden anhielt (FERREIRA et al., 2011a). Ebenfalls einen schnellen Wirkungseintritt bei Katzen beschrieben MOLLENHOFF und Mitarbeiter (2005) (MOLLENHOFF et al., 2005). BORTOLAMI und Mitarbeiter (2013) konnten in ihrer Studie einen geringen sedativen Effekt bei mit Methadon in einer Dosierung von 0,5 mg/kg intramuskulär (i. m.) in Kombination mit Acepromazin in einer Dosierung von 0,05 mg/kg i. m. prämedizierten Katzen zeigen. In den durchgeführten Studien, in denen Methadon mit 0,1 – 0,6 mg/kg dosiert wurde, wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet (BORTOLAMI et al., 2013). Die in der Literatur verwendeten Dosierungen für die Anwendung von Methadon bei der Katze befinden sich zwischen 0,1 und 0,6 mg/kg (ROHRER BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005; STEAGALL et al., 2006; FERREIRA et al., 2011a; BORTOLAMI et al., 2013).

1.4. Nebenwirkungen

1.4.1. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen

1.4.1.1. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Humanmedizin

In einer humanmedizinischen Studie, in der die Studienteilnehmer einen i. v. Bolus Methadon in einer Dosierung von 20 mg erhielten, traten keine hämodynamischen Veränderungen auf die Methadongabe auf. Bei zwei der Patienten wurde ein Anstieg des Histaminplasmaspiegels nach Methadongabe beobachtet (BOWDLE et al., 2004). In einer weiteren Studie wurde beim Menschen ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Plasmahistaminkonzentration und den Parametern Herzfrequenz und Blutdruck festgestellt. Ein Anstieg der Plasmahistaminkonzentration von einem Ausgangswert von ≤ 1 ng/ml auf 3 – 5 ng/ml führte zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Ein Blutdruckabfall wurde bei Plasmahistaminspiegeln von 6 – 8 ng/ml beobachtet (LORENZ, 1975). Weitere Studien in der Humanmedizin belegten einen Zusammenhang zwischen Opioid-induziertem Plasmahistaminanstieg und daraus resultierenden hämodynamischen Veränderungen in Form einer Tachykardie und eines Blutdruckabfalles (ROSOW et al., 1982). Wie auch bei der Gabe von Morphin, kann es beim Menschen durch die i. v. Gabe von Methadon in seltenen Fällen zur Freisetzung von Histamin aus Mastzellen kommen, was zu einer Hypotension führen kann (FLACKE et al., 1987; BOWDLE et al., 2004). Mehrere humanmedizinische Studien belegten eine durch Methadon hervorgerufene dosisabhängige respiratorische Depression (HUNT & BRUERA, 1995; CORKERY et al., 2004; RETTOL et al., 2007; MEGARBANE et al., 2007).

1.4.1.2. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Tiermedizin

Zu den am häufigsten in der Tiermedizin beobachteten Nebenwirkungen zählt die kardiorespiratorische Depression, die in den meisten Fällen jedoch höchstens geringfügig ausgeprägt ist (BORTOLAMI et al., 2013). Bei der Verabreichung von Methadon in höheren Dosierungen von 0,5 – 1 mg/kg an Hunde, die bei Bewusstsein waren, wurde ein dosisabhängiges Absinken der Herzfrequenz von 19 – 28 % bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg bis auf 32 – 46 % bei einer

Dosierung von 1 mg/kg beobachtet. Der mittlere arterielle Blutdruck stieg auf Werte von 23 % (0,5 mg/kg) und 25 % (1 mg/kg) an (MAIANTE et al., 2009). GAROFALO und Mitarbeiter (2012) bestätigten diese Beobachtungen bei Hunden, die bei Bewusstsein waren. Auch in dieser Studie kam es nach der Gabe von Methadon in einer Dosierung von 1 mg/kg i. v. zu einem milden Abfall der Herzfrequenz um 15 – 33 % sowie zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes um bis zu 26 % (GAROFALO et al., 2012). In therapeutischer Dosierung wurden selbst bei hämodynamisch instabilen Patienten in den meisten Fällen keine kardiovaskulären Nebenwirkungen beobachtet (ROBINSON et al., 1988). Eine durch Methadon hervorgerufene Histaminausschüttung im Rahmen von *ex vivo*-Untersuchungen an der *Dura mater* von Hunden wurde beschrieben (YAKSH et al., 2013). STANLEY und Mitarbeiter (1980) nannten dosisabhängige geringfügige kardiovaskuläre Veränderungen nach der i. v. Gabe von Methadon bei Hunden. Kumulative Dosen von 0,3 – 5,3 mg/kg ergaben keine erheblichen kardiovaskulären Veränderungen. Ein milder bis moderater Abfall des kardialen Auswurfs wurde bei einer kumulativen Dosis von 5,3 mg/kg beobachtet (STANLEY et al., 1980). SCHLITT und Mitarbeiter (1978) beobachteten respiratorische Depression in Folge von Methadongabe bei wachen Hunden (SCHLITT et al., 1978).

MOLLENHOFF und Mitarbeiter (2005) beschrieben nach einer subkutanen (s. c.) L-Methadongabe von 0,3 mg/kg bei wachen Katzen keine Abweichungen von Herzfrequenz und Blutdruck über die Referenzwerte hinaus (MOLLENHOFF et al., 2005). Auch eine i. m. Gabe rief keine signifikanten Abweichungen in Bezug auf die Herzfrequenz hervor (ROHRER BLEY et al., 2004). In einer von BORTOLAMI und Mitarbeiter (2013) durchgeföhrten Studie an Katzen wurden ebenfalls keine ernsten kardiorespiratorischen Veränderungen auf Methadon beobachtet (BORTOLAMI et al., 2013). FERREIRA und Mitarbeiter (2011) beschrieben ebenso keine Veränderung der Herzfrequenz bei transmukosaler Gabe von 0,3 mg/kg Methadon bei Katzen, wohingegen sie einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz um 18 % und 15 % zehn und 30 Minuten nach i. v. Methadongabe in einer Dosierung von 0,3 mg/kg dokumentierten. Die Herzfrequenz lag jedoch immer im Referenzbereich. Sowohl bei transmukosaler, als auch bei i. v. Gabe beobachteten sie ein signifikantes Abfallen der Atemfrequenz im Zeitraum zehn Minuten bis sechs Stunden nach i. v.

Methadonverabreichung und zum Zeitpunkt vier Stunden bei transmukosaler Methadongabe, die jedoch ebenfalls nicht unterhalb der Referenzwerte lag (FERREIRA et al., 2011a). Die von FERREIRA und Mitarbeiter (2011) veröffentlichten Ergebnisse in Bezug auf die Atemfrequenz stimmen mit denen vorangegangener Studien an Katzen überein (ROHRER BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005).

1.4.2. Weitere Nebenwirkungen

In der Humanmedizin wurden Übelkeit, Erbrechen, ein trockener Mund und Transpiration als häufigste Nebenwirkungen auf Methadongabe beschrieben. Allergische Reaktionen sind sehr selten (WOLFF, 2002).

In einer bei Hunden durchgeführten Studie wurde ein Absinken der inneren rektalen Körpertemperatur auf Methadongabe beobachtet (MAIANTE et al., 2009). Des Weiteren wurde bei allen Hunden eine durch Methadon ausgelöste Dysphorie beschrieben (GAROFALO et al., 2012).

Bei Katzen führte Methadon zu keiner Veränderung der inneren Körpertemperatur (FERREIRA et al., 2011a). Ein Nebeneffekt aller Opioide bei Katzen ist eine ausgeprägte Mydriasis (BORTOLAMI et al., 2013). FERREIRA und Mitarbeiter (2011) beobachteten bei allen Katzen, die Methadon erhielten, eine markante Mydriasis (FERREIRA et al., 2011a). Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen weiterer Studien überein (ROHRER BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005). Opioide bewirken eine Stimulation des sympathischen Nervensystems (GAUMANN et al., 1988) und die Mydriasis entsteht durch die Freisetzung von Katecholaminen aus den Nebennieren (WALLENSTEIN & WANG, 1979). Häufig treten bei mit Opioiden behandelten Katzen zudem euphorische Verhaltensweisen, wie Schnurren auf (STEAGALL et al., 2006; ROBERTSON, 2008; FERREIRA et al., 2011a). Speicheln und Übelkeit sind weitere öfter beschriebene Begleiterscheinungen (ROBERTSON, 2008; FERREIRA et al., 2011a). FERREIRA und Mitarbeiter (2011) beobachteten zudem eine vereinzelt auftretende Geräuschempfindlichkeit bei Katzen (FERREIRA et al., 2011a). Dysphorie, die beispielsweise durch Fauchen, Beißen, Kratzen, Unruhe, Aufregung oder Ängstlichkeit, zum Ausdruck kommt, wurde bei Katzen hingegen nicht beschrieben (ROHRER BLEY et al., 2004; STEAGALL et al., 2006; FERREIRA et al., 2011a).

2. Alfaxalon

2.1. Allgemeines

Bei Alfaxalon (3a-hydroxy-5a-pregnane-11,20-dione), handelt es sich um ein synthetisches Neurosteroidanästhetikum (WHITTEM et al., 2008). Die anästhetische und muskelrelaxierende Wirkung ist auf ein Interagieren mit dem γ -Aminobuttersäure_A-Rezeptor (GABA_A-Rezeptor) zurückzuführen (O'HAGAN et al., 2012).

Die Eliminationshalbwertszeit bei einer Dosierung von 5 mg/kg i. v. beträgt bei Katzen 45,2 Minuten. Obwohl Alfaxalon eine nicht lineare Pharmakokinetik besitzt, konnte keine klinisch relevante Akkumulation nach Verabreichung klinischer Dosen nachgewiesen werden (WHITTEM et al., 2008). Für Hunde gaben FERRE und Mitarbeiter (2006) eine Eliminationshalbwertszeit von $24,0 \pm 1,9$ Minuten bei einer Dosierung von 2 mg/kg und $37,4 \pm 1,6$ Minuten bei einer Dosierung von 10 mg/kg an (FERRE et al., 2006).

BOSING und Mitarbeiter (2012) beobachteten eine schnelle und ruhige Narkoseeinleitung ohne Exzitationen bei Katzen, die mit Alfaxalon eingeleitet wurden. Die Aufwachphase bis zum Erlangen des vollen Bewusstseins, die zwischen 21 und 93 Minuten dauerte, war in den meisten Fällen ruhig (BOSING et al., 2012). WHITTEM und Mitarbeiter (2008) dokumentierten ebenfalls eine rasche Einleitungsphase bei Katzen von 23,2 Sekunden (13,0 – 48,0 Sekunden). Für die Aufwachphase gaben sie die folgenden dosisabhängigen Zeiträume an. Nach einer einmaligen i. v. Injektion von 5 mg/kg Alfaxalon dauerte es 45 Minuten bis zum Anheben des Kopfes und 69 Minuten bis ein selbstständiges Stehen möglich war. Bei einer Alfaxalondosis von 25 mg/kg lagen die entsprechenden Werte bei 172 und 204 Minuten (WHITTEM et al., 2008). Eine schnelle, ruhige und als frei von Zwischenfällen gekennzeichnete Einleitungsphase wurde durch mehrere Studien bestätigt (WHITTEM et al., 2008; MUIR et al., 2009; KALCHOFNER GUERRERO et al., 2014). Bei Hunden wurde ebenfalls eine rasche und komplikationsfreie Anästhesieeinleitung von unter einer Minute bei i. v. Alfaxaloninjektion beschrieben. In der Aufwachphase wurden vereinzelt dosisunabhängig Aufregung und Geräuschempfindlichkeit beobachtet, wobei der Großteil der Hunde ohne Komplikationen erwachte (FERRE et al., 2006; AMBROS et al., 2008).

Verwendete klinische Dosierungen von Alfaxalon zur Einleitung prämedizierter Katzen sind in der Literatur von 1,7 mg/kg (0,7 – 3,0 mg/kg) bis 4,7 ± 0,5 mg/kg (MATHIS et al., 2012; O'HAGAN et al., 2012; BETHS et al., 2013; BORTOLAMI et al., 2013) zu finden. In allen Fällen bis auf die von GRUBB und Mitarbeiter (2013) durchgeführte Studie wurde Alfaxalon i. v. über 60 Sekunden nach Effekt, bis eine Intubation möglich war, gegeben. GRUBB und Mitarbeiter (2013) verabreichten 5 mg/kg Alfaxalon i. m. KALCHOFNER GUERRERO und Mitarbeiter (2014) verabreichten nicht prämedizierten Katzen 5 mg/kg Alfaxalon i. v., um einen intubationsfähigen Zustand zu erreichen (KALCHOFNER GUERRERO et al., 2014).

2.2. Alfaxalon in der Tiermedizin

Alfaxalon wurde erstmals 1971 als Einleitungsanästhetikum zur i. v. Injektion für Katzen in Kombination mit Alphadolon in Form von Saffan® (Schering-Plough Animal Health, Summit, New Jersey, USA) in der Veterinärmedizin zugelassen. Das in Saffan® enthaltene Lösungsmittel Cremophor®-EL, ein polyethoxyliertes Rizinusöl, führte durch eine Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen zu unerwünschten Nebenwirkungen. Im Jahr 2000 kam in Australien eine wasserlösliche Rezeptur von Alfaxalon (Alfaxan®, Jurox Pty Ltd, Rutherford, New South Wales, Australien) auf den Markt, die Alfaxalon als alleinigen Wirkstoff und 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin als Lösungsmittel enthielt und somit keine Histaminfreisetzung hervorrief (WHITTEM et al., 2008; MATHIS et al., 2012; O'HAGAN et al., 2012). Durch die nicht mehr vorhandene Histaminfreisetzung blieben die zuvor beobachteten Nebenwirkungen wie an den Ohrmuscheln und Pfoten lokalisierte Hyperämie und Ödeme, Urtikaria, Erytheme und gravierendere Hypersensitivitätsreaktionen wie Larynxödeme, Hypotension und Versterben aus (ZAKI et al., 2009). Diese neue wasserlösliche Rezeptur (Alfaxan®, Vétoquinol, UK) wurde 2007 für die Anwendung in der Veterinärmedizin in Großbritannien zugelassen (PSATHA et al., 2011). Alfaxalon wird heute als Einleitungs- und Erhaltungsanästhetikum bei Hunden und Katzen eingesetzt (KALCHOFNER GUERRERO et al., 2014).

2.3. Nebenwirkungen

2.3.1. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Tiermedizin

Studien über mit Alfaxalon eingeleitete Hunde beschrieben einen Abfall des Blutdruckes bei einem Anstieg der Herzfrequenz nach Alfaxalongabe. Innerhalb von 15 – 30 Minuten kam es zu einer Stabilisierung des Blutdruckes im Ausgangsbereich (AMBROS et al., 2008; MUIR et al., 2008). In einer an Hunden durchgeführten Studie rief eine Alfaxalongabe von bis zu 4 mg/kg i. v. nach Effekt keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf Pulsfrequenz und Blutdruck hervor, wohingegen eine signifikante Verringerung der Atemfrequenz von 66 ± 31 Atemzüge pro Minute direkt vor der Einleitung und 33 ± 17 Atemzüge pro Minute unmittelbar nach Alfaxalongabe und 32 ± 19 Atemzüge pro Minute nach weiteren fünf Minuten beschrieben wurde (MANEY et al., 2013).

In einer von WHITTEM und Mitarbeiter (2008) durchgeführten Studie an nicht prämedizierten Katzen blieben sowohl die kardiovaskulären, als auch die respiratorischen Werte während der Einleitung und während der Erhaltungsphase mit Alfaxalon stabil. Die durchschnittliche Pulsfrequenz sank von 236 Schläge/Minute im Wachzustand auf 221 Schläge/Minute nach Einleitung. Erhaltungsboli von 2 mg/kg Alfaxalon i. v. führten zu keiner weiteren Veränderung der Pulsfrequenz. Fünf Minuten nach Einleitung wurde ein geringer Blutdruckabfall beobachtet, der sich aber auch nach erneuter Alfaxalongabe zur Erhaltung der Anästhesie stabilisierte oder sich wieder zum Ausgangswert zurückregulierte (WHITTEM et al., 2008). MUIR und Mitarbeiter (2009) beobachteten in ihrer Studie eine dosisabhängige kardiorespiratorische Depression von Alfaxalon bei Katzen, die bei der Höchstdosis von 50 mg/kg Alfaxalon i. v. am stärksten ausgeprägt war. Ein Abfall der Herzfrequenz, eine Verminderung des Herzzeitvolumens, ein Abfall des Blutdruckes sowie eine geringere Atemfrequenz und ein vermindertes Atemminutenvolumen im Vergleich zu den entsprechenden Werten im Wachzustand waren bei den Dosierungen 5 mg/kg und 15 mg/kg nur gering ausgeprägt. Es traten in der vorliegenden Studie keine Arrhythmien auf. Apnoe wurde bei keiner der Katzen bei einer Dosierung von 5 mg/kg beobachtet. Die Dosierung von 15 mg/kg rief bei 25 % der Katzen eine Apnoe hervor. Bei einer Dosierung von 50 mg/kg trat bei allen Studienkatzen

Apnoe auf. Die Dauer der apnoischen Phase wurde als dosisabhängig beschrieben. Es wurde ein dosisabhängiger Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes dokumentiert (MUIR et al., 2009). CAMPAGNA und Mitarbeiter (2014) gelang es in einer Studie an Katzen, die mit Alfaxalon oder Propofol eingeleitet und erhalten wurden, die geringeren respiratorischen Nebenwirkungen von Alfaxalon im Vergleich zu Propofol zu zeigen. Bei den Katzen, die Alfaxalon erhielten, wurden im Gegensatz zu den Katzen aus der Propofolgruppe keine endexspiratorischen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke (et CO_2) über 55 mmHg und keine arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2) unter 90 % beobachtet. Bei den Katzen aus der Propofolgruppe traten in vier Fällen et CO_2 -Werte über 55 mmHg und in sechs Fällen eine SpO_2 unter 90 % auf. Sowohl in der Alfaxalongruppe als auch in der Propofolgruppe zeigten 10 % der Katzen Apnoe auf die Medikamentengabe (CAMPAGNA et al., 2014). In einer von BOSING und Mitarbeiter (2012) durchgeführten Studie führte Alfaxalon bei keiner der Katzen zum Atemstillstand (BOSING et al., 2012). Die SpO_2 in einer von WHITTEM und Mitarbeiter (2008) durchgeführten Studie an Katzen, die mit Alfaxalon eingeleitet und erhalten wurden, betrug bei der Inhalation von Raumluft Werte zwischen 93 % direkt vor Anästhesieeinleitung und 88 % zum Zeitpunkt zehn bis 15 Minuten nach Einleitung. WHITTEM und Mitarbeiter (2008) konnten weder in der Einleitungsphase, noch während der Anästhesieerhaltung mit Alfaxalon Apnoe bei den Studienkatzen beobachten (WHITTEM et al., 2008). Ähnliche Beobachtung machten KALCHOFNER GUERRERO und Mitarbeiter (2014) in ihrer Studie, in der Alfaxalon bei keiner Katze Apnoe in der Einleitungsphase hervorrief (KALCHOFNER GUERRERO et al., 2014).

2.3.2. Weitere Nebenwirkungen

Bei einzelnen Katzen wurden Hyperakusie, Muskeltremor und ein kurzzeitiger Opistotonus in der Aufwachphase dokumentiert (BOSING et al., 2012). KALCHOFNER GUERRERO und Mitarbeiter (2014) beobachteten in ihrer Studie an Katzen, bei denen die Anästhesieeinleitung und die Erhaltung mittels Alfaxalon durchgeführt wurden, bei 50 % der Tiere innerhalb der ersten Stunde nach Beendigung der Anästhesie Exzitationen, Zittern, Myoklonus sowie eine Steifheit der Vordergliedmaße (KALCHOFNER GUERRERO et al., 2014). Ähnliche Beobachtungen machten MATHIS und Mitarbeiter (2012), die Zittern, Rudern, Tremor und Opistotonus bei einem Teil der mit Alfaxalon anästhesierten

Katzen in der Aufwachphase beschrieben (MATHIS et al., 2012). Im Gegensatz hierzu stehen die von MUIR und Mitarbeiter (2009) in einer an Katzen durchgeführten Studie gemachten Beobachtungen. Eine Alfaxalonapplikation in Dosen von 5 mg/kg und 15 mg/kg i. v. führte zu einer ruhigen Aufwachphase ohne Zwischenfälle. MUIR und Mitarbeiter (2009) beschrieben die Aufwachphase als gut bis exzellent (MUIR et al., 2009). Einen mittleren Abfall der rektalen Körpertemperatur von 1,54 °C pro Stunde bei mit Alfaxalon anästhesierten Katzen konnten WHITTEM und Mitarbeiter (2008) feststellen (WHITTEM et al., 2008).

3. Isofluran

3.1. Allgemeines

Bei Isofluran (1-chloro-2-trifluoroethyl-difluoromethylether) handelt es sich um einen nicht explosiven, potenzen halogenierten Ether, der als Inhalationsanästhetikum Verwendung findet (FOURCADE et al., 1971). Der halogenierte Methyl-Ethyl-Ether stellt ein Isomer von Enfluran dar (WADE & STEVENS, 1981).

Isofluran besitzt einen Dampfdruck von 240 mmHg bei 20,0 °C, welcher dem von Halothan mit 244 mmHg sehr ähnlich ist (EGER, 1981). Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient von Isofluran bei 37,0 °C wird mit 1,4 angegeben und ist somit niedriger als der Koeffizient aller anderen heute angewandten potenten Inhalationsanästhetika (EGER, 1981). Die geringere Blutlöslichkeit hat eine schnelle Anästhesieeinleitung zur Folge (EGER, 1984), da es zu einem raschen Anstieg der alveolären Isoflurankonzentration kommt. Nach vier Minuten ist eine alveoläre Isoflurankonzentration erreicht, die 50 % der inhalierten Konzentration entspricht (WADE & STEVENS, 1981). Ohne Prämedikation führt der stechende Geruch von Isofluran häufig zu einem Anhalten der Atmung und zu Husten, was die Anästhesieeinleitung verzögert (EGER, 1981). In einer Studie an Hunden erfolgten der Verlust des Lidreflexes und das Erreichen der Intubationsfähigkeit 7,1 – 7,5 Minuten nach Beginn der Anästhesieeinleitung mit Isofluran in Sauerstoff mittels Maske. Der relativ niedrige Blut/Gas-Verteilungskoeffizient erlaubt zudem eine rasche Änderung der Anästhesietiefe. Ebenfalls durch die niedrige Blutlöslichkeit bedingt ist eine verhältnismäßig schnelle Elimination des Gases und hierdurch bedingt eine rasche Aufwachphase

(WADE & STEVENS, 1981). Nach Beendigung der Isofluranzufuhr dauerte es in einer von HELLEBREKERS (1986) durchgeführten Studie an Hunden 2,5 Minuten bis zum Wiederauftreten des Lidreflexes und 7,3 Minuten bis zum Einsetzen des Schluckreflexes (HELLEBREKERS, 1986). Die schnelle Elimination des Anästhetikums hat eine rasche Erholung von der durch Isofluran hervorgerufenen kardiorespiratorischen und neuromuskulären Depression zur Folge. Zudem kommt es zu einem zügigen Erlangen des Bewusstseins (EGER, 1981).

Die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Isofluran bei der Katze ist mit Werten von $1,20 \pm 0,13\%$ bis $2,22 \pm 0,35\%$ angegeben. Die durchschnittliche MAC in den untersuchten Studien lag bei $1,71 \pm 0,07\%$ (SHAUGHNESSY & HOFMEISTER, 2014). EGER (1981) nannte in seinem Review-Artikel für die MAC von Isofluran in 100 % Sauerstoff einen Wert von 1,15 % (EGER, 1981).

Isofluran zeichnet sich durch eine minimale oder gar fehlende Hepatotoxizität und Nephrotoxizität aus, die aus einem sehr geringen biologischen Abbau resultiert. Der Anteil an Metaboliten, die über den Urin ausgeschieden werden, liegt beim Menschen bei 0,17 % (EGER, 1984), dies entspricht einem Zehntel im Vergleich zu Enfluran und einem Hundertstel im Vergleich zu Halothan. Zu den Metaboliten von Isofluran zählen anorganisches Fluorid und Trifluoressigsäure. Ein weiterer Vorteil von Isofluran im Vergleich zu anderen gängigen Inhalationsanästhetika ist ein relativ großer therapeutischer Index (EGER, 1981).

3.2. Isofluran in der Humanmedizin

Der halogenierte Ether wurde im Jahr 1965 entdeckt. In der Humanmedizin wird er bis heute als Routineinhalationsanästhetikum eingesetzt (EGER, 1981).

3.3. Isofluran in der Tiermedizin

Isofluran wurde zu Beginn in tiermedizinischen Studien getestet, bevor es auch in die Humanmedizin Einzug fand (EGER, 1981). In der Tiermedizin findet Isofluran ebenfalls als Routineinhalationsanästhetikum Verwendung (HELLEBREKERS, 1986).

3.4. Nebenwirkungen

3.4.1. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen

Isofluran ruft die geringste myokardiale Depression von allen halogenhaltigen Inhalationsanästhetika hervor (EGER, 1984). LUK und Mitarbeiter (1987) konnten einen geringeren negativ inotropen Effekt von Isofluran im Vergleich zu Halothan nachweisen (LUK et al., 1987). Bei einer minimalen alveolären Konzentration von 1 – 2 % sind keine myokardialen Depressionen durch Isofluran bekannt (EGER, 1981). In klinischen Dosen beschrieb EGER (1981) in seiner speziesübergreifenden Review-Studie keine kardiale Depression. Bei der Verwendung von Isofluran sind auch keine Arhythmien zu erwarten. Er beschrieb einen dosisabhängigen Blutdruckabfall, der jedoch in klinischen Dosen als eher gering anzusehen war und mit einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz einherging. Es wurden keine Anzeichen, die auf eine signifikante Gewebehypoperfusion hinweisen, festgestellt. Bezuglich des Basenexzesses kam es zu keinen oder sehr geringen Abweichungen von 1 auf 2 mEq/l. Es wurde ein Anstieg der zentralvenösen Sauerstoffsättigung festgestellt und die Serumlaktatkonzentration stieg maximal in einem Umfang an, der auch bei anderen gängigen Anästhetika bekannt ist (EGER, 1981).

3.4.1.1. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Humanmedizin

In einer humanmedizinischen Studie konnte belegt werden, dass Isofluran zu einem dosisabhängigen Abfall des Tidalvolumens führt, der aufgrund einer fehlenden kompensatorischen Atemfrequenzsteigerung einen Abfall des Atemminutenvolumens nach sich zieht. Die respiratorische Depression ist in einer verminderten Reaktion auf einen erhöhten arteriellen Kohlenstoffdioxid (CO_2)-Druck begründet (FOURCADE et al., 1971). Bei zunehmender Anästhesietiefe erfolgt außerdem eine verminderte kompensatorische Reaktion auf eine vorhandene Hypoxie (EGER, 1981).

3.4.1.2. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen in der Tiermedizin

KLIDE (1976) beschrieb in seiner Studie an nicht sedierten Hunden, die mit Isofluran eingeleitet und erhalten wurden, ebenfalls eine zunehmende kardiorespiratorische Depression bei zunehmender Anästhesietiefe (KLIDE,

1976). EGER (1984) nannte einen Blutdruckabfall, den er durch einen Abfall des totalen peripheren Widerstandes erklärte (EGER, 1984). BENNETT und Mitarbeiter (2008) erfassten bei Hunden mit endexspiratorischen Isoflurankonzentrationen (et ISO) von $0,8 - 1,3\%$ keine großen Abweichungen in Bezug auf die Herzfrequenz und den Blutdruck. Die Herzfrequenz lag zu den verschiedenen Anästhesiezeitpunkten zwischen 103 ± 26 Schläge/Minute und 118 ± 21 Schläge/Minute. Der systolische arterielle Blutdruck belief sich auf Werte zwischen 105 ± 22 mmHg und 122 ± 29 mmHg (BENNETT et al., 2008).

Eine durch Isofluran hervorgerufene dosisabhängige kardiorespiratorische Depression konnten HODGSON und Mitarbeiter (1998) in ihrer an Katzen durchgeföhrten Studie feststellen. Während eine MAC von $1,3\%$ zu milden kardiopulmonalen Veränderungen führte, rief eine MAC von $2,0\%$ eine Hypotension sowie eine Hyperkapnie hervor (HODGSON et al., 1998). HIKASA und Mitarbeiter (1996) dokumentierten in ihrer Studie keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz bei mit Isofluran anästhesierten Katzen (HIKASA et al., 1996).

Folgende Beobachtungen machten STEFFEY und HOWLAND (1977) bei mit Isofluran anästhesierten Hunden und Katzen. Sie beobachteten einen signifikanten dosisabhängigen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes und einen Anstieg des et CO₂ bei steigender Isoflurankonzentration (STEFFEY & HOWLAND, 1977). Isofluran kann, vor allem bei jungen Tieren, zu einem Anstieg der Herzfrequenz bis zu einer Tachykardie führen (EGER, 1984).

3.4.2. Weitere Nebenwirkungen

BENNETT und Mitarbeiter (2008) untersuchten in ihrer an Hunden durchgeföhrten Studie neben den kardiorespiratorischen Parametern die SpO₂ und die innere Körpertemperatur. Es wurden bezüglich der SpO₂ keine Werte unter 90 % festgestellt. Die innere Körpertemperatur unterschritt die $36,0^{\circ}\text{C}$ nicht (BENNETT et al., 2008).

4. Balancierte Anästhesie mittels Methadon, Alfaxalon und Isofluran

4.1. Definition der balancierten Anästhesie

Für den Begriff balancierte Anästhesie fehlt bis heute eine eindeutige Definition.

Die Aussage von TONNER (2005), dass „es in der gegenwärtigen anästhetischen Praxis kein ideales Anästhetikum gibt“ und dass „obwohl einige Substanzen Vorteile in bestimmten Bereichen haben, diesen andere wichtige Eigenschaften fehlen“ und die daraus resultierende Schlussfolgerung, dass „man durch die Kombination von verschiedenen Stoffen nahe an ein ideales Anästhetikum herankommen kann“, ist heute noch aktuell. Unter einer balancierten Anästhesie versteht man die Verwendung mehrerer Anästhetika und Hilfsstoffe, von denen es sich bei einem der Anästhetika um ein Inhalationsanästhetikum handelt. Der Gedanke hinter der balancierten Anästhesie ist der, dass eine synergistische Wirkung in Bezug auf gewünschte Wirkungen wie Hypnose und Analgesie durch eine Kombination verschiedener Anästhetika bewirkt wird, es jedoch zu keinem Synergismus hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen kommt. Als Option der balancierten Anästhesie wird des Öfteren die totale intravenöse Anästhesie betrachtet, die im Gegensatz zur balancierten Anästhesie durch das Fehlen eines Inhalationsanästhetikums gekennzeichnet ist (TONNER, 2005). DUNDEE (1981) nennt im Zusammenhang mit der balancierten Anästhesie die drei Komponenten Analgesie, Bewusstlosigkeit und Muskelrelaxation (DUNDEE, 1981).

4.2. Kombination aus Methadon, Alfaxalon und Isofluran

In einer von PSATHA und Mitarbeiter (2011) durchgeführten Studie wurden Hunde mit erhöhtem Anästhesierisiko mit Methadon in einer Dosierung von 0,2 mg/kg i. m. prämediziert und mittels Alfaxalon in einer Dosierung von 1,0 – 2,0 mg/kg i. v. über 60 Sekunden nach Effekt eingeleitet. Die Anästhesieerhaltung erfolgte durch eine Inhalationsanästhesie mit Isofluran in Sauerstoff. Zusätzlich erhielten die Hunde einen Fentanyl-Dauertropf. Methadon bewirkte eine milde bis moderate Sedation. Bei den gering sedierten Tieren kam es zu Hecheln. Die Anästhesieeinleitung wurde als ruhig beschrieben, selbst bei den Hunden, die Hecheln zeigten. Die Aufwachphase wurde als sehr ruhig bis ruhig ohne Nebenwirkungen wie Unruhe, Aufregung oder Geräuschempfindlichkeit geschildert. Nach Einleitung wurde ein weitgehend nicht signifikanter Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, der bei drei von 40 Hunden vom Autor als klinisch signifikant angesehen wurde. Die drei Hunde zeigten einen Anstieg der Herzfrequenz von 88 auf 125, 100 auf 160 und 104 auf 180 Schläge/Minute. In Bezug auf den systolischen arteriellen Blutdruck ergaben sich insgesamt keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Anästhesie. Bei zwei Hunden, von

denen einer eine septische Peritonitis und der andere eine mediastinale Masse hatte, wurde ein klinisch signifikanter Blutdruckabfall von 152 auf 90 mmHg und von 142 auf 90 mmHg beobachtet. Die Anästhesieeinleitung führte bei allen Tieren zu einem Abfall der Atemfrequenz, rief aber in keinem Falle eine Apnoe hervor. Die innere Körpertemperatur sank von 38,4 °C (37,9 – 38,8 °C) vor Anästhesieeinleitung auf 35,2 °C (34,4 – 35,9 °C) nach Einleitung (PSATHA et al., 2011). CREDI und Mitarbeiter (2010) konnten in einer Studie an mit Isofluran anästhesierten Hunden einen dosisabhängigen MAC-sparenden Effekt von Methadon beweisen. Eine Methadongabe von 1 mg/kg führte zu einer Reduktion der MAC von 48 % zweieinhalb Stunden nach Methadongabe und zu einer Reduktion von 30 % nach fünf Stunden. Eine geringere Methadondosis von 0,5 mg/kg hatte eine geringere MAC-Reduktion von 35 % und 15 % zu den Zeitpunkten zweieinhalb und fünf Stunden nach Methadoninjektion zur Folge (CREDIE et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse konnten CAMPAGNOL und Mitarbeiter (2012) vorweisen. Bei mit Isofluran anästhesierten Hunden ergab eine i. v. Methadongabe von 0,5 mg/kg eine MAC-Einsparung von 30 – 33 % nach zweieinhalb Stunden, sowie eine MAC-Reduktion von 16 % nach fünf Stunden (CAMPAGNOL et al., 2012).

Eine signifikante MAC-Einsparung von 25, 15 und 7 % zu den Zeitpunkten 26, 76 und 122 Minuten nach i. v. Gabe von Methadon bei mit Sevofluran anästhesierten Katzen wurde von FERREIRA und Mitarbeiter (2011) beschrieben (FERREIRA et al., 2011b). BORTOLAMI und Mitarbeiter (2013) beschrieben eine problemlose Einleitung und Erhaltung der Anästhesie bei mit Methadon und Acepromazin prämedizierten Katzen, die mit Alfaxalon eingeleitet und mit Isofluran erhalten wurden. Die Aufwachphase wurde als gut bis sehr gut eingestuft und es kam weder zu Speichern noch zu Erbrechen im Verlauf der Studie. Kardiorespiratorische Veränderungen traten allenfalls in geringem Ausmaß auf (BORTOLAMI et al., 2013).

5. Verwendung von Liposomen als Nanocarrier

5.1. Allgemeines

Bei Liposomen handelt es sich um Vesikel synthetischer Herkunft, die aus Phospholipid-Doppelschichten, die ein wässriges Kompartiment einschließen, hergestellt werden (BANGHAM et al., 1965). Ihr Einsatz als pharmazeutische

Transportvesikel wird seit über 40 Jahren erforscht und spielt heute vor allem in der Tumorthерапie eine Rolle (LITZINGER & HUANG, 1992). Der Gedanke hinter der Verwendung von Liposomen als Transportsysteme ist eine zielgerichtete Wirkstofffreisetzung im Zielgewebe bei einer möglichst geringen Wirkstoffabgabe im restlichen Gewebe (LANDON et al., 2011) und einer signifikanten Verbesserung des Toxizitätsspektrums (HUBERT et al., 2000).

5.2. Wirkstofffreisetzung im Tumorgewebe

Die Wirkstofffreisetzung von nicht-TSL erfolgt auf der Grundlage des „enhanced permeability and retention effect“ (EPR-Effekt) (MAEDA et al., 2013). Die erhöhte Permeabilität der Gefäßendothelien innerhalb eines Tumors hat eine erhöhte Wirkstoffabgabe und eine hieraus folgende Anreicherung der liposomalen Transportvesikel im Tumorgewebe zur Folge (LI et al., 2013). Ein verschiedenartiges und stark von der unterschiedlichen vaskulären Permeabilität verschiedener Tumorgewebe beeinflussbares Verteilungsmuster sind die wesentlichen Kritikpunkte an nicht-TSL bezüglich der Wirkstoffabgabe. So ist davon auszugehen, dass stärker vaskularisiertes Tumorgewebe oder Gewebe mit besserer Perfusion eine verstärkte Wirkstofffreisetzung zur Folge hat. Des Weiteren verläuft die Wirkstofffreisetzung relativ langsam, was eventuell zu einer ungenügenden Wirkstoffexposition des Zielgewebes und somit nicht zu dem vollständigen Zelltod aller Tumorzellen führen könnte (LANDON et al., 2011).

Die Entwicklung von TSL und die temperaturgetriggerte Wirkstofffreisetzung stellen einen Lösungsansatz für oben genannte nachteilige Kriterien dar (LANDON et al., 2011). Die bei der Verwendung von traditionellen TSL benötigten Temperaturen von 42,0 – 45,0 °C im Tumorgewebe, die erreicht werden müssen um eine Wirkstofffreisetzung zu bewirken (YATVIN et al., 1978; YATVIN et al., 1981; GABER et al., 1996), stellen jedoch eine Herausforderung dar, da in diesen Temperaturbereichen Schmerzreaktionen sowie die Zerstörung gesunde Gewebes zum Problem werden können (DEWHIRST & SIM, 1984; BEN-YOSEF & KAPP, 1992; THRALL et al., 1992). Mit Liposomen, bei denen es bereits bei niedrigeren Temperaturen von 39,0 – 42,0 °C zu einer Wirkstoffabsonderung kommt, kann diese Thematik umgangen werden (LANDON et al., 2011). Bei Passage der erwärmten Tumorregion kommt es zur Freisetzung der bis dahin bei Körpertemperatur sicher in den Liposomen eingeschlossenen Wirkstoffe. Das Erreichen der Phasenumwandlungstemperatur

(T_m) hat einen Wechsel von der soliden Gelphase in eine flüssig-kristalline Phase der Doppel lipidmembran zur Folge. Dieser Phasenwechsel führt zu einer erhöhten Permeabilität der Liposomenmembran und einer dadurch ermöglichten Wirkstofffreisetzung im Tumorgewebe, die einen passiven Transfer über die Membran entlang eines Konzentrationsgradienten darstellt (PAPAHADJOPoulos et al., 1973; HOSSANN et al., 2007; HOSSANN et al., 2012).

5.3. Liposomales Doxorubicin

Das zytotoxische Anthrazyclin-Antibiotikum DOX gilt als eines der effektivsten Chemotherapeutika für die Behandlung von Weichteilsarkomen (MAULDIN et al., 1988; OGILVIE et al., 1989; KLEITER et al., 2010). Bei DOX handelt es sich um das am ausführlichsten untersuchte in Liposomen eingeschlossene Chemotherapeutikum (KLEITER et al., 2010). Die von LINDNER und Mitarbeiter (2004) beschriebenen DOX-beladenen thermosensitiven Phosphatidylglycerin-Liposomen, die auf dem synthetischen 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol basieren (DPPG2-TSL-DOX), zeichnen sich durch eine im Vergleich zu anderen liposomalen DOX-Formulierungen erhöhte Stabilität *in vitro* in Serum bei 37,0 °C und eine raschere Wirkstofffreisetzung bei 42,0 °C aus (LINDNER et al., 2004; HOSSANN et al., 2007; HOSSANN et al., 2012). DPPG2-TSL-DOX fand 2011 an Ratten und Mäusen mit Fibrosarkom Anwendung und konnte bezüglich der therapeutischen Effizienz gegenüber freiem DOX und anderen liposomalen DOX-Formulierungen Verbesserungen zeigen. Hinsichtlich der Toxizität wurden mit Ausnahme zweier Fälle keine Auffälligkeiten beschrieben. Bei zwei Ratten führte die i. v. Applikation des liposomalen DOX, das sich allerdings durch eine erhöhte Viskosität von den restlichen Chargen unterschied, nach zehn Minuten zum Tod. Als Todesursache wurde Herz-Kreislaufversagen vermutet (SCHMIDT, 2011).

6. Hyperthermie

6.1. Allgemeines

Unter Hyperthermie versteht man eine kontrollierte Temperaturerhöhung einer Tumorregion, eines umliegenden Gewebes, eines Organs, eines Körperteils, als auch des gesamten Körpers (ISSELS, 2008). Generell wird zwischen Ganzkörperhyperthermie, RHT und lokaler Hyperthermie unterschieden.

Ultraschall, Techniken, die auf elektromagnetischen Feldern beruhen, sowie Perfusionsmethoden sind Möglichkeiten der Wärmeverabreichung. Ganzkörperhyperthermie kann zudem auf nicht invasivem Wege mittels einer Strahlungsheizung erzielt werden (FALK & ISSELS, 2001).

6.2. Mechanismus und Wirkungsweise der Hyperthermie

Hyperthermie führt zum direkten Zelltod, vor allem bei Temperaturen über 42,0 °C (DEWHIRST et al., 2005). Der direkte zytotoxische Effekt der Hyperthermie wird hauptsächlich auf die Denaturierung von Zellkern-, Zytoplasma- und Membranproteinen zurückgeführt. *In vitro* existiert kein Unterschied zwischen Tumorzellen und normalen Zellen in Bezug auf deren Hitzeempfindlichkeit. *In vivo* wird dennoch ein tumorselektiver Effekt bei Temperaturen im Bereich von 40,0 bis 43,0 °C beobachtet (ISSELS, 2008). In normalem Gewebe führt eine Hyperthermie zu einer Vasodilatation und zu einem erhöhten Blutfluss. Die Gefäße im Tumorgewebe sind fehlgeformt und meist fehlt glatte Muskulatur. Diese Gegebenheit verhindert eine kompensatorische Vasodilatation und ist die Ursache für eine erhöhte Anfälligkeit für Wärmeschädigungen (KONG & DEWHIRST, 1999).

Neben einem direkten zytotoxischen Effekt, führt Hyperthermie zudem zu einem erhöhten intratumoralen Blutfluss und einer erhöhten vaskulären Permeabilität, was zu einem verbesserten Tumoransprechen führen kann (MATTEUCCI et al., 2000). Hyperthermie im Bereich von 39,0 – 42,0 °C führt zu Reoxygenierung. Temperaturen über 42,0 °C haben eine Blutgefäßzerstörung und Hypoxie zur Folge (DEWHIRST et al., 2005). Es wird angenommen, dass mit steigender Temperatur der Grad an Reoxygenierung bis zu dem Punkt, an dem Hyperthermie zur Zellzerstörung führt, steigt. Man geht davon aus, dass eine verbesserte Sauerstoffversorgung im Tumorgewebe die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf Strahlentherapie erhöht. Die sauerstoffabhängige Aktivität und somit die Wirksamkeit einiger Chemotherapeutika wird ebenfalls als höher angenommen wenn sich diese in gut oxygeniertem Gewebe befinden (VUJASKOVIC & SONG, 2004).

6.3. Kombination aus Hyperthermie und anderen onkologischen Behandlungsmethoden

Bei der zusätzlichen Anwendung von Hyperthermie wurde ein signifikant

verbessertes Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Anwendung der genannten Behandlungsmethoden beschrieben (DEWHIRST et al., 2005). Als eine der Hauptursachen für den synergistischen Effekt milder Hyperthermie und Strahlen- oder Chemotherapie wird ein Anstieg der Tumorperfusion genannt. Im Rahmen einer Strahlentherapie führt eine zunehmende Tumorperfusion zu einem verbesserten Oxygenierungszustand des Tumorgewebes, was eine Steigerung des schädigenden Effektes der angewandten Strahlung zur Folge hat. Der synergistische Effekt von Hyperthermie und Chemotherapie beruht vor allem auf der Tatsache, dass Hyperthermie zur Perforation von Tumorblutgefäßen, zur Mikrokonvektion im Interstitium und zur Perforation der Tumorzellmembran führt. Dies verbessert den Transport von Medikamenten aus dem Blutkreislauf in die Tumorzellen bei geringer mechanischer und thermaler Schädigung des normalen Gewebes. Des Weiteren bewirkt Hyperthermie eine Hemmung der Reparatur zerstörter DNA und besitzt die Eigenschaft Tumorzellen vorübergehend in einen gegenüber den schädigenden Auswirkungen einer Strahlen- und Chemotherapie empfindlicheren Zustand zu bringen (KONING et al., 2010). Die Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie findet zudem im Rahmen der sogenannten „Targettherapie“ Anwendung. Für Wirkstoffe, die sich durch eine temperaturabhängige Anreicherung auszeichnen, erfolgt mithilfe von Hyperthermie eine zielgerichtete Wirkstofffreisetzung in der erwärmten Tumorregion unter Umgehung einer systemischen Toxizität (ISSELS, 2008). Durch die Erwärmung der Tumorregion wird die Permeabilität der Tumorgefäße für Liposomen erhöht (KONG et al., 2000).

7. Systemische toxische Effekte

7.1. Durch Doxorubicin hervorgerufene systemische toxische Effekte

Die hauptsächlichen dosislimitierenden Effekte von DOX beim Menschen sind eine schwere Myelosuppression, sowie eine häufig auftretende Kardiotoxizität (YOUNG et al., 1981; JUDSON et al., 2001). Inappetenz, Anorexie, Erbrechen, Diarrhoe und Gewichtsverlust zählen zu den vorkommenden Nebenwirkungen von DOX bei Katzen. Diese durch DOX hervorgerufenen Symptome sind in der Regel mild ausgeprägt und selbstlimitierend. Ein weiterer möglicherweise auftretender toxischer Effekt des DOX bei der Katze ist eine nach hohen

kumulativen Dosen auftretende Niereninsuffizienz im Sinne einer Azotämie und Isosthenurie, die sich in einer Studie von POIRIER und Mitarbeiter (2002) median acht Monate nach Therapiebeginn manifestierte und bei 13 % der Katzen diagnostiziert wurde. Bei den pathologischen Veränderungen handelte es sich um chronische Nephritiden, tubuläre Nephrosen und Nekrosen (O'KEEFE et al., 1993; POIRIER et al., 2002). Erfahrungswerten zu Folge liegt die kumulative Dosis, die zu Nierenschäden führt, bei der Katze bei 180 – 240 mg/m² (KENT, 2013). Des Weiteren kann es durch eine DOX-bedingte Myelosuppression zu einer Neutropenie und Thrombozytopenie kommen (POIRIER et al., 2002; KENT, 2013). In einer von POIRIER und Mitarbeiter (2002) durchgeföhrten Studie an Katzen wurden milde, jedoch keine klinisch signifikanten und einer Therapie bedürftigen Neutropenien und Thrombozytopenien beschrieben (POIRIER et al., 2002). Kardiologische Toxizität, in Form von chronischen Herzmuskelschäden und akuten Arrhythmien, wie sie bei Hund und Mensch beschrieben wurde (LEFRAK et al., 1973; OGILVIE et al., 1989), ist bei der Katze nicht bekannt (O'KEEFE et al., 1993; KENT, 2013).

7.2. Durch Liposomen hervorgerufene systemische toxische Effekte

Durch die Anwendung von liposomalen Transportsystemen kann ein deutlich verbessertes Toxizitätsspektrum in der Tumortherapie erzielt werden. Kardiale toxische Effekte, Myelosuppression und Alopezie sind deutlich verringert (HUBERT et al., 2000; JUDSON et al., 2001). UZIELY und Mitarbeiter (1995) nannten in ihrer humanmedizinischen Studie eine Verminderung subjektiven Unwohlseins sowie ein Fehlen von Alopezie durch liposomales DOX als die wesentlichen Vorteile bezüglich der Toxizität (UZIELY et al., 1995).

Die Tatsache, dass Liposomen und auch auf Lipidhilfsstoffen basierende Tumormedikamente vom Immunsystem als fremd eingestuft werden können, hat jedoch zahlreiche nachteilige Effekte zur Folge. Die Komplementaktivierung stellt hierbei den wichtigsten Mechanismus dar, der zu der sogenannten „C activation-related pseudo allergy“ (CARPA) führt. Dieses Hypersensitivitätssyndrom stellt eine neue Unterkategorie der akuten Hypersensitivitätsreaktionen (Typ 1) dar, das durch die Aktivierung des Komplements anstelle der Immunglobulin E-Bindung gekennzeichnet ist. Die Ähnlichkeit der Phospholipid-Vesikel zu pathogenen Mikroorganismen und zu subzellulären Organellen in Bezug auf Form und Größe erklärt die Reaktion des

angeborenen Immunsystems, dessen unspezifische Komponente auf die Vernichtung dieser Mikroorganismen und Organellen programmiert ist. So besitzt beispielsweise Doxil®, ein liposomales DOX, eine relativ große Ähnlichkeit bezüglich Form und Größe wie das Humane Immundefiziens-Virus 1. Die Größe von 100 bis 200 nm der Liposomen stimmt mit der von Nanobakterien, den kleinsten selbstreplizierenden Pathogenen, überein. Zudem besteht eine Ähnlichkeit von Liposomen zu von der Zellwand abgelösten Membranvesikeln, den sogenannten Ektosomen, sowie zu anderen Ektoorganellen und Zelldetritus. Das Fehlen von „selbstdiskriminierenden Molekülen“ auf der Doppelschichtmembran, den „Komplementkontrollproteinen“, die Zellen vor der Komplementaktivierung schützen, ist der zweite Hauptgrund warum Liposomen vom Immunsystem als fremd erkannt werden. Die Aktivierung des Komplementsystems durch Liposomen ist sowohl über den klassischen als auch über den alternativen Weg möglich (SZE BENI, 1998, 2001; SZE BENI et al., 2003). Seit den Beobachtungen von HAMAD und Mitarbeiter (2008 und 2010), die eine Aktivierung des Komplementsystems durch PEGylierte Nanopartikel über einen C1q-unabhängigen, MBL-MASP-abhängigen Weg nachwiesen, wird dem Lektinweg eine große Bedeutung beigemessen (HAMAD et al., 2008; HAMAD et al., 2010). Die Komplementaktivierung führt unter anderem zur Freisetzung der Komplementfaktoren C3a, C5a, C5b - C9, was über spezielle Rezeptoren zur Sekretion von vasoaktiven Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen und anderen phagozytierenden Zellen führt. Die Tatsache, dass ein Teil dieser Mediatoren vorgebildet ist und sofort nach Zellaktivierung freigesetzt wird und ein anderer Teil erst gebildet wird und nach und nach abgegeben wird, könnte die großen individuellen Unterschiede von CARPA erklären. Die Aktivierung von Histamin-1-Rezeptoren, die zu einer Vasokonstriktion sowie zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität führt, ist für die kardiovaskulären und die Haut betreffende Symptome verantwortlich, wohingegen Histamin-2-Rezeptoren einen Anstieg des zellulären Spiegels von zirkularem Adenosinmonophosphat hervorrufen und eine Vasodilatation sowie eine Erhöhung der Herz- und Pulsfrequenz bewirken. Die relative Menge an reaktiven Zellen in den einzelnen Organen könnte ein weiterer Erklärungsansatz für die individuell unterschiedlichen Hypersensibilitätsreaktionen sein. Neben den genannten, vor allem kurzwirksamen Mediatoren spielen auch länger wirksame Mediatoren wie Interleukine und Zytokine eine Rolle. Des Weiteren spekulierten SZE BENI und

Mitarbeiter (2011), ob eine Bindung von Nanopartikeln an Toll-ähnliche Rezeptoren oder andere Gefahrensignal-Rezeptoren auf Mastzellen und Makrophagen eine Rolle im Rahmen von CARPA spielen könnte (SZEBENI et al., 2011).

In den meisten Fällen kommt es zu einer Reaktion im Rahmen der ersten Liposomengabe ohne eine vorherige Sensibilisierung (CHANAN-KHAN et al., 2003) und die Symptome treten nach Infusionsstart typischer Weise innerhalb der ersten Minuten auf, wobei das Auftreten von Symptomen vor allem bei prämedizierten Patienten verzögert sein kann (SZEBENI et al., 2011). Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika sowie eine reduzierte Infusionsrate sind Möglichkeiten, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Pseudoallergien zu verringern (SZEBENI, 2001; CHANAN-KHAN et al., 2003). Jedoch kann CARPA auch trotz vorbeugender Prämedikation nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, was unter anderem ein Fallbericht zeigte, in dem massive Hypersensitivitätsreaktionen auf liposomales DOX trotz vorheriger Behandlung mit Dexamethason, Diphenhydramin und Ondansetron bei einer Patientin auftraten, die einen Abbruch der Behandlung notwendig machten (CHAN et al., 2007). Obwohl weitere Fälle bekannt sind, in denen aufgrund der auftretenden Unverträglichkeitsreaktionen ein Behandlungsabbruch notwendig war, war in den meisten Fällen eine Fortführung der Therapie nach einer Infusionspause und einer anschließend geringeren Infusionsrate ohne weitere Komplikationen möglich. Die darauffolgenden Therapiesitzungen verliefen in den meisten Fällen komplikationslos (CHANAN-KHAN et al., 2003).

Zu den am häufigsten beim Menschen beobachteten Symptomen, die nahezu alle Organsysteme betreffen können, zählen Tachypnoe, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Rücken- und thorakale Schmerzen, Schwellungen im Gesichtsbereich, Hyper- als auch Hypotension sowie subjektives Unwohlsein und Hautausschläge (CHANAN-KHAN et al., 2003; SZEBENI et al., 2011). Als Hauptursache für tödliche durch CARPA hervorgerufene Reaktionen wird eine Anaphylaxie mit kardialer Dysfunktion, die zu Kammerflimmern führt, gesehen (SZEBENI et al., 2011). Bei Schweinen wurden als Ursachen für die kardiale Anaphylaxie eine pulmonale Bronchokonstriktion, eine pulmonale Hypertension und eine koronare Vasokonstriktion nachgewiesen (SZEBENI, 2005; SZEBENI et al., 2006). Da die genannten Symptome bei der Applikation von klassischem DOX nicht zum

Vorschein kommen (CHANAN-KHAN et al., 2003) und eine Gabe von leeren Liposomen beim Hund dieselben anaphylaxieartigen Symptome hervorrief wie die Verabreichung von liposomalem DOX (HAUCK et al., 2006), wird angenommen, dass diese Symptome durch die Liposomen bedingt sind (CHANAN-KHAN et al., 2003).

Den Rückschluss auf einen komplexen und mehrstufigen Pathomechanismus lässt die Tatsache zu, dass große individuelle Unterschieden bezüglich der Symptome bestehen. Trotz der großen Variabilität existieren einige Merkmale, die einheitlich und einzigartig für CARPA sind und diese von Immunglobulin-E-vermittelten Reaktionen unterscheiden. Zu diesen zählt die Tatsache, dass CARPA in den meisten Fällen bei Erstexposition auftritt und bei erneuter Exposition nicht oder in milder Form beobachtet wird. Des Weiteren besteht keine Möglichkeit, ein eventuelles Auftreten von CARPA mittels herkömmlichen Allergietests im Voraus einzuschätzen. Zudem wird ein Ansprechen auf eine reduzierte Infusionsrate, sowie auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden und Antihistaminika beschrieben. Hinzu kommt, dass spontane Beendigungen der Reaktion beobachtet wurden. Zuletzt liegt die Reaktionsrate mit 2 – 10 % relativ hoch und es kann zu einer tachyphylaktischen Reaktion kommen (SZE BENI et al., 2011).

In einer von HAUCK und Mitarbeiter (2006) durchgeführten Studie mit thermosensitivem liposomalem DOX (ThermoDox®) bei Hunden befand sich die maximale tolerierte Dosis von ThermoDox® unter der von freiem DOX (HAUCK et al., 2006). Dieselbe Beobachtung beim Menschen machten UZIELY und Mitarbeiter (1995) (UZIELY et al., 1995). Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse mehrerer humanmedizinischer Studien, in denen die maximale tolerierte Dosis von liposomalem DOX über derjenigen von freiem DOX lag (MUGGIA et al., 1997; BERRY et al., 1998; LYASS et al., 2000).

Im Rahmen von *in-vitro*-Tests an humanem Serum wurde eine Aktivierung des Komplementsystems durch liposomales DOX nachgewiesen. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe von in Liposomen eingeschlossenen Medikamenten auch *in vivo* zu einer im Zusammenhang mit einer Komplementaktivierung stehenden Pseudoallergie führen kann (CHANAN-KHAN et al., 2003).

CHANAN-KHAN und Mitarbeiter (2003) gelang es in ihrer humanmedizinischen

Studie, in der die Patienten liposomales DOX appliziert bekamen, diesen Zusammenhang herzustellen indem sie eine signifikante Verbindung zwischen Hypersensitivitätsreaktionen und einer Komplementaktivierung darstellen konnten. Sie bestimmten die Konzentration von SC5B-9, einem löslichen, S-Protein-gebundenen terminalen Komplex, der als Index für die Komplementaktivierung *in vivo* herangenommen wurde. In 72 % der Fälle führte liposomales DOX zu einer Aktivierung des Komplementsystems und bei 92 % der Patienten, die Anzeichen einer Hypersensitivitätsreaktion zeigten, konnte ein Anstieg der Komplementaktivierung nachgewiesen werden, wohingegen bei Patienten, die keine Hypersensitivitätsreaktion zeigten in nur 56 % der Fälle ein Anstieg des Komplement beobachtet wurde. Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, dass eine Komplementaktivierung zwar nicht zwangsläufig zu einer Hypersensitivitätsreaktion führen muss, jedoch eine ursächliche Rolle in der Entstehung dieser Reaktionen darstellt. Zudem konnte eine Dosisabhängigkeit der Komplementaktivierung festgestellt werden (CHANAN-KHAN et al., 2003).

Erstmals wurden Hypersensitivitätsreaktionen auf therapeutische Liposomen in der Humanmedizin 1986 von SCULIER und Mitarbeiter (1986) beschrieben (SCULIER et al., 1986). In mehreren folgenden humanmedizinischen Studien, in denen liposomales DOX verabreicht wurde (GABIZON et al., 1994; UZIELY et al., 1995; MUGGIA et al., 1997; NORTHFELT et al., 1997; GORDON et al., 2000; HUBERT et al., 2000; LYASS et al., 2000; CHANAN-KHAN et al., 2003), liegt der Prozentsatz, zu dem es zu Hypersensitivitätsreaktionen kam zwischen 0 % (HUBERT et al., 2000) und 45 % (CHANAN-KHAN et al., 2003).

Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* beim Schwein konnte eine Hemmung der Komplementaktivierung durch Komplementinhibitoren wie sCR1, Indomethacin und dem anti-porcinen C5-Antikörper nachgewiesen werden (SZEHENI et al., 1997; SZEHENI et al., 1999). SZBENI und Mitarbeiter (1999 und 2000) konnten einen Zusammenhang zwischen häodynamischen Veränderungen nach der Gabe von liposomalem DOX und der Aktivierung des Komplementsystems bei Schweinen darstellen (SZEHENI et al., 1999; SZEHENI et al., 2000).

Bei Schweinen führte bereits eine geringe Menge an liposomalem DOX zu schweren häodynamischen und hämatologischen Veränderungen. Es wurde ein massiver Anstieg des pulmonalen arteriellen Druckes sowie ein Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes beobachtet (SZEHENI et al., 2011).

Ratten zeigten eine relativ geringe Sensitivität für eine CARPA im Zusammenhang mit der Gabe von therapeutischen Liposomen. Bedeutende Reaktionen konnten erst mit ein- bis zweimal höheren Phospholipiddosen im Vergleich zu den bei Schweinen und Hunden zu Hypersensibilitätsreaktionen führenden Dosen, hervorgerufen werden. Als Haupteffekt wurde bei Ratten eine Hypotension beobachtet (SZE BENI et al., 2011).

Bei Hunden und Menschen sind auf die erste Gabe von liposomalem DOX und anderen liposomalen Präparaten Reaktionen, ähnlich einer anaphylaktischen Reaktion, bekannt (VAIL et al., 1997). Symptome wie ein plötzlicher vorübergehender Abfall des Blutdruckes, der eine Nierenschädigung hervorrufen kann, sowie ein Anstieg des endinspiratorischen Druckes, die in den Symptomkomplex einer anaphylaktischen Reaktion einzuordnen sind, wurden bei Hunden auf die Gabe von liposomalem DOX beschrieben. Das Auftreten der anaphylaktischen Reaktion, die durch die vorherige Gabe von Kortikosteroiden und Histamin-1- und Histamin-2-Blockern deutlich reduziert werden kann, wird durch eine durch die Liposomen vermittelte Histaminfreisetzung erklärt (HAUCK et al., 2006). SZE BENI und Mitarbeiter (2011) beschrieben ähnliche Nebeneffekte bei Hunden. Sie nannten einen massiven Anstieg des pulmonalen arteriellen Druckes bei gleichzeitigem Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes. Zudem wurden bei Hunden Leukopenie, Thrombozytopenie und Flüssigkeitssekretion auf die Gabe von liposomalem DOX beschrieben (SZE BENI et al., 2011).

POIRIER und Mitarbeiter (2002) beobachteten bei 17 % der Katzen bei der jeweils ersten Gabe von liposomalem DOX innerhalb der ersten Applikationssekunden einer Anaphylaxie ähnliche akute Reaktionen wie Speicheln und Bradykardie, die sich nach Behandlung mit Diphenhydramin und Dexamethason sowie 15-minütigem Aussetzen der liposomalen DOX-Gabe einstellten und bei erneuter Applikation von liposomalem DOX nicht mehr zum Vorschein kamen (POIRIER et al., 2002). In einer von KLEITER und Mitarbeiter (2010) durchgeführten Studie an Katzen wurden keine anaphylaktischen Reaktionen auf die Gabe von liposomalem DOX beobachtet. Die Katzen wurden jedoch vor der Verabreichung von DOX mit Prednisolon behandelt, was eine Unterdrückung von anaphylaktischen Reaktionen möglich macht. Bei einer von zehn Katzen wurde Erbrechen, Anorexie und hiermit verbundener

Gewichtsverlust dokumentiert, wobei ein Zusammenhang mit der Gabe von liposomalem DOX nicht sicher nachvollzogen werden konnte, da die Katzen zusätzliche Strahlentherapie erhielten. Eine Katze entwickelte einen milden Anstieg der Serumkreatinininkonzentration (KLEITER et al., 2010).

Die durch Liposomen hervorgerufene Immunantwort hat auch Auswirkungen auf die Liposomen selbst zur Folge. Es entstehen Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der liposomalen Medikamente, sowie eine Beeinflussung der Wirksamkeit. Durch die Zerstörung der Liposomen durch das Immunsystem ist eine verminderte Konzentration des verabreichten Medikamentes verfügbar (SZE BENI et al., 2011).

7.3. Durch Hyperthermie hervorgerufene systemische toxische Effekte

Der Zusatz von Hyperthermie zu chemotherapeutischen Behandlungen beeinflusst die systemische Toxizität nicht (ISSELS, 2008). Die Kombination aus systemischer Chemotherapie und RHT führte zu keiner erhöhten Knochenmarkstoxizität im Vergleich zu systemischer Chemotherapie ohne RHT (ISSELS et al., 1990; ISSELS et al., 1991). ISSELS und Mitarbeiter (1990) listeten als systemische Nebenwirkungen, die durch RHT bedingt waren, Tachykardie, Arrhythmien, Abfall des zentralvenösen Druckes, Übelkeit und Angstgefühle auf. Ein Anstieg der systemischen Körpertemperatur bedingt durch die RHT-Behandlung wurde vereinzelt beobachtet. Bei 12 % der Patienten wurde ein Temperaturanstieg auf über 38,0 °C und bei 4 % der Studienteilnehmer auf über 39,0 °C beschrieben (ISSELS et al., 1990). Ein vereinzelt auftretender Anstieg der systemischen Körpertemperatur als Folge einer RHT, der zum Teil einen therapielimitierenden Faktor darstellte, wurde in weiteren Studien dokumentiert (PILEPICH et al., 1987; PILEPICH et al., 1988; EMAMI et al., 1989; VAN ES et al., 1995).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Ethische Gesichtspunkte

Systemische Nebenwirkungen konnten nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Ein Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetztes für die Studie "Thermosensitives liposomales Doxorubicin (DPPG2-TSL-DOX) simultan mit regionaler Hyperthermie als initiale Therapie von inoperablen Weichteilsarkomen“ (AZ: 55.2.-1-54-2532-154-11) wurde gestellt und genehmigt.

2. Katzen

In die prospektive, experimentelle, observativen Studie wurden Katzen mit histologisch bestätigtem inoperablem feline Fibrosarkom aufgenommen, die an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität vorgestellt wurden. Bei den Katzen handelte es sich um Katzen aus Privathaushalten und um Katzen aus Tierheimen.

Einschlusskriterien waren das Vorhandensein eines histologisch bestätigten inoperablen feline Fibrosarkoms und eine Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten. Das Anästhesierisiko wurde nach der ASA klassifiziert. Die Katzen wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie als ASA Klasse 2 oder 3 eingestuft wurden. Ausschlusskriterien waren klinisch diagnostizierte schwere Herzerkrankungen und Lungenerkrankungen. Vorbehandlungen wurden nicht als Ausschlusskriterium gewertet.

3. Anästhesieprotokoll

Nach einer zwölfstündigen Nahrungskarenz bei freiem Zugang zu Wasser wurden die Katzen nach dem Legen eines peripheren Venenkatheters (Vasofix® Braunüle®, 0,90 x 25 mm, G 22, blau, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit Methadon (Comfortan® Eurovet Animal Health BV., Ae Bladel, Niederlande) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg i. v. prämediziert. Die Einleitung erfolgte mit Alfaxalon (Alfaxan®, Jurox (UK), London, Großbritannien) in einer Dosierung von 1,0 bis 4,0 mg/kg i. v. über 60 Sekunden nach Effekt. Nach der Anwendung eines Sprühstoßes Lidocain-Spray (Xylocain®

Pumpspray, Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland) und anschließender orotrachealer Intubation (Trachealtubus, Rüschelit® Super Safety Clear Teleflex, Medical GmbH, Kernen, Deutschland) nach einer Minute, erfolgte die Anästhesieerhaltung durch eine Inhalationsanästhesie mit Isofluran (IsoFlo®, Abbott Laboratories Ltd, Maidenhead Birkshire, England) in 100 % Sauerstoff über einem Isofluranverdampfer (Isoflurane Vapor 19.3, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland). Bei dem verwendeten Anästhesiegerät handelte es sich um einen Fabius Trio (Dräger Medical AG & Co. KG, Lübeck, Deutschland). Der Zielwert für die et ISO wurde auf 1,4 % in 100 % Sauerstoff festgelegt. Die Katzen wurden mit einem Druck von 10 mbar druckkontrolliert ventilirt. Der Zielwert für den et CO₂ lag bei 40 mmHg. Die Atemfrequenz wurde an den et CO₂ angepasst. Alle verabreichten Medikamente wurden mit Dosis und Zeit dokumentiert. Bei Anzeichen des Erwachens im Laufe der Anästhesie wurden im ersten Schritt Alfaxalonboli nach Effekt verabreicht und im Anschluss die et ISO an die Anästhesietiefe adaptiert.

4. Medikation

Die Katzen wurden vor Verabreichung der Prämedikation über zwei Stunden mit kristalloider Infusionslösung (Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit einer Infusionsrate von 15 ml/kg/Stunde i. v. mithilfe eines Infusomaten (Infusomat Space P®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) infundiert. Im Zeitraum zwischen Prämedikation und Ende der DPPG2-TSL-DOX-Gabe erfolgte aufgrund pharmakokinetischer Messungen eine Infusionspause. Nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe wurde die i. v. Infusion mit einer Rate von 10 ml/kg/Stunde fortgesetzt.

Im Falle von Narkosezwischenfällen wurden folgende Behandlungen festgesetzt. Bei Auftreten einer Bradykardie, definiert als eine Herzfrequenz von weniger als 100 Schläge/Minute, wurde Glycopyrroniumbromid (Robinul®, RIEMSER Pharma GmbH, Greifswald, Deutschland) in einer Dosierung von 0,01 mg/kg i. v. verabreicht. Falls auf die dreimalige Gabe von Glycopyrroniumbromid kein Anstieg der Herzfrequenz auf über 100 Schläge/Minute dokumentiert werden konnte, war die Applikation von Atropin (Atropinsulfat, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer Dosierung von 0,01 mg/kg i. v. vorgesehen. Bei Asystolie wurde eine Behandlung mit Epinephrin (Suprarenin®, Sanofi-Aventis

Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) in einer Dosierung von 0,1 mg/kg i. v. festgelegt. Bei Auftreten von ventrikulären Extrasystolen oder ventrikulären Tachykardien mit einer Herzfrequenz von über 200 Schläge/Minute sollte die Gabe von Lidocainhydrochlorid (Lidocain-HCL B. Braun 2 %, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer Dosierung von 2,0 mg/kg i. v. erfolgen. Im Falle von Hypotension, definiert als ein mittels Dopplermessung ermittelter systolischer arterieller Blutdruck unter 80 mmHg, erfolgte eine Reduzierung der Anästhesietiefe. Falls dies innerhalb von fünf Minuten keinen Effekt erbrachte, wurde ein i. v. Dopamin-Dauertropf (Dopamin, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg vor der Höhe, Deutschland) mit einer Infusionsrate von 5 – 20 µg/kg/Minute verabreicht. Die Dopamin-Dauertropf-Gabe wurde mit einer Infusionsrate von 5 µg/kg/Minute gestartet. Falls keine Steigerung des systolischen arteriellen Blutdruckes auf über 80 mmHg innerhalb von fünf Minuten erzielt werden konnte, wurde die Rate um jeweils 5 µg/kg/Minute in einem Zeitintervall von fünf Minuten erhöht. Bei bleibender Hypotension über einen Zeitraum von mehr als 30 Minuten war der Abbruch der Anästhesie vorgesehen. Bei Hypotension und zeitgleich auftretender Bradykardie wurde Glycopyrroniumbromid in einer Dosierung von 0,01 mg/kg i. v. angewandt. Falls auf die dreimalige Glycopyrroniumbromidgabe kein Anstieg des systolischen arteriellen Blutdruckes auf über 80 mmHg erreicht werden konnte, wurde wie im Falle einer alleinigen Hypotension vorgegangen. Bei Auftreten einer Hypertension, festgelegt als ein mittels Doppler ermittelter systolischer arterieller Blutdruck über 160 mmHg, wurde gegebenenfalls eine Reduktion des Dopamin-Dauertropfes und gegebenenfalls eine Vertiefung der Anästhesie sowie eine erneute Messung nach fünf Minuten durchgeführt. Falls weiterhin Hypertension vorhanden war, war ein Anästhesieabbruch vorgesehen. Im Falle von Hyperkapnie, definiert als ein et CO₂ über 45 mmHg, erfolgte eine Erhöhung der Atemfrequenz. Während der Anästhesie fand ein präemptives Aufwärmern der Tiere mittels WärmeLuftgebläse (Bair Hugger Wärmegerät-Modell 505, Arizant Healthcare Inc., Eden Prairie, Minnesota, USA) statt. Bei auftretender Hypothermie, definiert als ein Absinken der inneren Körpertemperatur unter 37,0 °C, wurde die Wärmezufuhr mittels Warmluftgebläse erhöht. Bei einem Ansteigen der inneren Körpertemperatur auf über 38,0 °C wurde die externe Wärmezufuhr durch das Warmluftgebläse beendet.

5. Studienprotokoll

5.1. Doxorubicinstufen

Die Katzen wurden in vier Gruppen mit unterschiedlichen DOX-Dosierungen eingeteilt (Tabelle 2). Die Zuteilung zu einer Dosierungsgruppe erfolgte nach dem Zeitpunkt, zu dem die Tiere das erste Mal in der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt wurden. Gruppe 1 erhielt eine Dosissteigerung von 0,1 mg/kg (Therapiesitzung 1 und 2) über 0,2 mg/kg (Therapiesitzung 3 und 4) bis 0,4 mg/kg (Therapiesitzung 5 und 6) (ZIMMERMANN, 2014). Die Gruppen 2, 3 und 4 wurden mit 0,4 mg/kg beziehungsweise 0,6 mg/kg und 0,8 mg/kg DOX ohne Dosissteigerung therapiert (TROEDSON, 2015). Für die Katzen der Gruppen 1 und 2 wurden sieben Sitzungen jeweils im Abstand von zwei Wochen vorgesehen. Die erste Sitzung dieser beiden Gruppen erfolgte ohne RHT und diente der Überprüfung der Verträglichkeit und der Pharmakokinetik der Liposomen *in vivo*. Die sechs darauffolgenden Therapiesitzungen erfolgten in Kombination mit RHT. Die Tiere der Gruppen 3 und 4 erhielten sechs Therapiezyklen mit RHT (Tabelle 3). Die Besitzer hatten die Wahl, ihre Katzen zu jeder Therapiesitzung in die Klinik zu bringen oder ihre Katzen über die gesamte Studiendauer stationär in der Klinik zu lassen. Die Katzen, die stationär blieben, wurden im Katzenstall der Klinik untergebracht.

5.2. Präanästhetische Untersuchungen

Vor der ersten Therapiesitzung fand eine klinische Eingangsuntersuchung statt. Röntgenaufnahmen des Thorax in drei Ebenen und eine abdominale und kardiale Sonographie wurden im Rahmen des Tumorscreenings und dem Ausschluss weiterer Erkrankungen vor dem ersten Therapiezyklus durchgeführt (ZIMMERMANN, 2014; TROEDSON, 2015). Vor jeder Therapiesitzung wurden die Katzen gewogen, eine präanästhetische Untersuchung durchgeführt und der ASA-Status festgelegt. Im Anschluss wurde ein peripherer Venenkatheter gelegt und es erfolgte eine Blutentnahme für ein Blutbild mit Differentialblutbild, für eine klinisch-chemische Untersuchung und für die Bestimmung der Elektrolyte. Zwischen zwei Therapiesitzungen wurde eine zusätzliche Kontrolluntersuchung angesetzt.

5.3. Anästhesie

Nach Anästhesieeinleitung wurden die Katzen kontinuierlich überwacht und die

Parameter alle fünf Minuten manuell dokumentiert. Neben der klinischen Überwachung wurden die Tiere mithilfe eines Überwachungsmonitors (Nihon Kohden Model BSM-2301K, Nihon Kohden Cooperation, Tokyo, Japan) inklusive Elektrokardiogramm, Kapnographie, Pulsoxymetrie und oesophagealer Temperatursonde überwacht. Die systolische arterielle Blutdruckmessung erfolgte mittels Doppler (Ultrasonic Doppler Flow Detector Modell 811-B, Parks Medical Electronics, Inc., Aloha Oregon, USA). Die rektale, die intratumorale und die oberflächliche Hauttemperatur wurde mithilfe dreier Temperatursonden gemessen, die am Hyperthermie-Gerät (BSD Medical Controlling System mit Oberflächen-Applikator (MA-151 Mini Dual Ridge Hyperthermia Applicator, BSD Medical Corporation, Salt Lake City, USA) abgelesen wurden. Während und nach der Applikation des DPPG2-TSL-DOX wurden die Katzen zusätzlich auf Hinweise bezüglich Hypersensitivitätsreaktionen überwacht. Die Funktionalität und Korrelation der oesophagealen, rektalen und intratumoralen Temperatursonden wurden vor Studienbeginn getestet. Hierbei unterschieden sich die Sonden um maximal 0,1 °C voneinander (Tabelle 16).

5.4. Hyperthermie und thermosensitives liposomales Doxorubicin

Der Tumor wurde durch den Standard-Oberflächenhyperthermie-Applikator erhitzt. Das weitere Vorgehen unterschied sich in den unterschiedlichen Gruppen insofern, dass in Gruppe 1, 2 und in Gruppe 3 in den Sitzungen 1 und 2 nach Erreichen der intratumoralen Zieltemperatur von 41,5 – 42,0 °C (Tabelle 3) die i. v. Applikation des DPPG2-TSL-DOX mittels Perfusor (Perfusor® Space, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über 15 Minuten und die RHT über 60 Minuten erfolgte. In Gruppe 3 in den Sitzungen 3 bis 6 und in Gruppe 4 wurde die Zieltemperatur verändert, was von onkologischer Seite der Studie festgelegt wurde, um eine optimale Therapie zu ermöglichen. Nachdem die Zieltemperatur von 42,0 – 45,0 °C (Tabelle 3) erreicht wurde, erfolgte eine Aufwärmphase von weiteren 15 Minuten bevor die i. v. Applikation des DPPG2-TSL-DOX mithilfe eines Perfusors über 15 Minuten und die RHT über 60 Minuten gestartet wurden. Am Ende jeder Therapiesitzung wurde im Rahmen der onkologischen Studie eine Biopsie des Tumors entnommen.

6. Datenerfassung

Neben Signalement, präanästhetischer Untersuchung und allen angewandten

Medikamenten mit Dosis und Zeit wurden während der Anästhesie im fünfminütigem Abstand die Herzfrequenz, der systolische arterielle Blutdruck, die SpO₂, der et CO₂, die et ISO und die oesophageale, rektale und intratumorale Temperatur erfasst. Zudem wurden der Start- und Endzeitpunkt der RHT, der Zeitpunkt, an dem die intratumorale Zieltemperatur erreicht wurde, Start und Ende der DPPG2-TSL-DOX-Gabe, der Zeitpunkt der Biopsieentnahme sowie Komplikationen und zusätzliche Medikationen notiert.

7. Statistische Analyse

In Bezug auf die Hypothese, dass während der Therapie des inoperablen feline Fibrosarkoms mit DPPG2-TSL-DOX in Kombination mit RHT die Anästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran gute Voraussetzungen für eine mehrfach wiederholte Anwendung mit geringen Nebenwirkungen bietet, wurde untersucht, ob es während den gesamten Therapiesitzungen zu Veränderungen der Herzfrequenz und des systolischen arteriellen Blutdruckes kam und, ob es Veränderungen dieser Parameter speziell vor, während und nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe gab sowie ob die DOX-Dosis Einfluss auf die Parameter Herzfrequenz und systolischen arteriellen Blutdruck hatte. Des Weiteren wurden der Verlauf der SpO₂ und des et CO₂ während der gesamten Anästhesie sowie speziell vor, während und nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe analysiert. Zudem wurde evaluiert, ob im Rahmen der RHT eine systemische Hyperthermie auftrat. Hierfür wurden die oesophageale und die rektale Temperatur vor, während und nach RHT erfasst und zusätzlich über die gesamte Anästhesie im Abstand von jeweils fünf Minuten dokumentiert.

In die statistische Auswertung bezüglich der durchgeführten Messungen der Herzfrequenz, des systolischen arteriellen Blutdruckes, der SpO₂, des et CO₂ sowie der Temperaturwerte ging der Zeitraum 5 Minuten nach Einleitung bis zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Einleitung sowie die Zeitspanne 5 Minuten vor DPPG2-TSL-DOX-Gabe bis 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe ein. Die Analyse der angewandten Medikationen sowie der weiteren beobachteten Nebenwirkungen und Komplikationen wurden jeweils über den gesamten Anästhesiezeitraum ausgewertet. In die Auswertung der durchgeführten Messungen wurden die Messwerte im Zeitraum 5 Minuten nach Einleitung bis zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Einleitung sowie die Messwerte in der

Zeitspanne 5 Minuten vor bis 15 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Verabreichung in fünfminütigem Abstand aufgenommen. Der folgende Bereich bis zum Zeitpunkt 75 Minuten wurde in 15-minütigen Abständen analysiert.

Die statistische Analyse wurde mit einem kommerziellen Softwareprogramm für Statistik (Graph Pad Prism 5, Graphpad Software, San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Auf Normalverteilung wurde mit dem D'Agostino & Pearson omnibus normality test geprüft. Normalverteilte Daten wurden als Mean \pm Standardabweichung dargestellt und mit der One-way ANOVA und dem post hoc Bonferroni multiple comparison test oder der Repeated measures ANOVA und dem post hoc Bonferroni multiple comparsion test analysiert. Nicht normalverteilte Daten wurden als Median und dem Range (minimal-maximal) dargestellt. Sie wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem post hoc Dunn's muliple comparison test oder dem Friedman-Test und dem post hoc Dunn's multiple comparison test analysiert. Die Evaluierung des Einflusses der DOX-Dosis auf die Herzfrequenz und den systolischen arteriellen Blutdruck erfolgte mithilfe einer linearen Regressionsanalyse zu den Zeitpunkten -5; 0; 5; 10; 15 und 30 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start.

IV. ERGEBNISSE

1. Katzen

In die Studie wurden 14 Katzen aufgenommen. Neun Katzen beendeten die Studie. Insgesamt kam es bei fünf Tieren zum Studienabbruch. Bei einer Katze entschied sich der Besitzer aufgrund des weiten Anfahrtsweges und dem hiermit verbundenen Stress für das Tier, zum Studienabbruch. Progressives Tumorwachstum bei zwei Katzen, eine Tumorulzeration in zwei Fällen und einmalige Abszessbildung im Tumorbereich waren weitere Gründe für die vorzeitige Beendigung der Studie.

1.1. Altersverteilung

Das Alter der an der Studie teilnehmenden Katzen betrug durchschnittlich $11,00 \pm 2,15$ Jahre. Die Altersangaben der einzelnen Katzen wurden in Tabelle 1 aufgeführt.

1.2. Geschlechtsverteilung

Acht der Katzen waren weiblich kastriert (♀k), vier männlich kastriert (♂k). Eine der Katzen war männlich unkastriert (♂) und eine weiblich unkastriert (♀) (Tabelle 1).

1.3. Rasseverteilung

Dreizehn der Katzen waren Europäisch Kurzhaar (EKH) Katzen. Bei einer Katze handelte es sich um eine Norwegische Waldkatze (NWK) (Tabelle 1).

1.4. Gewichtsverteilung

Das Gewicht der an der Studie teilnehmenden Katzen lag bei durchschnittlich $4,84 \pm 1,13$ kg. Die genauen Gewichtsangaben können der Tabelle 4 entnommen werden.

2. Untersuchungsdaten

2.1. Präanästhetische Untersuchung

Die Herzfrequenz vor den Anästhesien betrug median 196 Schläge/Minute (132 – 216 Schläge/Minute). Die Atemfrequenz betrug im Wachzustand

median 36 Atemzüge/Minute (20 – 60 Atemzüge/Minute). Die präanästhetische rektale Temperatur lag bei durchschnittlich $38,44 \pm 0,55$ °C. Nach Anamnese und klinischer Untersuchung wurden sechs Katzen als ASA Klasse 2 und acht Katzen als ASA Klasse 3 eingestuft (Tabelle 1). Einzelwerte für jede Katze und jede Sitzung der statistisch ausgewerteten Parameter sowie weitere Ergebnisse der präanästhetischen Untersuchung wurden in Tabelle 4 aufgeführt.

Der Hämatokrit betrug vor den Anästhesien durchschnittlich $0,329 \pm 0,051$ l/l. Die Serum-Harnstoffkonzentration lag vor den Anästhesien bei durchschnittlich $8,36 \pm 2,78$ mmol/l und die präanästhetische Serum-Kreatininkonzentration bei durchschnittlich $104,5 \pm 22,9$ µmol/l. Einzelwerte der untersuchten Parameter wurden in Tabelle 5 aufgelistet.

2.2. Anästhesie

Bei den Katzen wurden insgesamt 75 Anästhesien durchgeführt. Die Katzen wurden durchschnittlich $4,71 \pm 1,90$ -mal anästhesiert. Die Anästhesiedauer betrug median 165 Minuten (105 – 310 Minuten) (Tabelle 6).

2.2.1. Anästhetika

Die Einleitungsdoxis Alfaxalon betrug median 2,0 mg/kg (1,0 – 4,0 mg/kg) (Tabelle 8, Abbildung 1). Im Verlauf der Anästhesien stieg die benötigte et ISO von median 1,4 % (0,9 – 1,7 %) zum Zeitpunkt -5 Minuten auf median 1,5 % (1,0 – 2,1 %) zum Zeitpunkt 75 Minuten an ($p < 0,05$) (Tabelle 10, Abbildung 2).

Während 28 Anästhesien wurden aufgrund nicht adäquater Anästhesietiefe während der Anästhesie 41 zusätzliche Alfaxalonboli verabreicht. Diese erfolgten zu allen Zeitpunkten mit besonderer Häufung kurz nach Einleitung und kurz vor Ende der Anästhesie zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme mit median 0,5 mg/kg (0,5 – 1,0 mg/kg). Die kumulative zusätzliche Alfaxalondosis betrug median 1,0 mg/kg (0,5 – 3,5 mg/kg) (Tabelle 9).

2.2.2. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz schwankte während der Anästhesien zwischen median 120 Schläge/Minute (93 – 193 Schläge/Minute) zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Einleitung und median 130 Schläge/Minute (93 – 226 Schläge/Minute) zum Zeitpunkt 15 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe. Während aller Anästhesiezeitpunkte war die Herzfrequenz signifikant niedriger

als im Wachzustand ($p < 0,0001$). Innerhalb der Anästhesiezeitpunkte war, sowohl in den Anästhesien mit RHT, als auch in den Anästhesien ohne RHT, kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zu finden ($p > 0,05$) (Tabelle 11, Abbildung 3). Die Regressionsanalyse der Herzfrequenz in Bezug zu der DPPG2-TSL-DOX-Dosis zu den Zeitpunkten unmittelbar vor bis 30 Minuten nach Start der DPPG2-TSL-DOX-Infusion erbrachte R^2 -Werte unter 0,1 (Tabelle 15). Somit ist ein Einfluss der DPPG2-TSL-DOX-Dosis auf die Herzfrequenz unwahrscheinlich.

In insgesamt 18 Sitzungen trat während der Anästhesien bei neun Tieren eine Bradykardie von unter 100 Schläge/Minute (median 96 Schläge/Minute (84 – 99 Schläge/Minute)) auf. Während insgesamt 41 Sitzungen wurde zwölf Katzen Glycopyrroniumbromid aufgrund einer Bradykardie verabreicht. Die kumulative Dosis betrug median 10 µg/kg (10 – 70 µg/kg).

Im Rahmen der Anästhesien trat bei sechs Tieren in insgesamt neun Sitzungen eine Tachykardie von über 200 Schläge/Minute (durchschnittlich $215,4 \pm 6,0$ Schläge/Minute) auf. Bei vier tachykarden Katzen in insgesamt fünf Sitzungen trat die Tachykardie während der DPPG2-TSL-DOX-Gabe auf. Von den tachykarden Katzen bekam eine Katze im Zeitraum 20 Minuten vor Auftreten der Tachykardie Glycopyrroniumbromid in einer Dosierung von 10 µg/kg. Vier der tachykarden Katzen erhielten zum Zeitpunkt der Tachykardie zugleich Dopamin in einer Dosierung von 5 – 10 µg/kg.

2.2.3. Systolischer arterieller Blutdruck

Der systolische arterielle Blutdruck bewegte sich während der Anästhesien zwischen median 80 mmHg (50 – 150 mmHg) zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Einleitung und median 95 mmHg (65 – 160 mmHg) zum Zeitpunkt 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) bestanden zwischen den Zeitpunkten 5 – 15 Minuten nach Einleitung, sowie den Zeitpunkten 5 und 0 Minuten vor DPPG2-TSL-DOX-Gabe und den Zeitpunkten 45, 60 und 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe. Bei getrennter Auswertung der Anästhesien mit und ohne RHT waren diese Unterschiede in beiden Gruppen zwischen den Zeitpunkten -5 Minuten und 45 Minuten sowie 60 Minuten vorhanden (Tabelle 12, Abbildung 4). Die Regressionsanalyse des systolischen arteriellen Blutdruckes in Bezug zu der DPPG2-TSL-DOX-Dosis zu den

Zeitpunkten unmittelbar vor bis 30 Minuten nach Start der DPPG2-TSL-DOX Infusion erbrachte R²-Werte unter 0,1 (Tabelle 15). Somit ist ein Einfluss der DPPG2-TSL-DOX-Dosis auf den systolischen arteriellen Blutdruck unwahrscheinlich.

Während 49 Anästhesien wurde bei 13 Tieren eine Hypotension von unter 80 mmHg (median 70 mmHg (55 – 79 mmHg)) dokumentiert. Bei 39 Sitzungen trat diese bereits vor der DPPG2-TSL-DOX-Gabe auf. In zehn Fällen wurde die Hypotension erst nach Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe beobachtet. Während insgesamt 45 Hyperthermie-Sitzungen wurde aufgrund der Hypotension Dopamin angewandt. Die kumulative Dopamindosis betrug median 55 µg/kg (5 – 260 µg/kg).

Eine Hypertension von über 160 mmHg (median 170 (170 – 220 mmHg)) wurde während den Anästhesien bei drei Tieren in drei Sitzungen beobachtet. Die Hypertension trat in allen drei Sitzungen zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe auf. Alle drei Katzen erhielten zum Zeitpunkt der Hypertension zugleich Dopamin mit 5 µg/kg/Minute.

2.2.4. Sauerstoffsättigung

Die SpO₂ schwankte zwischen median 100 % (94 – 100 %) zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Einleitung und median 100 % (98 – 100 %) zum Zeitpunkt 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe (Tabelle 13, Abbildung 5). Weder in den Sitzungen mit RHT, noch in den Sitzungen ohne RHT war innerhalb der Anästhesiezeitpunkte ein signifikanter Unterschied der SpO₂ zu erkennen. Bei keinem Tier wurde eine Hypoxämie dokumentiert.

2.2.5. Endexspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Der et CO₂ bewegte sich zwischen durchschnittlich 37,12 ± 4,33 mmHg zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Einleitung und durchschnittlich 38,92 ± 3,61 mmHg zum Zeitpunkt 15 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des et CO₂ zu den verschiedenen Anästhesiezeitpunkten (Tabelle 14, Abbildung 6). Innerhalb der Anästhesiezeitpunkte war, sowohl in den Sitzungen mit RHT, als auch in den Sitzungen ohne RHT, kein signifikanter Unterschied des et CO₂ zu sehen.

2.2.6. Temperatur

2.2.6.1. Rektale Temperatur

Die rektale Temperatur schwankte während der Anästhesien zwischen durchschnittlich $37,23 \pm 0,61$ °C zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Anästhesieeinleitung und durchschnittlich $36,73 \pm 0,56$ °C zum Zeitpunkt 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start. Es war ein signifikanter Abfall der rektalen Temperatur in der Zeit bis zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Infusion vorhanden ($p < 0,0001$). Nach Start der DPPG2-TSL-DOX-Infusion fand kein signifikanter Abfall der rektalen Temperatur statt. In der Gruppe der Katzen ohne RHT waren signifikante Temperaturunterschiede bis zum Zeitpunkt 10 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start vorhanden. Es bestanden zu keinem Anästhesiezeitpunkt signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) der rektalen Temperaturen der Anästhesien mit und ohne RHT (Tabelle 17, Abbildung 7).

Während der Anästhesien wurde bei allen Katzen während aller Sitzungen eine rektale Hypothermie von unter 38,0 °C dokumentiert. Diese war trotz aktivem Aufwärmen bei allen bis auf eine Katze bis zum Ende der Anästhesie vorhanden. Eine rektale Hyperthermie von über 39,0 °C wurde bei keinem Tier beobachtet.

2.2.6.2. Oesophageale Temperatur

Die oesophageale Temperatur betrug während der Anästhesien zwischen durchschnittlich $36,96 \pm 0,58$ °C zum Zeitpunkt 5 Minuten und durchschnittlich $36,30 \pm 0,60$ °C zum Zeitpunkt 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start. Signifikante Unterschiede der oesophagealen Temperatur lagen von Beginn der Anästhesie bis zum Zeitpunkt 10 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start im Vergleich zum Zeitpunkt 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start vor ($p < 0,05$). Während der Sitzungen ohne RHT wurden signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten 5 Minuten nach Anästhesiebeginn bis 5 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start vor allem mit den Werten 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start gefunden ($p < 0,05$). Zwischen den oesophagealen Temperaturen der Sitzungen mit und ohne RHT bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Tabelle 18, Abbildung 8).

Während der Anästhesien wurde bei allen Katzen während aller Sitzungen eine oesophageale Hypothermie von unter 38,0 °C dokumentiert. Diese war trotz aktivem Aufwärmen bei allen bis auf eine Katze bis zum Ende der Anästhesie

vorhanden. Eine oesophageale Hyperthermie von über 39,0 °C wurde nicht beobachtet.

2.2.6.3. Intratumorale Temperatur

Während 66 Sitzungen wurde eine RHT des Tumors durchgeführt. Die intratumorale Zieltemperatur wurde im Rahmen der Studie von 41,5 auf 45,0 °C gesteigert. Die höchste Tumortemperatur lag zum Zeitpunkt des DPPG2-TSL-DOX-Starts bei median 41,90 °C (39,70 – 46,00 °C). Die niedrigste intratumorale Temperatur war zum Zeitpunkt 60 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX mit median 41,50 °C (37,90 – 450 °C) gemessen worden. Ein signifikanter Unterschied der Tumortemperaturen ($p > 0,05$) bestand nur zu den Zeitpunkten 0 und 5 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start und zu den Zeitpunkten 0 und 10 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Start. Während vier Sitzungen trat eine vorübergehende Reduktion der Tumortemperatur unter 40,0 °C auf, da das Hyperthermie-Gerät Funktionsprobleme hatte (Tabelle 19, Abbildung 9).

2.3. Sonstige Medikation

Eine Katze erhielt aufgrund von felinem Asthma jeweils direkt vor Einleitung Terbutalinsulfat (Bricanyl, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) in einer Dosierung von 0,01 mg/kg s. c. Des Weiteren waren keine zusätzlichen Medikamente am Tag der Anästhesie notwendig. Eine Beeinflussung der ermittelten Daten durch weitere Medikamente konnte somit ausgeschlossen werden.

2.4. Weitere Nebenwirkungen, Komplikationen und toxische Effekte

Bei insgesamt sechs Katzen war die präanästhetische Untersuchung aufgrund von Aggressivität der Tiere nur eingeschränkt durchführbar. Bei zwei Katzen konnte daher keine kapilläre Füllungszeit im Wachzustand gemessen werden. Bei vier Katzen konnte zum Teil keine präanästhetische rektale Temperatur ermittelt werden. Bei drei der vier Katzen war dies in einer Therapiesitzung der Fall. Bei der vierten Katze war es in keiner präanästhetischen Untersuchung möglich eine rektale Temperatur zu messen. Die Einleitungs- sowie die Aufwachphase liefen bei allen Katzen in allen Sitzungen problemlos ohne schwerwiegende Komplikationen ab. Vereinzelt wurde auf die Methadongabe Speicheln beobachtet. Bei einer Katze wurde auf Beatmung verzichtet, da die Katze unter Spontanatmung konstante et CO₂-Werte im Referenzbereich hatte und eine

Umstellung auf Beatmung nur durch eine Vertiefung der Anästhesie möglich gewesen wäre, was aufgrund eines bereits hohen et ISO nicht erwünscht war. Bei einer Katze kam es nach Einleitung in einer Sitzung zu einmaligem Erbrechen. Bei derselben Katze wurden in der darauf folgenden Sitzung in der Aufwachphase eine Speichelansammlung in der Trachea und eine Bindegautschwellung beobachtet. Die Trachea wurde abgesaugt und die Bindegautschwellung ging innerhalb von 30 Minuten vollständig zurück. Eine Katze entwickelte in einer Hyperthermie-Sitzung in der Aufwachphase eine Schwellung am Kinn über einen Zeitraum von 15 Minuten. Die Schwellung war nach weiteren 15 Minuten nicht mehr nachvollziehbar. Bei einer Katze wurde nach zwei Anästhesien und bei einer weiteren Katze nach einer Anästhesie leichtes Husten über einen Tag beobachtet. Leichtes einmaliges Husten wurde bei einer Katze im Rahmen der Intubation dokumentiert. Des Weiteren wurden keine subjektiven Besonderheiten und Komplikationen im Rahmen der Studie beobachtet, die Nebenwirkungen der Anästhesie, der DPPG2-TSL-DOX-Applikation oder der RHT sein könnten. Es traten keine weiteren Nebenwirkungen auf, die auf eine anaphylaktische oder Hypersensitivitätsreaktion hinwiesen. Es verstarben keine Katzen im Verlauf der durchgeführten Anästhesien. Die aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen wurden in Tabelle 7 aufgelistet.

V. DISKUSSION

1. Zusammenfassung der Studie

In diese prospektive, experimentelle, observativer Studie wurden 14 Katzen mit histologisch bestätigtem felinem Fibrosarkom und einer Anästhesierisikoeinstufung in die ASA-Klassen 2 und 3 aufgenommen, um die mehrfach wiederholte Anästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran im Rahmen der Therapie mit DPPG2-TSL-DOX in Kombination mit RHT zu evaluieren. Zudem wurde analysiert, ob im Rahmen der RHT eine systemische Hyperthermie auftrat. Die Katzen wurden sechs bis sieben Mal in zweiwöchigem Abstand anästhesiert. Während der Anästhesien wurden die Tiere kontinuierlich überwacht, und es erfolgte eine Dokumentation der Parameter Herzfrequenz, systolischer arterieller Blutdruck, SpO₂, et CO₂, et ISO sowie der rektalen, oesophagealen und intratumoralen Temperaturwerte. Weitere Komplikationen und angewandte Medikamente wurden mit Dosis und Zeit erfasst. Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen zählten eine Hypotension, die in insgesamt 49 Anästhesien auftrat sowie eine Bradykardie, die in insgesamt 18 Therapiesitzungen beobachtet wurde. Die weiteren Komplikationen umfassten sporadisch dokumentierte Tachykardien und Hypertensionen sowie vereinzelt auftretende Schwellungen, Husten, Speichern und Erbrechen. Die RHT führte zu keiner systemischen Hyperthermie. Bei allen Katzen wurde während der Anästhesien eine durchgehende Hypothermie beobachtet, die mit Ausnahme einer Katze trotz aktiver Erwärmung bis zum Anästhesieende nicht zu beheben war.

2. Studienprotokoll

Im Rahmen der präanästhetischen Untersuchung war bei einzelnen Katzen keine Messung der rektalen Temperatur möglich, was an der mangelnden Kooperation dieser Katzen lag. Dies war bei drei Katzen in jeweils einer Therapiesitzung und bei einer Katze in allen sechs Untersuchungen der Fall. Da anamnestisch keine Hinweise auf eine eventuell vorhandene erhöhte Körpertemperatur vorhanden waren, die weiteren Parameter der klinischen Untersuchung beurteilbar waren, eine Messung unter starker Fixierung der Tiere ethisch nicht vertretbar gewesen wäre und keine repräsentativen Temperaturwerte ergeben hätte sowie eine

Forcierung der geringen Kooperation auch in Hinblick auf folgende Sitzungen vermieden werden sollte, wurde in diesen Einzelfällen auf die Messung der rektalen Temperatur verzichtet und eine ASA-Einstufung basierend auf den weiteren Untersuchungsparametern festgelegt. Die kapilläre Füllungszeit war bei zwei Katzen aufgrund einer starken Pigmentation der Schleimhäute nicht messbar. Bei einer Katze war in den zwei letzten Sitzungen wegen mangelnder Kooperation keine Bewertung der kapillären Füllungszeit möglich. Ein gutes Allgemeinbefinden und keine Auffälligkeiten der weiteren untersuchten Herz-Kreislaufparameter führten zu der Annahme, dass eine Anästhesie auch ohne Erfassung der kapillären Füllungszeit vertretbar sei und eine ASA-Klassifizierung aufgrund der Verfügbarkeit der restlichen Parameter mit geringen Einschränkungen möglich sei.

In dieser Studie wurde für die Prämedikation ein Opioid gewählt, da diese im Gegensatz zu beispielsweise alpha2-Agonisten als Anästhetika mit relativ geringen kardiovaskulären und respiratorischen Nebenwirkungen gelten (ROHRER BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005; BORTOLAMI et al., 2013) und somit auch für Tiere mit höheren ASA-Risikoklassen geeignet sind. Des Weiteren kann eine durch alpha2-Agonisten hervorgerufene Vasokonstriktion (TALKE et al., 2003) die Tumorperfusion vermindern, was zu einer verminderten Akkumulation des Wirkstoffes im Zielgewebe geführt hätte. Methadon wurde dem in Bezug auf die Sedation überlegenen Butorphanol vorgezogen (SELMI et al., 2003; ROHRER BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005; TAYLOR et al., 2010) um einen besseren analgetischen Effekt für die Hyperthermie-Behandlung und die von onkologischer Seite notwendige Biopsieentnahme zu gewährleisten. Ein weiterer Punkt für die Verwendung von Methadon war die im Vergleich zu Butorphanol längere Wirkdauer (WARNE et al., 2013) und der hierdurch länger anhaltende MAC-sparende Effekt (CREDIE et al., 2010; FERREIRA et al., 2011b; CAMPAGNOL et al., 2012). Als Einleitungsanästhetikum wurde Alfaxalon dem gängigeren Propofol vorgezogen, da bei wiederholter Propofolgabe die Entstehung einer Heinz-Körper-Anämie beschrieben wurde (ANDRESS et al., 1995; MATTHEWS et al., 2004), die für Alfaxalon bislang nicht bekannt ist. Das als Routineinhalationsanästhetikum verwendete Isofluran wurde gewählt, da es von allen halogenhaltigen Inhalationsanästhetika die geringste myokardiale Depression hervorruft (EGER,

1984) und einen geringeren negativ inotropen Effekt im Vergleich zu beispielsweise Halothan aufweist (LUK et al., 1987). Zudem zeichnet es sich im Vergleich zu Halothan und Enfluran aufgrund eines sehr geringen biologischen Abbaus durch eine minimale oder gar fehlende Hepatotoxizität und Nephrotoxizität aus (EGER, 1984). Eine weitere Alternative wäre die Verwendung von Sevofluran, für das ähnlich stabile kardiorespiratorische Parameter wie für Isofluran bei Katzen beschrieben sind (HIKASA et al., 1998), das jedoch nicht für die Katze zugelassen ist.

Die benötigte Einleitungsdosierung Alfaxalon mit median 2,0 mg/kg (1,0 – 4,0 mg/kg) ist vereinbar mit den in der Literatur bei Katzen in Abhängigkeit von der Prämedikation dokumentierten klinischen Dosierungen von 1,7 mg/kg (0,7 – 3,0 mg/kg) bis $4,7 \pm 0,5$ mg/kg (MATHIS et al., 2012; O'HAGAN et al., 2012; BETHS et al., 2013; BORTOLAMI et al., 2013) und lässt auf eine mäßige durch Methadon hervorgerufene Sedation schließen, was mit den Beobachtungen aus anderen Studien übereinstimmt (MOLLENHOFF et al., 2005; MAIANTE et al., 2009). Der leichte Anstieg von 1,4 auf 1,5 % der et ISO im Verlauf der Anästhesien lässt sich durch ein Nachlassen der Wirkung von Methadon erklären.

Bei Anzeichen des Erwachens im Laufe der Anästhesie wurden im ersten Schritt Alfaxalonboli verabreicht und im Anschluss die et ISO an die Anästhesietiefe adaptiert. Es wurde dieses Vorgehen gewählt, da der Effekt von Isofluran zu lange gedauert hätte und Bewegungen der Katzen neben einer durch den Tubus bedingten Irritation und Verletzungsgefahr der Trachea zu Veränderungen des Hyperthermie-Feldes und der Lokalisation der Temperatursonden führen könnten. Die reduzierte Anästhesietiefe und hiermit verbundene Anzeichen des Erwachens, die mit besonderer Häufung kurz nach Einleitung und kurz vor Ende der Anästhesie zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme beobachtet wurden, lassen sich durch ein Nachlassen der MAC-sparenden Wirkung von Methadon (CREDIE et al., 2010; FERREIRA et al., 2011b; CAMPAGNOL et al., 2012) und durch einen im Rahmen der Biopsieentnahme auftretenden Stimulus in einer ansonsten reizarmen Anästhesie erklären.

Bezüglich der anästhetischen Überwachung wurde angenommen, dass der mit dem Doppler gemessene Blutdruck dem systolischen arteriellen Blutdruck entspricht (BUGGS et al., 1973; KOHLER & LOSSE, 1979). Aufgrund pharmakokinetischer Messungen zwischen Prämedikation und Ende der

DPPG2 TSL-DOX-Gabe von Seiten der Onkologie war die Verabreichung von Sterofundinboli bei Hypotension in diesem Zeitraum nicht möglich, da hierdurch ein variables Blutvolumen produziert worden wäre. Anstelle dessen wurde über den gesamten Anästhesiezeitraum bei auftretender Hypotension Dopamin appliziert. Es wurde davon ausgegangen, dass die geringe Menge Dopamin keine relevanten Veränderungen des Blutvolumens in Hinblick auf die pharmakokinetischen Messungen nach sich ziehen würde.

Die Differenz zwischen der Anzahl der Anästhesien, in denen eine Hypotension gemessen wurde (49) und der Häufigkeit der Dopamininfusionen (45), lässt sich durch die Tatsache erklären, dass im Falle einer zur Hypotension zeitgleichen Bradykardie im ersten Schritt Glycopyrroniumbromid gegeben wurde und sich der Blutdruck hierauf stabilisierte, was eine zusätzliche Dopamingabe nicht notwendig machte. Die Diskrepanz zwischen den Sitzungen, in denen eine Bradykardie dokumentiert wurde (18) und der Anzahl der Glycopyrroniumbromidgaben (41), ist durch die Tatsache begründet, dass einige Bradykardien zwischen dem fünfminütigen Dokumentationsfenster auftraten und schnell auf Glycopyrroniumbromid ansprachen, so dass die Herzfrequenz bei Dokumentation des nächsten Wertes bereits wieder im Referenzbereich lag.

Die nicht immer exakt übereinstimmenden rektalen und oesophagealen Temperaturmessungen sind höchstwahrscheinlich primär auf die Lokalisation des Tumors und somit den Bereich der Hyperthermie-Region zurück zu führen. Die Tatsache, dass die rektale Temperatur in allen drei Testmessungen der Funktionalitäts- und Korrelationsprüfung um 0,1 °C höher als die oesophageale Temperatur lag, muss ebenfalls berücksichtigt werden.

Die im Verlauf der Studie erfolgte Erhöhung der Zieltemperatur im Tumor war von onkologischer Seite der Studie abhängig und nicht beeinflussbar. Grund der Steigerung der Tumorzieltemperatur war ein Umsetzen der im Laufe der Studie gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Zieltemperatur um eine optimale Therapie der folgenden Katzen zu gewährleisten. Hinsichtlich der dokumentierten Vitalparameter sowie der aufgetretenen Komplikationen und toxischen Effekte kann eine Beeinflussung durch die geänderte Zieltemperatur nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Da die einzelnen Katzen und DOX-Gruppen bezüglich der Vitalparameter sowie der Komplikationen und toxischen Effekte nicht untereinander verglichen wurden, dürften die Auswirkungen der

Zieltemperaturvariabilität für die vorliegende Studie gering sein.

Über die gesamte Studie lagen fünf Tumortemperaturwerte bei 45,1 bis 45,3 °C und somit über der maximalen Zieltemperatur von 45,0 °C. Der Anstieg einzelner Werte über 45,0 °C ist höchstwahrscheinlich durch eine relativ träge Anpassung der Temperatur über den Standard-Oberflächenhyperthermie-Applikator zu erklären. Die Tatsache, dass nur eine intratumorale Temperatursonde verwendet wurde, lässt die Vermutung zu, dass die im Tumor gemessenen Temperaturen je nach Tumorgröße und -lokalisierung unter Umständen nicht immer repräsentativ für das gesamte Tumorgewebe gewesen sein könnten.

Der während vier Sitzungen auftretende vorübergehende Abfall der intratumoralen Temperatur unter 40,0 °C und somit unter die Zieltemperatur war auf Funktionsprobleme des Hyperthermie-Gerätes zurück zu führen. Da es bei den verwendeten DPPG2-TSL-DOX ab 40,0 °C zur Wirkstofffreisetzung mit einer maximalen Wirkstoffabgabe bei $42,6 \pm 0,2$ °C kommt (HOSSANN et al., 2012), muss davon ausgegangen werden, dass im Zeitraum des Abfalles der intratumoralen Temperatur unter 40,0 °C keine oder eine reduzierte Wirkstofffreisetzung stattfand.

Der Zeitraum für die Auswertung der durchgeführten Messungen der Herzfrequenz, des systolischen arteriellen Blutdruckes, der SpO₂, des et CO₂ sowie der Temperaturwerte wurde von dem Zeitpunkt 5 Minuten nach Einleitung bis zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Einleitung sowie für die Zeitspanne 5 Minuten vor DPPG2-TSL-DOX-Gabe bis 75 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Gabe gewählt um trotz unterschiedlich langer Dauer der einzelnen Anästhesien, die durch eine ungleich lange Aufwärmphase des Tumors bedingt war, eine möglichst einheitliche Datensammlung zu gewährleisten. Die Analyse der angewandten Medikamente sowie der beobachteten weiteren Nebenwirkungen, Komplikationen und toxischen Effekte wurden jeweils über den gesamten Anästhesiezeitraum ausgewertet um eine umfangreichere und somit aussagekräftigere Analyse durchführen zu können. Die statistische Auswertung in fünfminütigem Abstand zu Beginn der Anästhesie sowie um den Zeitpunkt der DPPG2-TSL-DOX-Gabe im Gegensatz zu der Analyse der restlichen Werte in 15-minütigem Abstand wurde durchgeführt, da zu Beginn der Anästhesie eine alleinige Beurteilung dieser ohne die Einflussfaktoren RHT und DPPG2-TSL-DOX möglich war und um den Zeitpunkt der DPPG2-TSL-DOX-

Infusion ein besonderes Augenmerk auf mögliche Anzeichen einer Hypersensitivitätsreaktion gelegt wurde.

3. Nebenwirkungen, Komplikationen und toxische Effekte

Die zu allen Anästhesien signifikant niedrigere Herzfrequenz im Vergleich zu den im Wachzustand dokumentierten Werten und die auftretenden Bradykardien dürften vor allem auf die Anästhesiekomponenten Methadon und Alfaxalon zurückzuführen sein, die beide einen Abfall der Herzfrequenz bewirken können (MAIANTE et al., 2009; MUIR et al., 2009; FERREIRA et al., 2011a; GAROFALO et al., 2012). Der Abfall der Herzfrequenz auf Alfaxalontgabe ist als dosisabhängig mit einem moderaten Abfall bei supraklinischen Dosen im Bereich von 15 – 50 mg/kg beschrieben (MUIR et al., 2009). Die in insgesamt sieben Sitzungen zum Zeitpunkt 5 Minuten vorhandene Bradykardie könnte eine Folge der DPPG2-TSL-DOX-Infusion im Sinne einer CARPA darstellen. Da die Bradykardie jedoch in keinem der Fälle in der ersten Sitzung auftrat, eine CARPA in der Regel jedoch im Rahmen der ersten Liposomengabe ohne eine vorherige Sensibilisierung auftritt (CHANAN-KHAN et al., 2003), ist dies als sehr unwahrscheinlich anzusehen. Die Tatsache, dass die Bradykardie zudem in vier Therapiesitzungen bereits vor DPPG2-TSL-DOX-Start präsent war, spricht ebenfalls gegen eine CARPA. Da im Laufe der gesamten Anästhesien mit Ausnahme einer Katze eine systemische Hypothermie dokumentiert wurde, die eine Bradykardie zur Folge haben kann (DEUSSEN, 2007), muss ein diesbezüglicher Zusammenhang zusätzlich in Erwägung gezogen werden.

Die Tatsache, dass in mehreren Fällen der Tachykardie eine Behandlung mit Glycopyrroniumbromid oder Dopamin voranging, lässt den Rückschluss zu, dass die Erhöhungen der Herzfrequenz in diesen Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit in direktem Zusammenhang zu der durchgeföhrten Medikation standen (GOLDBERG, 1972; MIRAKHUR, 1982; BERGER et al., 1988; PASCOE et al., 2006). Ein kompensatorischer Anstieg der Herzfrequenz bei vorherrschender Hypotension wäre ebenfalls eine mögliche Ursache für eine Tachykardie (VATNER et al., 1974; FEDERICI et al., 1980). Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Tachykardie und Hypotension ist in drei Sitzungen nachvollziehbar. Für die nicht in zeitlichem Zusammenhang mit einer Glycopyrroniumbromid- oder Dopamingabe stehenden Tachykardien, die während der DPPG2-TSL-DOX-Gabe

auftraten, kann ein Zusammenhang mit der DPPG2-TSL-DOX-Infusion im Sinne einer CARPA nicht ausgeschlossen werden. Da die CARPA meist bei der ersten Liposomeninfusion und innerhalb der ersten Minuten nach Infusionsstart auftritt (CHANAN-KHAN et al., 2003; SZEBENI et al., 2011), ist ein Zusammenhang zwischen der DPPG2-TSL-DOX-Gabe und einer CARPA in der vorliegenden Studie jedoch sehr unwahrscheinlich, da die in den jeweils ersten Sitzungen dokumentierten Tachykardien nicht in den ersten Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Infusion auftraten und die in den ersten Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Applikation beobachteten Tachykardien bis auf eine einmalige Tachykardie zum Zeitpunkt 10 Minuten in einer ersten Therapiesitzung in späteren Therapiesitzungen auftraten. Eine durch RHT bedingte Tachykardie wurde beschrieben (ISSELS et al., 1990) und da alle gemessenen Tachykardien zudem im Zeitraum der RHT dokumentiert wurden, muss diese als mögliche Ursache ebenfalls in Betracht gezogen werden. Dass die RHT in der vorliegenden Studie jedoch keine systemische Hyperthermie hervorrief, relativiert diesen Erklärungsansatz, wobei beachtet werden muss, dass die rektale und die oesophageale Temperatur repräsentativ für die innere Körpertemperatur herangezogen wurden und eine höhere als die dort gemessene Temperatur im Bereich des Herzens je nach Tumorlokalisation und sich hierdurch ergebendem Hyperthermie-Feld, nicht ausgeschlossen werden können.

Als mögliche Ursachen für die entstandene Hypotension zählen die angewandten Anästhetika, die DPPG2-TSL-DOX sowie die RHT. Sowohl für die Anwendung von Methadon (LORENZ, 1975; BOWDLE et al., 2004), als auch für Alfaxalon (WHITTEM et al., 2008; MUIR et al., 2009) und Isofluran (EGER, 1981) wurde ein Abfall des Blutdruckes beschrieben. Die relativ häufig auftretenden Hypotonien lassen sich eventuell auch durch die bis auf die Hyperthermie-Behandlung und die Biopsieentnahme relativ reizarme Anästhesie erklären. Die MAC für Isofluran bei der Katze, die bei durchschnittlich $1,71 \pm 0,07\%$ liegt (SHAUGHNESSY & HOFMEISTER, 2014), dürfte in vorliegender Studie aufgrund des MAC-sparenden Effektes von Methadon (CREDIE et al., 2010; FERREIRA et al., 2011b; CAMPAGNOL et al., 2012) bei ungefähr 1,50 % gelegen haben. Die Tatsache, dass die ISO in der vorliegenden Studie unter der für diese Studie angenommenen MAC lag, und die Katzen dennoch tief in Anästhesie waren, da kein starker Stimulus vorlag, könnte dazu geführt haben,

dass auch etwaige Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Hypotension, stärker ausgeprägt waren als beispielsweise während einer Anästhesie im Rahmen eines operativen Eingriffes, in dem bei gleicher et ISO ein höherer systolischer arterieller Blutdruck durch die auftretenden Stimuli erwartet werden würde. Bei den nach DPPG2-TSL-DOX auftretenden Hypotensionen ist eine Reaktion auf die DPPG2-TSL-DOX im Sinne einer CARPA, wie sie von CHANAN-KHAN und Mitarbeiter (2003) beschrieben wurde (CHANAN-KHAN et al., 2003) zu diskutieren. Da es mit Ausnahme von vier Therapiesitzungen in Folgesitzungen zu den Hypotensionen kam und in allen vier ersten Therapiesitzungen die Hypotension schon vor der DPPG2-TSL-DOX-Infusion dokumentiert wurde, ist eine Hypersensitivitätsreaktion in diesen Fällen unwahrscheinlich. In zwei Sitzungen, in denen die Hypotension nur zu den Zeitpunkten 5 und 10 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Infusion auftrat und somit ein Zusammenhang mit der DPPG2-TSL-DOX-Gabe zu überlegen wäre, handelte es sich in beiden Fällen um die sechste Sitzung, was eine CARPA wiederum nahezu ausschließt. Eine systemische Hyperthermie, die aufgrund nicht exakt zu evaluierender innerer Körpertemperatur im gesamten Körper in der Nähe des Hyperthermie-Feldes nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, aber als eher unwahrscheinlich angesehen wird, wäre eine weitere mögliche Ursache für einen Abfall des Blutdruckes (ISSELS et al., 1990).

Eine Hypertension, wie sie in drei Therapiesitzungen auftrat, kann ursächlich durch die Gabe von DPPG2-TSL-DOX (CHANAN-KHAN et al., 2003) und durch die Verabreichung von Dopamin (PASCOE et al., 2006) erklärt werden. Die Tatsache, dass die Hypertension in allen drei Sitzungen zum Zeitpunkt 5 Minuten nach DPPG2-TSL-DOX-Infusion auftrat, jedoch in allen Fällen zum Zeitpunkt der Hypertension Dopamin verabreicht wurde, macht eine eindeutige kausale Zuordnung nicht möglich.

Sowohl für die Herzfrequenz als auch für den systolischen arteriellen Blutdruck konnte im Rahmen der durchgeführten Regressionsanalyse kein kausaler Zusammenhang mit der DPPG2-TSL-DOX-Dosis gefunden werden. Daher ist ein Einfluss der DPPG2-TSL-DOX-Dosis auf die kardiovaskuläre Funktion bei den Studienkatzen unwahrscheinlich. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von KLEITER und Mitarbeiter (2010) überein, die bei Katzen, die jedoch mit Prednisolon prämediziert wurden, auf die Gabe von liposomalem DOX ebenfalls

keine Reaktionen ähnlich einer anaphylaktischen oder Hypersensitivitätsreaktion beobachten konnten (KLEITER et al., 2010). Im Gegensatz hierzu stehen die Beobachtungen aus humanmedizinischen Studien sowie Studien an Hunden und Katzen, die auf die Applikation von DOX-beladenen Liposomen kardiovaskuläre Begleiterscheinungen beschrieben (POIRIER et al., 2002; CHANAN-KHAN et al., 2003; HAUCK et al., 2006; SZEBENI et al., 2011). Ein in der vorliegenden Studie vorhandener Einfluss durch die Medikation mit Glycopyrroniumbromid und Dopamin, die einen verschleiernden Effekt auf mögliche kardiovaskuläre Hypersensitivitätskomponenten haben könnten, kann nicht ausgeschlossen werden.

Die in der Studie ermittelten et CO₂-Werte, die zwischen $37,12 \pm 4,33$ mmHg und $38,92 \pm 3,61$ mmHg lagen, lassen auf eine gut funktionierende Beatmung schließen, da der et CO₂ während der Anästhesien stabil gehalten werden konnte. Der für den et CO₂ festgelegte Zielwert von 40 mmHg konnte während der Anästhesien nicht durchgehend erreicht werden. Dies lässt sich unter anderem durch eine verhältnismäßig hohe Starteinstellung der Atemfrequenz erklären, die nach Anpassung an den et CO₂ erniedrigt wurde und einen Anstieg der et CO₂-Werte zur Folge hatte. Möglicherweise lag zudem eine Beeinflussung des et CO₂ durch die aufgetretenen Hypotensionen vor, welche einen Abfall des et CO₂ begünstigt haben könnten.

Das in der vorliegenden Studie verwendeten DPPG2-TSL-DOX wurde bislang nur *in vitro* (LINDNER et al., 2004; HOSSANN et al., 2007; HOSSANN et al., 2012) sowie an der Maus und der Ratte (SCHMIDT, 2011) untersucht. Aus diesem Grund sowie aufgrund der Tatsache dass bei der Verabreichung von anderen liposomalen DOX-Formulierungen (ThermoDox®) bei Hunden die maximale tolerierte Dosis unter der von freiem DOX lag (HAUCK et al., 2006) und bei Katzen auf die Gabe von anderen DOX-beladenen Liposomen (Doxil®) Reaktionen ähnlich einer anaphylaktischen Reaktion beobachtet wurden (POIRIER et al., 2002), konnten weder etwaige Nebenwirkungen noch eine systemische Toxizität bei der Anwendung der TSL in Kombination mit RHT unter Allgemeinanästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran bei der Katze mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Das einmalig bei einer Katze dokumentierte Erbrechen nach Anästhesieeinleitung ist aufgrund des Zeitpunktes, an dem es zu Erbrechen kam, relativ sicher auf eine

Nebenwirkung der Anästhesie zurück zu führen. Diese Annahme wird durch vorangegangene Studien, in denen durch Methadon hervorgerufene Übelkeit bei der Katze beschrieben wurde, unterstützt (ROBERTSON, 2008; FERREIRA et al., 2011a). Bezuglich Alfaxalon sind dem Autor keine Studien, in denen es zu Erbrechen auf Alfaxalontabletten kam, bekannt. Die Gabe der DPPG2-TSL-DOX als mögliche Ursache für das Erbrechen kann in diesem Fall mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da das Erbrechen vor dem Start der DPPG2-TSL-DOX-Infusion lag. Erbrechen bei einer Katze wurden auf die Verabreichung von liposomalem DOX beschrieben, wobei ein Zusammenhang nicht mit Sicherheit hergestellt werden konnte, da die Katze zusätzlich Strahlentherapie erhielt (KLEITER et al., 2010). Übelkeit infolge RHT, wie sie in der Literatur beschrieben wurde (ISSELS et al., 1990), kommt ebenfalls nicht in Frage, da zum Zeitpunkt des Erbrechens noch keine RHT-Behandlung stattfand. Es wird in der vorliegenden Studie davon ausgegangen, dass das Erbrechen am ehesten durch die Methadongabe hervorgerufen wurde.

Bei einer Katze kam es im Laufe der Anästhesie in einer Therapiesitzung zu einer Speichelansammlung in der Trachea. Da bei Methadongabe Speichel als mögliche Nebenwirkung bei der Katze bekannt ist (SNYDER et al., 1977; FERREIRA et al., 2011a) und auch in der vorliegenden Studie bei einzelnen Katzen Speichel auf die Verabreichung von Methadon in der Prämedikationsphase beobachtet wurde, liegt es nahe, dass die Speichelansammlung durch Methadon bedingt war. Eine Prämedikation mit Atropin oder Glycopyrroniumbromid, die beide zu einer Reduktion der Speichelsekretion führen (SENGUPTA et al., 1980; COZANITIS & KRIEG, 1983; MOGENSEN et al., 1986), wäre in diesem Zusammenhang zu überlegen. Auf der anderen Seite darf eine durch Glycopyrroniumbromid bedingte Erhöhung der Speichelviskosität nicht außer Acht gelassen werden, was ebenfalls zu einer Verlegung des Tubus geführt haben könnte. Die in dieser Studie betroffene Katze erhielt eine kumulative Dosis von 20 µg/kg Glycopyrroniumbromid.

Die einmalig bei einer Katze auftretende einseitige Bindegautschwellung sowie die bei einer Katze in einer Sitzung entstandene lokale Schwellungen am Kinn müssen diskutiert werden. Als mögliche Ursachen für die in beiden Fällen in der Aufwachphase beobachteten Schwellungen kommen mehrere Ursachen in Frage. Die Schwellung am Kinn könnte lagerungsbedingt gewesen sein. Eventuell wurde

im Rahmen der Therapiesitzung punktueller Druck auf den Kinnbereich ausgeübt, der sich nach Änderung der Position der Katze in der Aufwachphase in einer lokalen Schwellung niederschlug. Die Bindehautschwellung ist unter Umständen auf ein Verrutschen des Haltebandes des Tubus in Richtung Auge und einen damit verbundenen Druck auf den Bindehautbereich im Laufe der Anästhesie zurückzuführen, der sich nach Lageveränderung in der Aufwachphase in einer Schwellung der Bindehaut äußerte. Eine Reaktion im Sinne einer Hypersensitivitätsreaktion, bedingt durch die Gabe der DPPG2-TSL-DOX in Kombination mit RHT, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Lokale Schwellungen auf die Gabe von Liposomen wurden in einer Studie von SZEBENI und Mitarbeiter (2011) beschrieben (SZEBENI et al., 2011). Als mögliche Nebenwirkungen einer Hyperthermie-Behandlung wurden unter anderem lokale Ödeme genannt (BRUGGMOSER et al., 2012). Der Annahme, dass die lokalen Schwellungen Ausdruck einer durch Liposomen hervorgerufenen Hypersensitivitätsreaktion sein könnten, stehen die Beobachtungen von KLEITER und Mitarbeiter (2010) gegenüber, die in einer Studie an Katzen, die liposomales DOX erhielten, keine Hinweise auf lokale Toxizitätserscheinungen beobachteten konnten (KLEITER et al., 2010). Das Vorkommen von durch Hyperthermie bedingter Toxizität sahen FALK und ISSELS (2001) als gering an (FALK & ISSELS, 2001), was die RHT als mögliche Ursache für die in der vorliegender Studie entstandenen Schwellungen eher unwahrscheinlich macht. Neben der Tatsache, dass die entstandene Bindehautschwellung einseitig war, was eher untypisch für hypersensitive oder auch anaphylaktische Reaktionen ist, stellt der Umstand, dass die lokalen Schwellungen in beiden Fällen relativ spät auftraten das Hauptargument gegen eine hypersensitive oder anaphylaktische Komponente dar. Die in der fünften und siebten Therapiesitzung aufgetretenen lokalen Schwellungen passen nicht in das Bild einer typischen CARPA, die in der Regel bei der ersten, in Ausnahmefällen im Rahmen der zweiten oder dritten, Gabe von Liposomen auftritt. In den Fällen, in denen CARPA erst bei der zweiten oder dritten Verabreichung der Liposomen auftritt, wird vermutet, dass eine Prämedikation mit Kortikosteroiden oder Antihistaminika sowie eine Immunglobulin G oder Immunglobulin M vermittelte Immunantwort eine Rolle spielen könnten (SZEBENI et al., 2011). Da in der vorliegenden Studie selbst ohne die vorherige Gabe von Antihistaminika oder Kortikosteroiden in der überwiegenden Anzahl der Fälle keinerlei Hinweise auf Toxizität beobachtet

wurden und die vereinzelt auftretenden Komplikationen nicht sicher einer Folge der Liposomen zugeordnet werden konnten, kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Liposomen gut vertragen wurden.

Das bei zwei Katzen nach Extubation über einen Tag auftretende Husten war mit großer Wahrscheinlichkeit tubusassoziiert. Eine Reizung des Hals- und Rachenbereiches sowie Husten nach endotrachealer Intubation wurde in mehreren Studien beschrieben (KAZEMI & AMINI, 2007; GUPTA et al., 2013, 2014). Das einmalig bei einer Katze während der Intubation ausgelöste Husten lässt sich durch eine Stimulation des Larynxbereiches erklären. Eine im Rahmen der Intubation entstehende mechanische Stimulation des Larynx, des Pharynx oder der Trachea kann zu Husten führen (JOLLIFFE et al., 2007). Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie eine mehrmalige Intubation bedingt durch die wiederholten Anästhesien notwendig war, könnte ein begünstigender Faktor für den Hustenreiz gewesen sein. Eine weitere in Frage kommende Ursache für das Husten wäre eine nicht adäquate Anästhesietiefe zum Zeitpunkt der Intubation. Da die Tiere jedoch vor Intubation durch Beurteilung der Reflexe auf eine adäquate Anästhesietiefe untersucht wurden, ist dies unwahrscheinlich. Eine Alternative zur Intubation könnte die Anwendung einer Larynxmasken oder einer V-Gel® darstellen, die sich durch geringere Komplikationsraten nach Extubation bezüglich Husten und Reizungen im Rachenbereich auszeichnen (EL-SEIFY et al., 2010; PEIROVIFAR et al., 2013). Ein weiterer Vorteil gegenüber der endotrachealen Intubation wäre die in Studien an Katzen und Schweinen beobachtete einfachere und raschere Platzierung der V-Gel® und der Larynxmaske, was eine schnellere Sicherung der Atemwege zur Folge hätte (FULKERSON & GUSTAFSON, 2007; VAN OOSTROM et al., 2013). In humanmedizinischen Studien bestand diesbezüglich jedoch kein signifikanter Unterschied, wenn die Sicherung der Atemwege durch einen erfahrenen Anästhesisten durchgeführt wurde (YU & BEIRNE, 2010). Da die endotracheale Intubation in der Klinik, in der die vorliegende Studie durchgeführt wurde, routinemäßig durchgeführt wird und da in vorliegender Studie zu Beginn der Anästhesie mehrere Positionsänderungen von Seiten der Onkologie für das Legen von weiteren Venenkathetern sowie für die Punktions der Blase notwendig waren und in diesem Zusammenhang eine Lageänderung einer Larynxmaske oder einer V-Gel® befürchtet wurde, fiel die Wahl auf die endotracheale Intubation.

Nachteilig bei der Verwendung einer Larynxmaske wird zudem zum Teil eine nicht immer adäquat mögliche Beatmung aufgrund einer Undichtigkeit im System ausgehend von der Larynxmaske, beschrieben (EL-SEIFY et al., 2010), die auf eine nicht exakte Passgenauigkeit der für die Humanmedizin konzipierten Larynxmasken zurückzuführen ist, was zudem eine Gewebeschädigung hervorrufen könnte. Die V-Gel®, die auf die anatomischen Verhältnisse der Katze ausgerichtet ist, könnten eine gute Alternative darstellen. Es sind zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nur wenige Studien über die V-Gel® bei der Katze veröffentlicht (VAN OOSTROM et al., 2013) und dem Autor sind keine Studien über druckkontrollierte Beatmung bei der Verwendung von der V-Gel® bei der Katze bekannt. Obwohl in mehreren Studien eine mit der endotrachealen Intubation vergleichbare repräsentative et CO₂-Kurve bei der Verwendung von Larynxmasken beschrieben wurde (HICKS et al., 1993; CHHIBBER et al., 1997), darf eine Ungenauigkeit der et CO₂-Werte aufgrund einer möglichen Undichtigkeit nicht außer Acht gelassen werden. Da die Katzen in der vorliegenden Studie beatmet wurden, um möglichst einheitliche et CO₂-Werte und somit bestmöglich vergleichbare Daten zu bekommen und hierfür eine verlässliche et CO₂-Kurve unabdingbar war, wurde die Intubation vorgezogen. Ein weiterer Punkt, der für die endotrachealen Intubation gegenüber der Verwendung von Alternativen wie Larynxmaske oder V-Gel® spricht, ist eine sicherere Vermeidung von möglicher Weise auftretendem gastrooesophagealem Reflux und Aspiration im Rahmen der Anästhesie (CASSU et al., 2004).

Eine im Vorfeld nicht auszuschließende systemische Hyperthermie durch die verabreichte RHT wurde in keiner Therapiesitzung beobachtet. Die in der vorliegenden Studie durchgehend vorhandene Hypothermie, die auch durch Erwärmung, mit Ausnahme einer Katze, nicht behoben werden konnte, deckt sich nicht mit humanmedizinischen Studien, in denen vereinzelt eine systemische Erhöhung der Körpertemperatur bedingt durch die RHT-Behandlung beobachtet wurde. Bei den Studien wurde jedoch keine Allgemeinanästhesie im Rahmen der RHT durchgeführt (PILEPICH et al., 1987; PILEPICH et al., 1988; EMAMI et al., 1989; ISSELS et al., 1990; VAN ES et al., 1995). Ein Erklärungsansatz für die in der vorliegenden Studie vorherrschende Hypothermie wäre ein gegenläufig zur RHT wirkender Effekt der Anästhesie. Eine durch Allgemeinanästhesie hervorgerufene Hypothermie (HASKINS & PATZ, 1980; HASKINS, 1981)

wurde auch für die in der vorliegenden Studie angewandten Medikamente beschrieben (BENNETT et al., 2008; MAIANTE et al., 2009; TAMURA et al., 2014). Es liegt nahe, dass in vorliegender Studie der hypotherme Effekt der Anästhesie gegenüber den systemischen Effekten der RHT überwog, was in einer systemischen Hypothermie resultierte. Die Tatsache, dass es in den Anästhesien ohne RHT sowohl bezüglich der rektalen, als auch der oesophagealen Temperatur zu keinem Zeitpunkt zu signifikanten Unterschieden im Vergleich zu den Therapiesitzungen mit RHT kam, lässt vermuten, dass in vorliegender Studie der Effekt der RHT auf die systemische Körpertemperatur gering war. In den Sitzungen mit RHT hätte sich ansonsten eine höhere rektale und oesophageale Temperatur ergeben müssen, da dem hypothermen Effekt der Anästhesie der vermeintlich hypertherme Effekt der RHT in diesen Sitzungen entgegen stand. Der Verlauf der rektalen Temperatur in den Therapiesitzungen mit RHT, die bis zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Infusion signifikant abfiel und nach Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe keinen signifikanten Abfall mehr verzeichnete, bringt eine eventuelle Beeinflussung der systemischen Temperatur durch die Liposomen ins Spiel. Es sind dem Autor jedoch diesbezüglich keine Angaben in der Literatur bekannt und der Umstand, dass dieser Temperaturverlauf bei den Messungen der oesophagealen Temperatur und bei den Therapiesitzungen ohne RHT nicht nachvollziehbar war, macht eine Beeinflussung der DPPG2-TSL-DOX bezüglich der inneren Körpertemperatur unwahrscheinlich. Ein wahrscheinlicher Erklärungsansatz wäre die Tatsache, dass die innere Körpertemperatur generell in der ersten Stunde einer Anästhesie, in der eine Umverteilung der Wärme in die Peripherie stattfindet, am stärksten abfällt. Der geringere Temperaturabfall im späteren Verlauf der Anästhesie ist durch eine Wärmeabgabe an die Umgebung bedingt (MUFTI, 2002).

4. Limitationen, Ausblick

Die Anästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran erwies sich als praktikabel, zeichnete sich durch eine ruhige und größtenteils komplikationsfreie Sedations-, Einleitungs- und Aufwachphase aus, war jedoch in einer nicht geringen Anzahl der Therapiesitzungen durch das Auftreten von Hypotensionen und Bradykardien von nicht optimalen Begleiterscheinungen geprägt, die eine Therapie dieser im Rahmen der Anästhesie notwendig machten. Vorbeugende Maßnahmen im Sinne einer Prämedikation mit Glycopyrroniumbromid oder

Atropin um die Bradykardien zu minimieren (MIRAKHUR, 1982) wären zu überlegen. Zudem wäre in Hinblick auf die entstandenen Hypotensionen aus anästhetischer Sicht eine Infusionstherapie mit kristalloider Infusionslösung von Beginn an sinnvoll (GAJRAJ et al., 1993). Als limitierender Faktor bezüglich der Zuordnung und Differenzierung der Auswirkungen von Anästhesie, DPPG2-TSL-DOX und RHT stellte sich in vorliegender Studie das Fehlen einer Kontrollgruppe dar. Bei einer klassischen Dosisfindungsstudie, wie der vorliegenden, ist allerdings keine Kontrollgruppe vorgesehen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Studie war es, die mehrfach wiederholte Anästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran während der Therapie des inoperablen feline Fibrosarkoms mit Doxorubicin-beladenen thermosensitiven Phosphatidylglycerin-Liposomen, die auf dem synthetischen 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol basieren (DPPG2-TSL-DOX), in Kombination mit regionaler Hyperthermie zu evaluieren. Des Weiteren wurde untersucht, ob im Rahmen der regionalen Hyperthermie eine systemische Hyperthermie auftritt.

In die prospektive, experimentelle, observative Studie wurden 14 Katzen mit histologisch bestätigtem Fibrosarkom und einer Anästhesierisikoeinstufung in die Klassen 2 und 3 nach der American Society of Anesthesiologists aufgenommen. Neun Katzen beendeten die Studie. Bei fünf Katzen kam es zum Studienabbruch. Die Katzen wurden mit Methadon (Comfortan® Eurovet Animal Health BV., Ae Bladel, Niederlande) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg intravenös prämediziert und mit Alfaxalon (Alfaxan®, Jurox (UK), London, Großbritannien) in einer Dosierung von 1,0 bis 4,0 mg/kg intravenös nach Effekt eingeleitet. Die Anästhesieerhaltung erfolgte mittels Inhalationsanästhesie mit Isofluran (IsoFlo®, Abbott Laboratories Ltd, Maidenhead Birkshire, England) in 100 % Sauerstoff. Die Studienteilnehmer wurden in vier Gruppen mit unterschiedlichen Doxorubicindosierungen von 0,1 bis 0,8 mg/kg eingeteilt. Pro Katze wurden sechs Therapiesitzungen im Abstand von zwei Wochen veranschlagt. Der Tumor wurde erhitzt und bei Erreichen der Zieltemperatur erfolgte die intravenöse Verabreichung des DPPG2-TSL-DOX über 15 Minuten sowie eine Fortführung der regionalen Hyperthermie-Behandlung über 60 Minuten. Während der Anästhesien wurden die Tiere kontinuierlich überwacht.

Die Anästhesie mit Methadon, Alfaxalon und Isofluran erwies sich als praktikabel, war jedoch von nicht optimalen Begleiterscheinungen gekennzeichnet. In insgesamt 18 Sitzungen trat bei neun Tieren eine Bradykardie auf, die einer Gabe von Glycopyrroniumbromid bedurfte. Bei sechs Tieren in insgesamt neun Sitzungen wurde eine Tachykardie dokumentiert, die bei vier Katzen in insgesamt fünf Sitzungen während der Gabe des DPPG2-TSL-DOX auftrat. Von den tachykarden Katzen erhielt eine Katzen zuvor

Glycopyrroniumbromid und vier Katzen Dopamin. Während insgesamt 49 Anästhesien wurde bei 13 Tieren eine Hypotension beobachtet, die zur Stabilisierung des Blutdruckes eine Dopamin-Dauertropfinfusion notwendig machte und in 39 Sitzungen bereits vor der DPPG2-TSL-DOX-Gabe dokumentiert wurde. Eine Hypertension, die in allen drei Fällen zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe auftrat, wurde bei drei Tieren in insgesamt drei Sitzungen dokumentiert. Alle drei Katzen erhielten zum Zeitpunkt der Hypertension zugleich Dopamin. Bei keiner Katze wurde eine Hypoxämie oder eine Hyperkapnie beobachtet. Bei einer Katze kam es nach Einleitung zu einmaligem Erbrechen. Es verstarben keine Katzen im Verlauf der durchgeführten Anästhesien.

Im Rahmen der Therapiesitzungen wurden neben den moderaten Veränderungen der oben genannten Parameter vereinzelt geringfügige Komplikationen dokumentiert. Diese Komplikationen, zu denen vereinzeltes Speicheln auf Methadongabe, eine einmalig auftretende Speichelansammlung in der Trachea, viermaliges Husten und zweimalige Schwellungen im Gesichtsbereich zählten, waren alle vorübergehend und nicht eindeutig in direkten Zusammenhang mit der Anästhesie oder der DPPG2-TSL-DOX-Gabe zu bringen. Die regionale Hyperthermie hatte keine systemische Hyperthermie zur Folge. Bei allen Katzen wurde eine rektale und oesophageale Hypothermie unter 38,0 °C über den gesamten Anästhesiezeitraum dokumentiert, die trotz aktiver Erwärmung bei allen bis auf eine Katze bis zum Ende der Anästhesie vorhanden war. Des Weiteren wurden keine subjektiven Besonderheiten und Komplikationen im Rahmen der Studie beobachtet, die Nebenwirkungen der Anästhesie, der DPPG2-TSL-DOX-Applikation oder der regionalen Hyperthermie sein könnten. Es traten keine weiteren Nebenwirkungen auf, die auf eine anaphylaktische oder auf eine Hypersensitivitätsreaktion hinwiesen.

Für eine bessere Differenzierung und Zuordnung der Auswirkungen von Anästhesie und DPPG2-TSL-DOX in Kombination mit regionaler Hyperthermie wäre die Einführung einer Kontrollgruppe sinnvoll.

VII. SUMMARY

The purpose of the study was to evaluate the several times repeated anesthesia with methadone, alfaxalone and isoflurane during the therapy of the inoperable feline fibrosarcoma with doxorubicin containing thermosensitive phosphatidylglycerol liposomes, which are based on the synthetic 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol (DPPG2-TSL-DOX), in combination with regional hyperthermia. Furthermore it was investigated whether during the regional hyperthermia systemic hyperthermia occurs.

In the prospective, experimental, observational study 14 cats with histologically confirmed fibrosarcoma and an anesthesia risk assessment to the classes 2 and 3 according to the American Society of Anesthesiologists were included. Nine cats finished the study. In case of five cats the study had to be stopped. The cats received methadone (Comfortan® Eurovet Animal Health BV., Ae Bladel, Netherlands) in a dosage of 0.2 mg/kg intravenous for premedication and anesthesia was induced with alfaxalone (Alfaxan®, Jurox (UK), London, Great Britain) in a dosage of 1.0 to 4.0 mg/kg intravenous to effect. Anesthesia was maintained with isoflurane (IsoFlo®, Abbott Laboratories Ltd, Maidenhead Birkshire, England) in 100 % oxygen. The participants of the trial were divided up into four groups with different dosages of doxorubicin from 0.1 to 0.8 mg/kg. Six treatments per cat at two weeks intervals were estimated. The tumor was heated until the target temperature was reached. Then the intravenous administration of the DPPG2-TSL-DOX over 15 minutes and a conduction of the regional hyperthermia treatment over 60 minutes took place. During anesthesia the animals were monitored continuously.

The anesthesia with methadone, alfaxalone and isoflurane proved itself feasible but was characterized by not optimal accompanying symptoms. In altogether 18 treatments in nine animals a bradycardia occurred which required the administration of glycopyrronium bromide. For six animals in overall nine therapies a tachycardia was documented which appeared in four cats in altogether five treatments during the administration of DPPG2-TSL-DOX. From the tachycardic cats one cat received glycopyrronium bromide and four cats dopamine before. During overall 49 anesthesia sessions a hypotension was observed in

13 animals which made a dopamine infusion necessary to stabilize the blood pressure and which appeared in 39 treatments before the administration of DPPG2-TSL-DOX. A hypertension that occurred in all three cases at the time 5 minutes after the start of the DPPG2-TSL-DOX administration was documented in altogether three treatments. All three cats received dopamine constant rate infusion at the moment of hypertension. Hypoxemia or hypercapnia were not noted in any cat. Emesis occurred in one cat after induction. No cats died in the course of the conducted anesthesia sessions.

Beside the moderate changes of the parameters mentioned before minor temporary complications including sporadic salivation after methadone application, a single accumulation of saliva in the trachea, coughing four times and swelling in the face two times were documented occasionally. These were not possible to be directly connected unambiguously with the anesthesia or the DPPG2-TSL-DOX application. Regional hyperthermia didn't result in systemic hyperthermia. In all cats a rectal and esophageal hypothermia below 38.0 degrees Celsius over the whole anesthesia period was documented, which existed despite active warming in all except one cat until the end of anesthesia. In addition no subjective special qualities and complications during the study were found which could be side effects of the anesthesia, the DGGP2-TSL-DOX application or the regional hyperthermia. No further adverse effects appeared that point to an anaphylactic or hypersensitivity reaction.

For a better differentiation and classification of the effects of the anesthesia and the DPPG2-TSL-DOX in combination with regional hyperthermia a control group would be useful.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Ambros B, Duke-Novakovski T, Pasloske KS. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. Am J Vet Res 2008; 69: 1391-8.

Andress JL, Day TK, Day D. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. Vet Surg 1995; 24: 277-82.

Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. J Mol Biol 1965; 13: 238-52.

Ben-Yosef R, Kapp DS. Persistent and/or late complications of combined radiation therapy and hyperthermia. Int J Hyperthermia 1992; 8: 733-45.

Bennett RC, Fancy SP, Walsh CM, Brown AJ, Taylor PM. Comparison of sevoflurane and isoflurane in dogs anaesthetised for clinical surgical or diagnostic procedures. J Small Anim Pract 2008; 49: 392-7.

Berger J, Gravenstein J, van der Aa J, Paulus L, Sabah-Maren E, McLaughlin G. Comparative potency of atropine sulphate and glycopyrrolate on heart rate in man. Eur J Anaesthesiol 1988; 5: 23-30.

Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. Clin Pharmacokinet 1976; 1: 219-30.

Berry G, Billingham M, Alderman E, Richardson P, Torti F, Lum B, Patek A, Martin FJ. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. Ann Oncol 1998; 9: 711-6.

Beths T, Touzot-Jourde G, Musk G, Pasloske K. Clinical evaluation of alfaxalone to induce and maintain anaesthesia in cats undergoing neutering procedures. J

Feline Med Surg 2013; 16: 609-15.

Bortolami E, Murrell JC, Slingsby LS. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. Vet Anaesth Analg 2013; 40: 181-93.

Bosing B, Tunsmeyer J, Mischke R, Beyerbach M, Kastner SB. [Clinical usability and practicability of Alfaxalone for short-term anaesthesia in the cat after premedication with Buprenorphine]. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2012; 40: 17-25.

Bowdle TA, Even A, Shen DD, Swardstrom M. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. Anesth Analg 2004; 98: 1692-7, table of contents.

Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R, Crezee H, Ehmann M, Gellermann J, Lamprecht U, Lomax N, Messmer MB, Ott O, Abdel-Rahman S, Schmidt M, Sauer R, Thomsen A, Wessalowski R, van Rhoon G, Atzelsberg Research G, European Society for Hyperthermic O. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: quality management in regional deep hyperthermia. Strahlenther Onkol 2012; 188 Suppl 2: 198-211.

Buggs H, Johnson PE, Jr., Gordon LS, Balguma FB, Wettach GE. Comparison of systolic arterial blood pressure by transcutaneous doppler probe and conventional methods in hypotensive patients. Anesth Analg 1973; 52: 776-8.

Campagna I, Schwarz A, Keller S, Bettschart-Wolfensberger R, Mosing M. Comparison of the effects of propofol or alfaxalone for anaesthesia induction and maintenance on respiration in cats. Vet Anaesth Analg 2014;

Campagnol D, Teixeira-Neto FJ, Peccinini RG, Oliveira FA, Alvaides RK, Medeiros LQ. Comparison of the effects of epidural or intravenous methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. Vet J 2012; 192: 311-5.

Cassu RN, Luna SP, Teixeira Neto FJ, Braz JR, Gasparini SS, Crocci AJ. Evaluation of laryngeal mask as an alternative to endotracheal intubation in cats anesthetized under spontaneous or controlled ventilation. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 213-21.

Chan A, Shih V, Tham Chee K. Liposomal doxorubicin-associated acute hypersensitivity despite appropriate preventive measures. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13: 105-7.

Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, Liebes L, Rafique NM, Alving CR, Muggia FM. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 2003; 14: 1430-7.

Chhibber AK, Fickling K, Kolano JW, Roberts WA. Comparison of end-tidal and arterial carbon dioxide in infants using laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Anesth Analg* 1997; 84: 51-3.

Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1263-70.

Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 565-76.

Cozanitis DA, Krieg N. [Glycopyrrolate (Robinul), a new anticholinergic substance]. *Anaesthesist* 1983; 32: 93-8.

Credie RG, Teixeira Neto FJ, Ferreira TH, Aguiar AJ, Restitutti FC, Corrente JE. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 240-9.

Crettol S, Monnat M, Eap CB. Could pharmacogenetic data explain part of the

interindividual sensitivity to methadone-induced respiratory depression? Crit Care 2007; 11: 119.

Deussen A. [Hyperthermia and hypothermia. Effects on the cardiovascular system]. Anaesthetist 2007; 56: 907-11.

Dewhirst MW, Sim DA. The utility of thermal dose as a predictor of tumor and normal tissue responses to combined radiation and hyperthermia. Cancer Res 1984; 44: 4772s-80s.

Dewhirst MW, Vujaskovic Z, Jones E, Thrall D. Re-setting the biologic rationale for thermal therapy. Int J Hyperthermia 2005; 21: 779-90.

Dundee JW. The concept of "balanced" general anaesthesia. Anaesthesia 1981; 36: 765-7.

Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1153-93.

Eger EI, 2nd. Isoflurane: a review. Anesthesiology 1981; 55: 559-76.

Eger EI, 2nd. The pharmacology of isoflurane. Br J Anaesth 1984; 56 Suppl 1: 71S-99S.

El-Seify ZA, Khattab AM, Shaaban A, Radojevic D, Jankovic I. Low flow anesthesia: Efficacy and outcome of laryngeal mask airway versus pressure-optimized cuffed-endotracheal tube. Saudi J Anaesth 2010; 4: 6-10.

Emami B, Myerson RJ, Pilepich MV, Perez CA, Sathiaseelan V, Leybovich L, Straube W, Von Gerichten D. Regional hyperthermia in the treatment of recurrent deep-seated tumors: preliminary analysis of phase I trial. Strahlenther Onkol 1989; 165: 709-11.

Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17: 1-18.

Federici A, Rizzo A, Spai S, Spai C. [Role of the vagus nerve in reflex tachycardia evoked by arterial hypotension in the non-anesthetized dog]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1980; 56: 1812-6.

Ferre PJ, Pasloske K, Whittem T, Ranasinghe MG, Li Q, Lefebvre HP. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 229-36.

Ferreira TH, Rezende ML, Mama KR, Hudacheck SF, Aguiar AJ. Plasma concentrations and behavioral, antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. *Am J Vet Res* 2011a; 72: 764-71.

Ferreira TH, Steffey EP, Mama KR, Rezende ML, Aguiar AJ. Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats. *Vet Anaesth Analg* 2011b; 38: 310-9.

Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med* 2002; 3: 339-48.

Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 723-30.

Fourcade HE, Stevens WC, Larson CP, Jr., Cromwell TH, Bahlman SH, Hickey RF, Halsey MJ, Eger EI, 2nd. The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology* 1971; 35: 26-31.

Fulkerson PJ, Gustafson SB. Use of laryngeal mask airway compared to endotracheal tube with positive-pressure ventilation in anesthetized swine. *Vet*

Anaesth Analg 2007; 34: 284-8.

Gaber MH, Wu NZ, Hong K, Huang SK, Dewhirst MW, Papahadjopoulos D. Thermosensitive liposomes: extravasation and release of contents in tumor microvascular networks. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 1177-87.

Gabizon A, Isacson R, Libson E, Kaufman B, Uziely B, Catane R, Ben-Dor CG, Rabello E, Cass Y, Peretz T, et al. Clinical studies of liposome-encapsulated doxorubicin. Acta Oncol 1994; 33: 779-86.

Gajraj NM, Victory RA, Pace NA, Van Elstraete AC, Wallace DH. Comparison of an ephedrine infusion with crystalloid administration for prevention of hypotension during spinal anesthesia. Anesth Analg 1993; 76: 1023-6.

Garofalo NA, Teixeira Neto FJ, Pereira CD, Pignaton W, Vicente F, Alvaides RK. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. Vet J 2012; 194: 398-404.

Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM, Stoddard S. Sympathetic stimulating effects of sufentanil in the cat are mediated centrally. Neurosci Lett 1988; 91: 30-5.

Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. Pharmacol Rev 1972; 24: 1-29.

Gordon AN, Granai CO, Rose PG, Hainsworth J, Lopez A, Weissman C, Rosales R, Sharpington T. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3093-100.

Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. Neurosci Lett 1997; 223: 5-8.

Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of

methadone during the perioperative period. *Anesthesiology* 1982; 57: 458-67.

Gupta D, Agrawal S, Sharma JP. Effect of preoperative licorice lozenges on incidence of postextubation cough and sore throat in smokers undergoing general anesthesia and endotracheal intubation. *Middle East J Anaesthetiol* 2013; 22: 173-8.

Gupta D, Agrawal S, Sharma JP. Evaluation of preoperative Strepsils lozenges on incidence of postextubation cough and sore throat in smokers undergoing anesthesia with endotracheal intubation. *Saudi J Anaesth* 2014; 8: 244-8.

Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM. Poly(ethylene glycol)s generate complement activation products in human serum through increased alternative pathway turnover and a MASP-2-dependent process. *Mol Immunol* 2008; 46: 225-32.

Hamad I, Al-Hanbali O, Hunter AC, Rutt KJ, Andresen TL, Moghimi SM. Distinct polymer architecture mediates switching of complement activation pathways at the nanosphere-serum interface: implications for stealth nanoparticle engineering. *ACS Nano* 2010; 4: 6629-38.

Haskins SC, Patz JD. Effect of inspired-air warming and humidification in the prevention of hypothermia during general anesthesia in cats. *Am J Vet Res* 1980; 41: 1669-73.

Haskins SC. Hypothermia and its prevention during general anesthesia in cats. *Am J Vet Res* 1981; 42: 856-61.

Hauck ML, LaRue SM, Petros WP, Poulson JM, Yu D, Spasojevic I, Pruitt AF, Klein A, Case B, Thrall DE, Needham D, Dewhirst MW. Phase I trial of doxorubicin-containing low temperature sensitive liposomes in spontaneous canine tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4004-10.

Hellebrekers LJ. Comparison of isoflurane and halothane as inhalation anaesthetics in the dog. *Vet Q* 1986; 8: 183-8.

Hicks IR, Soni NC, Shephard JN. Comparison of end-tidal and arterial carbon dioxide measurements during anaesthesia with the laryngeal mask airway. *Br J Anaesth* 1993; 71: 734-5.

Hikasa Y, Kawanabe H, Takase K, Ogasawara S. Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg* 1996; 25: 234-43.

Hikasa Y, Yamashita M, Takase K, Ogasawara S. Prolonged sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in oxygen using rebreathing or non-rebreathing system in cats. *Zentralbl Veterinarmed A* 1998; 45: 559-75.

Hodgson DS, Dunlop CI, Chapman PL, Grandy JL. Cardiopulmonary effects of anesthesia induced and maintained with isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 1998; 59: 182-5.

Hossann M, Wiggenhorn M, Schwerdt A, Wachholz K, Teichert N, Eibl H, Issels RD, Lindner LH. In vitro stability and content release properties of phosphatidylglyceroglycerol containing thermosensitive liposomes. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1768: 2491-9.

Hossann M, Syunyaeva Z, Schmidt R, Zengerle A, Eibl H, Issels RD, Lindner LH. Proteins and cholesterol lipid vesicles are mediators of drug release from thermosensitive liposomes. *J Control Release* 2012; 162: 400-6.

Hubert A, Lyass O, Pode D, Gabizon A. Doxil (Caelyx): an exploratory study with pharmacokinetics in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 123-7.

Hunt G, Bruera E. Respiratory depression in a patient receiving oral methadone

for cancer pain. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 401-4.

Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. Minerva Anestesiol 2005; 71: 435-7.

Issels RD, Prenninger SW, Nagele A, Boehm E, Sauer H, Jauch KW, Denecke H, Berger H, Peter K, Wilmanns W. Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. J Clin Oncol 1990; 8: 1818-29.

Issels RD, Mittermuller J, Gerl A, Simon W, Ortmaier A, Denzlinger C, Sauer H, Wilmanns W. Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide plus etoposide) in advanced sarcomas: updated report on 65 patients. J Cancer Res Clin Oncol 1991; 117 Suppl 4: S141-7.

Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer 2008; 44: 2546-54.

Jolliffe CT, Leece EA, Adams V, Marlin DJ. Effect of intravenous lidocaine on heart rate, systolic arterial blood pressure and cough responses to endotracheal intubation in propofol-anaesthetized dogs. Vet Anaesth Analg 2007; 34: 322-30.

Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer 2001; 37: 870-7.

Kalchofner Guerrero KS, Reichler IM, Schwarz A, Jud RS, Hassig M, Bettschart-Wolfensberger R. Alfaxalone or ketamine-medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy: a comparison of intra-operative parameters and post-operative pain. Vet Anaesth Analg 2014;

Kazemi A, Amini A. The effect of betamethasone gel in reducing sore throat, cough, and hoarseness after laryngo-tracheal intubation. Middle East J Anaesthesiol 2007; 19: 197-204.

Kent MS. Cats and chemotherapy: treat as 'small dogs' at your peril. J Feline Med Surg 2013; 15: 419-24.

Kleiter M, Tichy A, Willmann M, Pagitz M, Wolfesberger B. Concomitant liposomal doxorubicin and daily palliative radiotherapy in advanced feline soft tissue sarcomas. Vet Radiol Ultrasound 2010; 51: 349-55.

Klide AM. Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. Am J Vet Res 1976; 37: 127-31.

Kohler M, Losse B. [Simultaneous measurement of indirect (Doppler-ultrasonic-technique) and direct arterial systolic blood pressure of the human radial artery (author's transl)]. Z Kardiol 1979; 68: 551-6.

Kong G, Dewhirst MW. Hyperthermia and liposomes. Int J Hyperthermia 1999; 15: 345-70.

Kong G, Anyarambhatla G, Petros WP, Braun RD, Colvin OM, Needham D, Dewhirst MW. Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release. Cancer Res 2000; 60: 6950-7.

Koning GA, Eggermont AM, Lindner LH, ten Hagen TL. Hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors. Pharm Res 2010; 27: 1750-4.

Landon CD, Park JY, Needham D, Dewhirst MW. Nanoscale Drug Delivery and Hyperthermia: The Materials Design and Preclinical and Clinical Testing of Low Temperature-Sensitive Liposomes Used in Combination with Mild Hyperthermia

in the Treatment of Local Cancer. Open Nanomed J 2011; 3: 38-64.

Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973; 32: 302-14.

Li L, ten Hagen TL, Bolkestein M, Gasselhuber A, Yatvin J, van Rhoon GC, Eggermont AM, Haemmerich D, Koning GA. Improved intratumoral nanoparticle extravasation and penetration by mild hyperthermia. J Control Release 2013; 167: 130-7.

Lindner LH, Eichhorn ME, Eibl H, Teichert N, Schmitt-Sody M, Issels RD, Dellian M. Novel temperature-sensitive liposomes with prolonged circulation time. Clin Cancer Res 2004; 10: 2168-78.

Litzinger DC, Huang L. Phosphatidylethanolamine liposomes: drug delivery, gene transfer and immunodiagnostic applications. Biochim Biophys Acta 1992; 1113: 201-27.

Lorenz W. Histamine release in man. Agents Actions 1975; 5: 402-16.

Luk HN, Lin CI, Chang CL, Lee AR. Differential inotropic effects of halothane and isoflurane in dog ventricular tissues. Eur J Pharmacol 1987; 136: 409-13.

Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, Brufman G, Gabizon A. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. Cancer 2000; 89: 1037-47.

Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. Adv Drug Deliv Rev 2013; 65: 71-9.

Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CE. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. J

Vet Pharmacol Ther 2009; 32: 317-28.

Maney JK, Shepard MK, Braun C, Cremer J, Hofmeister EH. A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. Vet Anaesth Analg 2013; 40: 237-44.

Mathis A, Pinelas R, Brodbelt DC, Alibhai HI. Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. Vet Anaesth Analg 2012; 39: 282-90.

Matteucci ML, Anyarambhatla G, Rosner G, Azuma C, Fisher PE, Dewhirst MW, Needham D, Thrall DE. Hyperthermia increases accumulation of technetium-99m-labeled liposomes in feline sarcomas. Clin Cancer Res 2000; 6: 3748-55.

Matthews NS, Brown RM, Barling KS, Lovering SL, Herrig BW. Repetitive propofol administration in dogs and cats. J Am Anim Hosp Assoc 2004; 40: 255-60.

Mauldin GN, Matus RE, Patnaik AK, Bond BR, Mooney SC. Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. J Vet Intern Med 1988; 2: 60-5.

Megarbane B, Decleves X, Bloch V, Bardin C, Chast F, Baud FJ. Case report: quantification of methadone-induced respiratory depression using toxicokinetic/toxicodynamic relationships. Crit Care 2007; 11: R5.

Mirakhur RK. Premedication with atropine or glycopyrrolate in children. Effects on heart rate and rhythm during induction and maintenance of anesthesia. Anaesthesia 1982; 37: 1032-6.

Mogensen F, Muller D, Valentin N. Glycopyrrolate during ketamine/diazepam anaesthesia. A double-blind comparison with atropine. Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30: 332-6.

Mollenhoff A, Nolte I, Kramer S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005; 52: 186-98.

Monteiro ER, Junior AR, Assis HM, Campagnol D, Quitzan JG. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36: 25-33.

Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003; 17: 576-87.

Mufti TM. Changes in body temperature during anaesthesia. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 220-4.

Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, Roman L, Uziely B, Muderspach L, Garcia A, Burnett A, Greco FA, Morrow CP, Paradiso LJ, Liang LJ. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 987-93.

Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whittem T. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 451-62.

Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whittem T. The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36: 42-54.

Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Levine R, Von Roenn JH, Dosik GM, Rios A, Krown SE, DuMond C, Mamelok RD. Efficacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 653-9.

O'Hagan BJ, Pasloske K, McKinnon C, Perkins NR, Whittem T. Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in cats less than 12 weeks of age. *Aust Vet J* 2012; 90: 395-401.

O'Keefe DA, Sisson DD, Gelberg HB, Schaeffer DJ, Krawiec DR. Systemic toxicity associated with doxorubicin administration in cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 309-17.

Ogilvie GK, Reynolds HA, Richardson RC, Withrow SJ, Norris AM, Henderson RA, Klausner JS, Fowler JD, McCaw D. Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 1580-3.

Papahadjopoulos D, Jacobson K, Nir S, Isac T. Phase transitions in phospholipid vesicles. Fluorescence polarization and permeability measurements concerning the effect of temperature and cholesterol. *Biochim Biophys Acta* 1973; 311: 330-48.

Pascoe PJ. Opioid analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 757-72.

Pascoe PJ, Ilkiw JE, Pypendop BH. Effects of increasing infusion rates of dopamine, dobutamine, epinephrine, and phenylephrine in healthy anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2006; 67: 1491-9.

Peirovifar A, Eydi M, Mirinejhad MM, Mahmoodpoor A, Mohammadi A, Golzari SE. Comparison of postoperative complication between Laryngeal Mask Airway and endotracheal tube during low-flow anesthesia with controlled ventilation. *Pak J Med Sci* 2013; 29: 601-5.

Pilepich MV, Myerson RJ, Emami BN, Perez CA, Leybovich L, von Gerichten D. Regional hyperthermia: a feasibility analysis. *Int J Hyperthermia* 1987; 3: 347-51.

Pilepich MV, Myerson RJ, Emami BN, Perez CA, Straube W, von Gerichten D.

Regional hyperthermia--assessment of tolerance to treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 347-52.

Poirier VJ, Thamm DH, Kurzman ID, Jeglum KA, Chun R, Obradovich JE, O'Brien M, Fred RM, 3rd, Phillips BS, Vail DM. Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. J Vet Intern Med 2002; 16: 726-31.

Posner LP. Pre-anaesthetic assessment. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia. Seymour C, Duke-Novakovski T, eds. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association 2007: 6.

Psatha E, Alibhai HI, Jimenez-Lozano A, Armitage-Chan E, Brodbelt DC. Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. Vet Anaesth Analg 2011; 38: 24-36.

Robertson SA. Managing pain in feline patients. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2008; 38: 1267-90, vi.

Robinson EP, Faggella AM, Henry DP, Russell WL. Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. Am J Vet Res 1988; 49: 1699-701.

Rohrer Bley C, Neiger-Aeschbacher G, Busato A, Schatzmann U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. Vet Anaesth Analg 2004; 31: 175-82.

Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 1982; 56: 93-6.

Schlitt SC, Schroeter LM, Wilson JE, Olsen GD. Methadone-induced respiratory depression in the dog: comparison of steady-state and rebreathing techniques and

correlation with serum drug concentration. J Pharmacol Exp Ther 1978; 207: 109-22.

Schmidt R (2011) Neuartige thermosensitive Liposomen zur zielgerichteten Therapie solider Tumoren - Charakterisierung in vitro und in vivo -. Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Sculier JP, Coune A, Brassinne C, Laduron C, Atassi G, Ruysschaert JM, Fruhling J. Intravenous infusion of high doses of liposomes containing NSC 251635, a water-insoluble cytostatic agent. A pilot study with pharmacokinetic data. J Clin Oncol 1986; 4: 789-97.

Selmi AL, Mendes GM, Lins BT, Figueiredo JP, Barbudo-Selmi GR. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. J Am Vet Med Assoc 2003; 222: 37-41.

Sengupta A, Gupta PK, Pandey K. Investigation of glycopyrrolate as a premedicant drug. Br J Anaesth 1980; 52: 513-6.

Shaughnessy MR, Hofmeister EH. A systematic review of sevoflurane and isoflurane minimum alveolar concentration in domestic cats. Vet Anaesth Analg 2014; 41: 1-13.

Snyder EW, Shearer DE, Dustman RE, Beck EC. Visual evoked response and behavioral correlates of plasma methadone concentrations in cats. Pharmacol Biochem Behav 1977; 7: 135-8.

Stanley TH, Liu WS, Webster LR, Johansen RK. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. Can Anaesth Soc J 1980; 27: 52-7.

Steagall PV, Carnicelli P, Taylor PM, Luna SP, Dixon M, Ferreira TH. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and

pressure thresholds in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29: 531-7.

Steffey EP, Howland D, Jr. Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 1977; 38: 1833-6.

Szebeni J, Wassef NM, Hartman KR, Rudolph AS, Alving CR. Complement activation in vitro by the red cell substitute, liposome-encapsulated hemoglobin: mechanism of activation and inhibition by soluble complement receptor type 1. *Transfusion* 1997; 37: 150-9.

Szebeni J. The interaction of liposomes with the complement system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1998; 15: 57-88.

Szebeni J, Fontana JL, Wassef NM, Mongan PD, Morse DS, Dobbins DE, Stahl GL, Bunger R, Alving CR. Hemodynamic changes induced by liposomes and liposome-encapsulated hemoglobin in pigs: a model for pseudoallergic cardiopulmonary reactions to liposomes. Role of complement and inhibition by soluble CR1 and anti-C5a antibody. *Circulation* 1999; 99: 2302-9.

Szebeni J, Baranyi L, Savay S, Bodo M, Morse DS, Basta M, Stahl GL, Bunger R, Alving CR. Liposome-induced pulmonary hypertension: properties and mechanism of a complement-mediated pseudoallergic reaction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1319-28.

Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy caused by liposomes, micellar carriers of intravenous drugs, and radiocontrast agents. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2001; 18: 567-606.

Szebeni J, Baranyi L, Savay S, Milosevits J, Bodo M, Bunger R, Alving CR. The interaction of liposomes with the complement system: in vitro and in vivo assays. *Methods Enzymol* 2003; 373: 136-54.

Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-

induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005; 216: 106-21.

Szebeni J, Baranyi L, Savay S, Bodo M, Milosevits J, Alving CR, Bunger R. Complement activation-related cardiac anaphylaxis in pigs: role of C5a anaphylatoxin and adenosine in liposome-induced abnormalities in ECG and heart function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1050-8.

Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, Barenholz Y. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 1020-30.

Talke P, Lobo E, Brown R. Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 65-70.

Tamura J, Ishizuka T, Fukui S, Oyama N, Kawase K, Miyoshi K, Sano T, Pasloske K, Yamashita K. The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J Vet Med Sci* 2014;

Taylor PM, Kirby JJ, Robinson C, Watkins EA, Clarke DD, Ford MA, Church KE. A prospective multi-centre clinical trial to compare buprenorphine and butorphanol for postoperative analgesia in cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 247-55.

Thrall DE, Prescott DM, Samulski TV, Dewhirst MW, Cline JM, Lee J, Page RL, Oleson JR. Serious toxicity associated with annular microwave array induction of whole-body hyperthermia in normal dogs. *Int J Hyperthermia* 1992; 8: 23-32.

Tonner PH. Balanced anaesthesia today. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 475-84.

Troedson K (2015) Dosisfindungsstudie zur Therapie des feline Fibrosarkoms mit Doxorubicin-beladenen thermosensitiven Phosphatidyldiglycerin-Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie - Toxizität und Effektivität. Ludwig-

Maximilians-Universität München, München. Dissertationsschrift in Vorbereitung

Uziely B, Jeffers S, Isacson R, Kutsch K, Wei-Tsao D, Yehoshua Z, Libson E, Muggia FM, Gabizon A. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1777-85.

Vail DM, Kravis LD, Cooley AJ, Chun R, MacEwen EG. Preclinical trial of doxorubicin entrapped in sterically stabilized liposomes in dogs with spontaneously arising malignant tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 39: 410-6.

Van Es CA, Wyrdeman HK, de Leeuw AA, Mooibroek J, Lagendijk JJ, Battermann JJ. Regional hyperthermia of pelvic tumours using the Utrecht 'Coaxial TEM' system: a feasibility study. *Int J Hyperthermia* 1995; 11: 173-86.

van Oostrom H, Krauss MW, Sap R. A comparison between the v-gel supraglottic airway device and the cuffed endotracheal tube for airway management in spontaneously breathing cats during isoflurane anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40: 265-71.

Vatner SF, Higgins CB, Braunwald E. Sympathetic and parasympathetic components of reflex tachycardia induced by hypotension in conscious dogs with and without heart failure. *Cardiovasc Res* 1974; 8: 153-61.

Vaupel DB, Jasinski DR. l-alpha-Acetylmethadol, l-alpha-acetyl-N-normethadol and l-alpha-acetyl-N,N-dinormethadol: comparisons with morphine and methadone in suppression of the opioid withdrawal syndrome in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 833-42.

Vujaskovic Z, Song CW. Physiological mechanisms underlying heat-induced radiosensitization. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 163-74.

Wade JG, Stevens WC. Isoflurane: an anesthetic for the eighties? Anesth Analg 1981; 60: 666-82.

Wallenstein MC, Wang SC. Mechanism of morphine-induced mydriasis in the cat. Am J Physiol 1979; 236: R292-6.

Warne LN, Beths T, Holm M, Bauquier SH. Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. J Am Vet Med Assoc 2013; 243: 844-50.

Whittem T, Pasloske KS, Heit MC, Ranasinghe MG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. J Vet Pharmacol Ther 2008; 31: 571-9.

Wolff K. Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. Ther Drug Monit 2002; 24: 457-70.

Wright BD. Clinical pain management techniques for cats. Clin Tech Small Anim Pract 2002; 17: 151-7.

Xiao Y, Smith RD, Caruso FS, Kellar KJ. Blockade of rat alpha3beta4 nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 366-71.

Yaksh TL, Allen JW, Veesart SL, Horais KA, Malkmus SA, Scadeng M, Steinauer JJ, Rossi SS. Role of meningeal mast cells in intrathecal morphine-evoked granuloma formation. Anesthesiology 2013; 118: 664-78.

Yatvin MB, Weinstein JN, Dennis WH, Blumenthal R. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia. Science 1978; 202: 1290-3.

Yatvin MB, Muhlensiepen H, Porschen W, Weinstein JN, Feinendegen LE.

Selective delivery of liposome-associated cis-dichlorodiammineplatinum(II) by heat and its influence on tumor drug uptake and growth. Cancer Res 1981; 41: 1602-7.

Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. N Engl J Med 1981; 305: 139-53.

Yu SH, Beirne OR. Laryngeal mask airways have a lower risk of airway complications compared with endotracheal intubation: a systematic review. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68: 2359-76.

Zabielska K, Lechowski R, Krol M, Pawlowski KM, Motyl T, Dolka I, Zbikowski A. Derivation of feline vaccine-associated fibrosarcoma cell line and its growth on chick embryo chorioallantoic membrane - a new in vivo model for veterinary oncological studies. Vet Res Commun 2012; 36: 227-33.

Zaki S, Ticehurst K, Miyaki Y. Clinical evaluation of Alfaxan-CD(R) as an intravenous anaesthetic in young cats. Aust Vet J 2009; 87: 82-7.

Zimmermann K (2014) Doxorubicin-beladene thermosensitive Phosphatidylglycerin-Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie als Therapieoption des inoperablen feline Fibrosarkoms. Ludwig-Maximilians-Universität München, München

IX. ANHANG

1. Patientendaten

Tabelle 1: Allgemeine Patientendaten; American Society of Anesthesiologists (ASA), Europäisch Kurzhaar (EKH), männlich (♂), männlich kastriert (♂k), Norwegische Waldkatze (NWK), weiblich (♀), weiblich kastriert (♀k)

Patient	Gruppe	Rasse	Geschlecht	Alter in Jahren	ASA-Klasse
1	1	EKH	♀k	8	3
2	1	EKH	♀k	11	2
3	1	EKH	♂k	11	2
4	1	EKH	♂	12	2
5	1	NWK	♀k	10	2
6	2	EKH	♀	14	2
7	2	EKH	♂k	13	3
8	2	EKH	♀k	12	3
9	3	EKH	♂k	13	3
10	3	EKH	♀k	9	2
11	3	EKH	♀k	12	3
12	4	EKH	♀k	12	3
13	4	EKH	♂k	11	3
14	4	EKH	♀k	6	3

Tabelle 2: Doxorubicinstufen in mg/kg

Patient	Sitzung	Doxorubicin-stufe	Patient	Sitzung	Doxorubicin-stufe	Patient	Sitzung	Doxorubicin-stufe
1	1	0,1	6	3	0,4	10	5	0,6
1	2	0,1	6	4	0,4	10	6	0,6
1	3	0,1	6	5	0,4	11	1	0,6
1	4	0,2	6	6	0,4	11	2	0,6
1	5	0,2	6	7	0,4	11	3	0,6
1	6	0,4	7	1	0,4	11	4	0,6
1	7	0,4	7	2	0,4	11	5	0,6
2	1	0,1	7	3	0,4	11	6	0,8
2	2	0,1	7	4	0,4	12	1	0,8
3	1	0,1	7	5	0,4	12	2	0,8
3	2	0,1	7	6	0,4	12	3	0,8
3	3	0,1	7	7	0,4	12	4	0,8
4	1	0,1	8	1	0,4	12	5	0,8
4	2	0,1	8	2	0,4	12	6	0,8
4	3	0,1	8	3	0,4	12	7	0,8
4	4	0,2	9	1	0,6	13	1	0,8
4	5	0,2	9	2	0,6	13	2	0,8
4	6	0,4	9	3	0,6	13	3	0,8
4	7	0,4	9	4	0,6	13	4	0,8
5	1	0,1	9	5	0,6	13	5	0,8
5	2	0,1	9	6	0,6	13	6	0,8
5	3	0,1	10	1	0,6	14	1	0,8
5	4	0,2	10	2	0,6	14	2	0,8
6	1	0,4	10	3	0,6	14	3	0,8
6	2	0,4	10	4	0,6	14	4	0,8

Tabelle 3: Hyperthermie-Behandlung

Patient	Sitzung	Hyper-thermie	Zieltemperatur Tumor in °C	Patient	Sitzung	Hyper-thermie	Zieltemperatur Tumor in °C
1	1	nein		8	1	nein	
1	2	ja	41,5	8	2	ja	41,5
1	3	ja	41,5	8	3	ja	41,5
1	4	ja	41,5	9	1	ja	42,0
1	5	ja	41,5	9	2	ja	42,0
1	6	ja	41,5	9	3	ja	42,0
1	7	ja	41,5	9	4	ja	42,0
2	1	nein		9	5	ja	42,0
2	2	ja	41,5	9	6	ja	42,0
3	1	nein		10	1	ja	42,0
3	2	ja	41,5	10	2	ja	42,0
3	3	ja	41,5	10	3	ja	42,0
4	1	nein		10	4	ja	42,0
4	2	ja	41,5	10	5	ja	42,0
4	3	ja	41,5	10	6	ja	42,0
4	4	ja	41,5	11	1	ja	42,0
4	5	ja	41,5	11	2	ja	42,0
4	6	ja	41,5	11	3	ja	42,0
4	7	ja	41,5	11	4	ja	42,0
5	1	nein		11	5	ja	45,0
5	2	ja	41,5	11	6	ja	45,0
5	3	ja	41,5	12	1	nein	
5	4	ja	41,5	12	2	ja	42,0
6	1	nein		12	3	ja	45,0
6	2	ja	41,5	12	4	ja	45,0
6	3	ja	41,5	12	5	ja	45,0
6	4	ja	41,5	12	6	ja	45,0
6	5	ja	41,5	12	7	ja	42,0
6	6	ja	41,5	13	1	ja	42,0
6	7	ja	41,5	13	2	ja	42,0
7	1	nein		13	3	ja	42,0
7	2	ja	41,5	13	4	ja	42,0
7	3	ja	41,5	13	5	ja	42,0
7	4	ja	41,5	13	6	ja	42,0
7	5	ja	41,5	14	1	ja	42,0
7	6	ja	41,5	14	2	ja	42,0
7	7	ja	41,5	14	3	ja	42,0
				14	4	ja	42,0

2. Untersuchungsdaten

Tabelle 4: Präanästhetische Untersuchung: blass-rosa (br), gering inspiratorisch verschärft (gvers), inspiratorisch verschärft (vers), nicht beurteilbar (nb), nicht durchführbar (nd), ohne besonderen Befund (obB), pigmentiert (pg), rosa (r), systolisches Herzgeräusch (HG)

Patient	Sitzung	Allgemeinbefinden	Schleimhautfarbe	Kapilläre Füllungszeit in Sekunden	Pulsqualität	Auskultation Herz	Herzfrequenz in Schläge/Minute	Auskultation Lunge	Atemfrequenz in Atemzüge/Minute	Rektale Temperatur in °C	Gewicht in kg
1	1	obB	br	1,0	obB	obB	200	gvers	20	37,8	4,40
1	2	obB	br	1,0	obB	obB	204	vers	24	38,4	4,91
1	3	obB	br	1,0	obB	obB	200	vers	30	38,3	4,89
1	4	obB	br	1,0	obB	obB	200	vers	28	38,7	4,82
1	5	obB	br	1,0	obB	obB	200	vers	28	38,4	4,75
1	6	obB	br	1,0	obB	obB	180	vers	38	38,3	4,51
1	7	obB	br	1,0	obB	obB	196	vers	50	39,1	4,58
2	1	obB	pg	nb	obB	obB	180	obB	28	38,3	3,50
2	2	obB	pg	nb	obB	obB	160	obB	32	38,9	3,46
3	1	obB	pg	nb	obB	obB	160	obB	30	39,4	5,31
3	2	obB	pg	nb	obB	obB	164	obB	28	39,9	5,14
3	3	obB	pg	nb	obB	obB	200	obB	32	39,7	4,45
4	1	obB	r	1,0	obB	obB	196	gvers	48	38,7	7,10
4	2	obB	r	1,0	obB	obB	160	gvers	44	38,0	7,22
4	3	obB	r	1,0	obB	obB	196	vers	40	37,4	7,46
4	4	obB	r	1,0	obB	obB	160	vers	40	38,9	7,15
4	5	obB	r	1,0	obB	obB	176	vers	44	38,0	7,35
4	6	obB	r	nd	obB	obB	180	vers	44	38,7	7,28
4	7	obB	r	nd	obB	obB	200	vers	48	nd	7,23
5	1	obB	br	1,5	obB	obB	180	obB	38	38,6	3,80
5	2	obB	br	1,0	obB	obB	196	obB	38	38,6	3,71
5	3	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	30	38,4	3,53
5	4	obB	br	1,0	obB	obB	208	obB	36	nd	3,36
6	1	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	40	38,7	5,60
6	2	obB	br	1,0	obB	obB	180	gvers	32	38,7	5,20
6	3	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	36	38,3	4,70
6	4	obB	br	1,0	obB	obB	196	obB	36	38,7	4,90
6	5	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	32	38,5	4,80
6	6	obB	br	1,0	obB	obB	180	obB	28	38,6	4,60
6	7	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	32	38,5	4,50
7	1	obB	br	1,0	obB	obB	208	obB	42	37,8	4,50
7	2	obB	br	1,0	obB	obB	212	obB	36	37,8	4,50
7	3	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	36	37,7	4,50

7 4	obB	br	1,0	obB	obB	180	gvers	36	38,1	4,50
7 5	obB	br	1,0	obB	obB	176	obB	44	38,3	4,40
7 6	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	40	37,5	4,30
7 7	obB	br	1,0	obB	obB	144	obB	36	36,9	4,30
8 1	obB	br	1,0	obB	obB	180	obB	44	38,2	4,10
8 2	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	60	37,1	4,20
8 3	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	48	38,4	4,16
9 1	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	40	39,1	3,80
9 2	obB	br	1,0	obB	obB	180	obB	36	37,8	3,50
9 3	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	32	37,9	3,50
9 4	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	28	38,0	3,53
9 5	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	28	38,6	3,53
9 6	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	28	38,2	3,58
10 1	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	44	39,5	3,50
10 2	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	36	38,0	3,64
10 3	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	32	38,0	3,67
10 4	obB	br	1,0	obB	obB	160	obB	32	38,0	3,78
10 5	obB	br	1,0	obB	obB	216	obB	36	38,0	3,87
10 6	obB	br	1,0	obB	obB	204	obB	36	38,4	3,96
11 1	obB	br	1,0	obB	obB	200	gvers	32	38,2	5,98
11 2	obB	br	1,0	obB	obB	200	gvers	32	38,3	5,73
11 3	obB	br	1,0	obB	obB	200	gvers	32	38,3	5,54
11 4	obB	br	1,0	obB	obB	200	gvers	32	37,5	5,49
11 5	obB	br	1,0	obB	obB	200	gvers	24	38,5	5,35
11 6	obB	br	1,0	obB	obB	196	gvers	32	38,2	5,45
12 1	obB	br	1,0	obB	HG II/VII	196	obB	36	38,2	6,25
12 2	obB	br	1,0	obB	HG II/VII	180	obB	24	38,5	5,99
12 3	obB	br	1,0	obB	HG II/VII	180	obB	32	39,3	5,85
12 4	obB	br	1,0	obB	HG II/VII	184	obB	28	39,3	5,74
12 5	obB	br	1,0	obB	HG II/VII	188	obB	36	39,3	5,76
12 6	obB	br	1,0	obB	HG II/VII	188	obB	36	nd	5,54
12 7	obB	br	1,0	obB	HG II/VII	180	obB	32	38,5	5,53
13 1	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	36	nd	5,60
13 2	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	36	nd	5,40
13 3	obB	br	1,0	obB	obB	194	obB	32	nd	5,63
13 4	obB	br	1,0	obB	obB	194	obB	36	nd	5,40
13 5	obB	br	1,0	obB	obB	194	obB	36	nd	5,44
13 6	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	32	nd	5,57
14 1	obB	br	1,0	obB	obB	194	obB	36	38,8	4,38
14 2	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	40	38,6	4,27
14 3	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	36	38,6	4,20
14 4	obB	br	1,0	obB	obB	200	obB	32	38,5	4,24

Tabelle 5: Präanästhetische Laborparameter

Patient	Sitzung	Hämatokrit in %	Harnstoff in mmol/l	Kreatinin in µmol/l	Patient	Sitzung	Hämatokrit in %	Harnstoff in mmol/l	Kreatinin in µmol/l
1	1	34,2	6,6	105	8	1	43,5	9,2	116
1	2	32,9	8,1	114	8	2	39,5	7,6	126
1	3	32,5	7,2	102	8	3	38,4	10,2	120
1	4	31,4	5,2	98	9	1	29,7	9,0	129
1	5	36,8	6,1	85	9	2	29,7	15,0	109
1	6	31,0	5,3	86	9	3	22,0	12,0	105
1	7	26,0	5,7	72	9	4	23,9	13,0	110
2	1	26,0	4,9	68	9	5	24,0	11,8	122
2	2	23,0	4,1	56	9	6	25,9	14,3	154
3	1	31,4	6,5	60	10	1	41,5	6,1	78
3	2	24,0	3,6	62	10	2	42,5	8,3	81
3	3	28,2	4,9	65	10	3	36,7	9,1	100
4	1	38,4	9,6	123	10	4	36,3	9,7	114
4	2	40,7	12,5	95	10	5	36,3	8,7	129
4	3	38,3	11,7	105	10	6	36,7	8,3	131
4	4	36,5	11,0	102	11	1	35,2	7,1	77
4	5	38,4	7,3	124	11	2	36,1	6,9	100
4	6	39,0	7,6	130	11	3	38,4	6,7	97
4	7	35,6	6,7	132	11	4	37,1	6,5	115
5	1	30,8	4,7	83	11	5	34,9	7,0	99
5	2	25,8	4,6	74	11	6	39,9	7,2	88
5	3	29,4	4,4	72	12	1	34,1	13,4	162
5	4	23,0	4,7	73	12	2	37,5	8,4	127
6	1	21,7	6,9	98	12	3	36,9	9,9	129
6	2	30,0	5,5	86	12	4	30,7	12,3	128
6	3	29,2	4,4	81	12	5	31,0	11,2	117
6	4	31,2	6,9	76	12	6	34,8	12,0	112
6	5	32,0	7,7	78	12	7	35,0	15,1	141
6	6	30,4	4,4	84	13	1	35,9	8,0	121
6	7	32,4	6,2	75	13	2	34,6	9,7	114
7	1	32,0	8,7	108	13	3	33,1	10,8	114
7	2	31,4	9,9	106	13	4	33,7	10,1	134
7	3	34,0	9,3	125	13	5	31,1	10,2	122
7	4	30,4	9,0	107	13	6	33,9	11,6	136
7	5	29,1	8,7	115	14	1	38,5	7,7	115
7	6	27,2	12,1	100	14	2	33,8	6,1	117
7	7	32,7	10,3	117	14	3	39,1	6,6	106

Tabelle 6: Anästhesiedauer in Minuten

Patient	Sitzung	Anästhesie-dauer	Patient	Sitzung	Anästhesie-dauer	Patient	Sitzung	Anästhesie-dauer
1	1	105	6	3	150	10	5	150
1	2	175	6	4	165	10	6	205
1	3	195	6	5	135	11	1	165
1	4	185	6	6	120	11	2	145
1	5	215	6	7	150	11	3	145
1	6	310	7	1	135	11	4	210
1	7	305	7	2	163	11	5	170
2	1	195	7	3	143	11	6	175
2	2	180	7	4	120	12	1	180
3	1	195	7	5	135	12	2	245
3	2	165	7	6	130	12	3	165
3	3	165	7	7	150	12	4	210
4	1	175	8	1	134	12	5	180
4	2	175	8	2	145	12	6	168
4	3	195	8	3	125	12	7	180
4	4	165	9	1	130	13	1	230
4	5	170	9	2	180	13	2	210
4	6	155	9	3	190	13	3	165
4	7	195	9	4	150	13	4	205
5	1	150	9	5	185	13	5	170
5	2	165	9	6	180	13	6	125
5	3	165	10	1	130	14	1	210
5	4	170	10	2	180	14	2	135
6	1	115	10	3	145	14	3	185
6	2	200	10	4	162	14	4	125

Tabelle 7: Komplikationen

Patient	Sitzung	Komplikationen
7	6	Erbrechen post Einleitung, Husten post Anästhesie
7	7	Schleimansammlung in Trachea, Bindehautschwellung in Aufwachphase
11	5	Schwellung Kinn in Aufwachphase
11	6	Husten bei Intubation
12	3	Husten post Anästhesie
12	6	Husten post Anästhesie

3. Medikation

Tabelle 8: Alfaxalon Einleitungsdosierung in mg/kg

Patient	Sitzung	Einleitungs-dosis	Patient	Sitzung	Einleitungs-dosis	Patient	Sitzung	Einleitungs-dosis
1	1	1,5	6	3	1,5	10	5	4,0
1	2	1,5	6	4	1,5	10	6	3,0
1	3	2,0	6	5	2,0	11	1	3,5
1	4	2,0	6	6	1,5	11	2	3,0
1	5	2,0	6	7	1,0	11	3	3,0
1	6	4,0	7	1	1,0	11	4	2,5
1	7	2,0	7	2	2,0	11	5	2,0
2	1	2,0	7	3	2,0	11	6	1,5
2	2	4,0	7	4	3,0	12	1	4,0
3	1	4,0	7	5	2,0	12	2	3,0
3	2	3,0	7	6	2,0	12	3	3,0
3	3	3,0	7	7	3,0	12	4	2,0
4	1	2,0	8	1	2,0	12	5	3,5
4	2	2,0	8	2	1,5	12	6	3,0
4	3	2,0	8	3	1,0	12	7	3,0
4	4	2,0	9	1	1,5	13	1	4,0
4	5	3,0	9	2	2,0	13	2	4,0
4	6	1,5	9	3	2,0	13	3	4,0
4	7	2,0	9	4	2,5	13	4	3,0
5	1	2,0	9	5	2,0	13	5	4,0
5	2	1,5	9	6	2,0	13	6	4,0
5	3	1,5	10	1	4,0	14	1	4,0
5	4	2,0	10	2	3,0	14	2	2,0
6	1	2,0	10	3	3,0	14	3	2,5
6	2	2,0	10	4	2,5	14	4	4,0

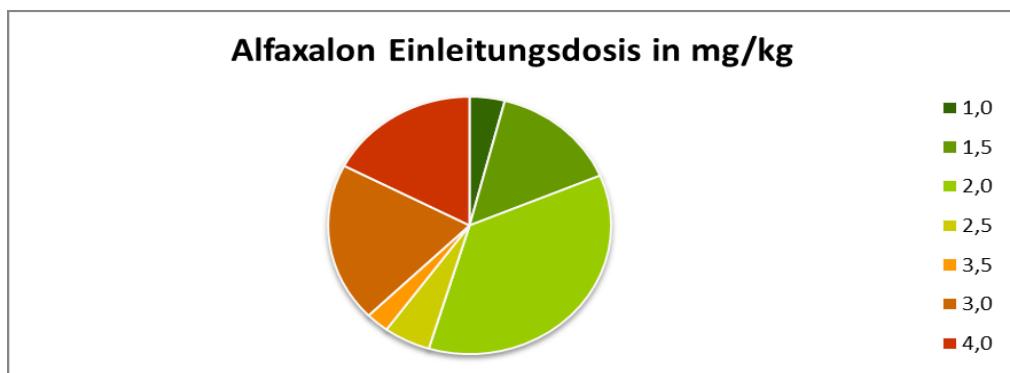


Abbildung 1: Alfaxalon Einleitungsdosierung in mg/kg

Tabelle 9: Alfaxalon Anästhesieerhaltung

Patient	Sitzung	Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe (Alfaxalondosierung in mg/kg)	Kumulative Dosis pro Sitzung in mg/kg
1	3	70 (1)	1,0
1	5	50 (1)	1,0
1	6	-65 (1), 110 (1)	2,0
1	7	-120 (1)	1,0
3	3	85 (0,5)	0,5
4	3	65 (0,5), 80 (0,5)	1,0
4	4	20 (0,5)	0,5
4	6	30 (0,5), 55 (0,5), 65 (0,5)	1,5
4	7	45 (0,5), 125 (0,5)	1,0
5	1	70 (0,5), 85 (0,5)	1,0
6	5	65 (0,5)	0,5
6	6	65 (0,5)	0,5
7	1	-15 (0,5), 60 (0,5)	1,0
7	2	-35 (0,5), 10 (0,5), 70 (1)	2,0
7	3	65 (0,5)	0,5
7	6	45 (0,5)	0,5
8	2	110 (1)	1,0
8	3	30 (0,5)	0,5
9	2	0 (1)	1,0
10	2	35 (1), 90 (1)	2,0
10	3	40 (0,5)	0,5
10	6	70 (0,5)	0,5
11	1	95 (1)	1,0
11	5	0 (1)	1,0
12	4	-80 (0,5)	0,5
13	1	-30 (0,5), 15 (1), 40 (1), 100 (1)	3,5
14	1	45 (0,5)	0,5
14	2	65 (0,5)	0,5

4. Messwerte

Tabelle 10: Endexspiratorische Isoflurankonzentration in %

Patient	Sitzung	Minuten relativ zum Start der Anästhesie			Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe								
		5	10	15	-5	0	5	10	15	30	45	60	75
1	1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,4	1,2	1,3
1	2	1,5	1,4	1,4	1,3	1,3	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5
1	3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3
1	4	1,8	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2
1	5	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,4	1,5	1,2
1	6	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5
1	7	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4
2	1	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
2	2	1,5	1,6	1,6	1,5	1,5	1,3	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
3	1	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
3	2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,4
3	3	2,0	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,6
4	1	1,6	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5
4	2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,5	1,7	1,4	1,4
4	3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6
4	4	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2	1,1	1,1	1,1
4	5	1,2	1,0	0,9	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1	1,0	1,0
4	6	1,2	1,5	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,2	1,4	1,5	1,6
4	7	1,7	1,4	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	1,4
5	1	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
5	2	0,8	1,0	1,1	1,2	1,1	1,1	1,0	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1
5	3	1,3	1,3	1,5	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
5	4	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5
6	1	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,1	1,1	0,9	1,0	0,9	1,0
6	2	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
6	3	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4
6	4	1,5	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	1,1	1,3	1,2	1,2
6	5	1,2	1,4	1,4	1,2	1,2	1,2	1,4	1,3	1,3	1,4	1,4	1,2
6	6	0,9	0,9	0,9	0,9	1,2	1,2	1,3	1,4	1,5	1,5	1,6	1,4
6	7	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5	1,4	1,6	1,7
7	1	1,0	1,1	1,1	1,1	1,0	1,3	1,3	1,8	1,3	1,1	1,5	1,3
7	2	1,5	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5
7	3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6
7	4	1,3	1,4	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,5
7	5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,6
7	6	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,6	1,7	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8
7	7	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,4
8	1	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,2	1,2	1,2	1,4	1,3	1,3	1,3
8	2	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5

8	3	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5	1,7	1,6	1,6	1,6
9	1	1,4	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,6	1,7	1,6	1,6	1,6
9	2	1,6	1,3	1,4	1,6	1,6	1,3	1,3	1,5	1,6	1,5	1,5	1,4
9	3	1,5	1,4	1,4	1,6	1,6	1,7	1,6	1,8	1,7	1,8	1,7	1,7
9	4	1,1	1,3	1,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5
9	5	1,2	1,1	1,1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5	1,5
9	6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,8	1,7	1,7	1,8	1,5	1,5	1,5
10	1	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,6	1,5	1,5
10	2	1,2	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,3
10	3	1,8	1,8	1,9	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,6	1,6
10	4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,8	1,8
10	5	1,4	1,5	1,6	1,5	1,4	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
10	6	1,8	1,6	1,6	1,7	1,6	1,6	1,6	1,7	1,6	1,7	1,8	1,9
11	1	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
11	2	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8
11	3	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5
11	4	1,4	1,3	1,1	1,5	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6
11	5	1,7	1,4	1,4	1,7	1,6	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	1,6
11	6	1,5	1,5	1,6	1,7	1,7	1,9	2,0	2,1	1,8	1,8	1,8	2,1
12	1	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,4	1,4	1,5	1,5
12	2	1,4	1,4	1,7	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,6	1,6	1,5
12	3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
12	4	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,5	1,5
12	5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6
12	6	1,5	1,4	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
12	7	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5
13	1	1,3	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3	1,5	1,5	1,5
13	2	1,4	1,3	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5
13	3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
13	4	1,2	1,3	1,1	1,2	1,2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5
13	5	1,2	1,4	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4
13	6	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4
14	1	1,3	1,5	1,2	1,5	1,5	1,6	1,5	1,6	1,5	1,5	1,3	1,3
14	2	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
14	3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
14	4	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,5	1,6

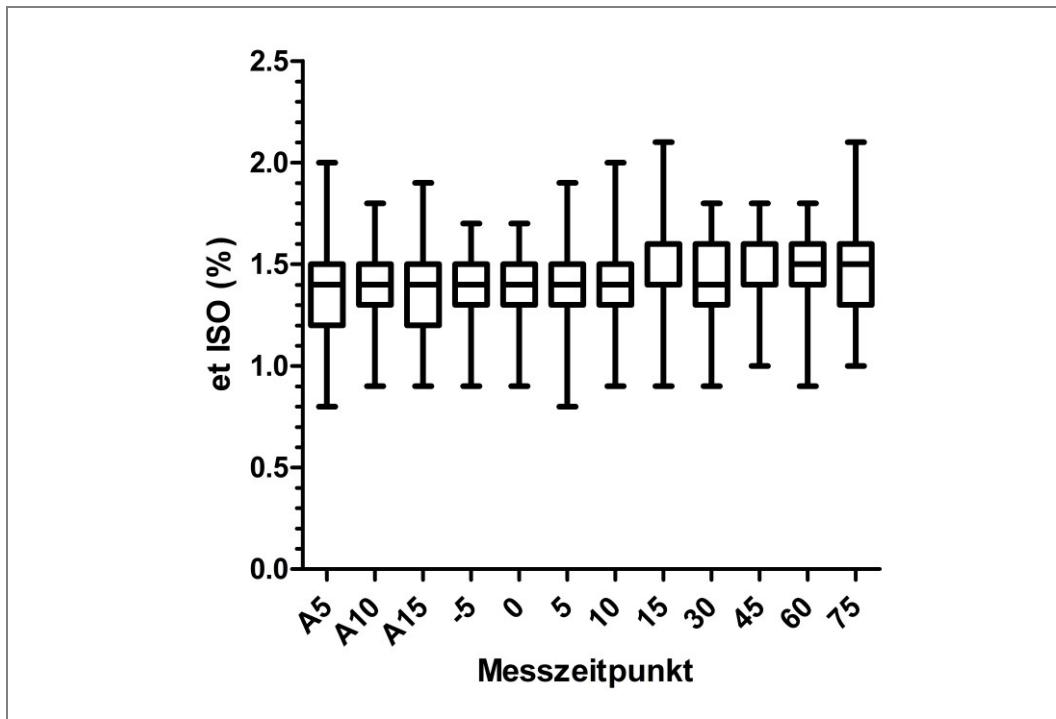


Abbildung 2: Durchschnittliche endexspiratorische Isoflurankonzentration (et ISO) relativ zum Start der Anästhesie in Minuten (A5, A10, A15) und relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (-5 – 75)

Tabelle 11: Herzfrequenz in Schläge/Minute

Patient	Sitzung	Wach-zustand	Minuten relativ zum Start der Anästhesie			Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe								
			5	10	15	-5	0	5	10	15	30	45	60	75
1	1	200	110	110	110	110	130	130	129	125	105	120	120	125
1	2	204	128	142	119	117	115	115	113	115	115	115	115	110
1	3	200	105	129	102	122	122	122	117	103	121	115	115	110
1	4	200	99	124	118	117	117	128	121	112	111	112	110	110
1	5	200	127	125	107	100	118	105	115	105	111	130	105	103
1	6	180	130	131	135	120	125	113	113	135	125	115	112	115
1	7	196	120	110	120	100	110	115	135	130	130	120	145	112
2	1	180	95	125	125	125	132	125	125	125	119	115	125	115
2	2	160	125	125	130	150	150	150	145	149	142	139	138	125
3	1	160	110	112	115	106	106	106	106	116	115	118	120	120
3	2	164	100	100	100	100	100	110	115	110	110	105	108	110
3	3	200	146	142	142	147	145	145	142	142	135	135	137	171
4	1	196	128	140	135	140	130	136	122	120	135	125	125	119
4	2	160	180	170	170	170	180	180	190	200	190	180	180	160
4	3	196	200	185	170	160	164	165	165	160	162	165	174	165
4	4	160	148	148	171	151	151	140	140	146	144	136	153	145
4	5	176	161	191	193	185	183	175	180	214	160	162	152	158
4	6	180	190	162	130	127	122	135	141	141	200	179	168	163
4	7	200	200	157	140	140	150	150	150	150	160	159	158	168
5	1	180	159	140	133	133	123	123	120	140	137	141	144	132
5	2	196	119	112	112	112	115	136	125	118	125	127	139	145
5	3	200	110	108	107	107	109	105	102	113	127	115	106	105
5	4	208	120	110	100	93	93	94	95	95	120	110	105	127
6	1	160	120	120	130	130	114	120	122	122	155	153	147	146
6	2	180	146	137	145	140	158	161	157	158	154	150	145	146
6	3	200	135	131	126	115	112	131	124	122	112	108	109	125
6	4	196	160	102	102	103	95	123	132	133	135	148	168	135
6	5	200	125	120	119	120	146	149	155	160	160	155	160	160
6	6	180	110	115	113	113	109	106	102	120	111	116	110	112
6	7	132	132	130	128	127	127	127	153	155	150	155	157	140
7	1	208	183	183	189	189	171	155	143	100	128	155	138	145
7	2	212	140	130	131	167	177	175	146	145	145	145	145	135
7	3	200	180	172	170	167	167	167	168	177	165	160	145	155
7	4	180	208	183	184	184	164	169	170	164	161	151	151	190
7	5	176	100	145	145	150	148	215	192	150	160	145	181	180
7	6	160	170	154	140	138	155	149	155	167	142	157	139	128
7	7	144	161	142	163	169	163	164	159	159	164	163	159	158
8	1	132	161	116	115	113	135	173	158	142	141	156	162	164
8	2	160	112	107	108	104	180	180	211	187	160	153	163	142
8	3	160	140	130	170	172	200	205	208	226	195	165	195	205
9	1	200	189	155	135	135	125	105	108	120	121	125	119	121

9	2	180	123	105	101	100	93	95	105	113	99	100	108	110
9	3	160	129	110	110	112	109	99	105	112	122	119	111	105
9	4	200	122	115	118	112	119	135	140	160	130	120	115	110
9	5	200	122	98	95	98	98	94	95	93	99	137	105	92
9	6	200	120	115	115	102	99	97	100	104	123	115	97	101
10	1	200	139	128	116	112	111	142	220	175	128	131	161	160
10	2	200	117	125	113	109	108	110	113	138	192	125	185	194
10	3	160	161	152	123	125	135	120	120	125	220	160	120	105
10	4	160	130	111	115	115	115	114	115	128	131	133	150	140
10	5	216	127	120	120	116	114	114	126	126	109	109	108	107
10	6	204	97	115	113	122	123	118	118	119	120	122	138	150
11	1	200	156	126	119	120	112	109	111	110	107	107	105	133
11	2	200	119	102	136	135	132	132	132	130	127	125	123	119
11	3	200	126	119	118	114	109	106	103	102	98	127	125	119
11	4	200	84	128	139	124	117	115	114	114	109	109	111	115
11	5	200	136	132	147	201	208	173	140	139	128	119	113	119
11	6	196	117	104	173	161	176	159	149	144	140	138	139	179
12	1	196	132	130	130	130	107	111	101	101	108	134	125	123
12	2	180	140	136	135	150	140	130	120	110	110	120	120	119
12	3	180	100	100	95	101	100	95	92	110	110	100	100	100
12	4	184	99	130	135	172	172	165	167	172	166	168	175	170
12	5	188	135	142	146	172	166	169	159	160	150	134	125	135
12	6	188	115	104	103	103	102	98	117	122	119	114	113	111
12	7	184	111	112	107	106	112	122	126	127	120	114	108	107
13	1	200	99	108	153	112	115	113	115	151	136	152	129	126
13	2	200	102	110	112	109	106	106	144	130	121	115	110	109
13	3	200	97	122	115	113	113	113	110	109	103	103	101	107
13	4	194	105	96	93	100	135	110	119	136	115	112	106	102
13	5	194	116	104	107	99	99	100	99	100	96	91	94	94
13	6	200	109	101	101	101	100	103	107	103	116	133	121	125
14	1	194	127	122	121	153	163	180	194	199	213	217	144	143
14	2	200	128	119	135	137	133	138	128	134	128	130	128	130
14	3	200	142	117	112	110	115	112	115	109	109	113	124	109
14	4	200	154	126	120	122	124	140	159	175	186	185	171	148

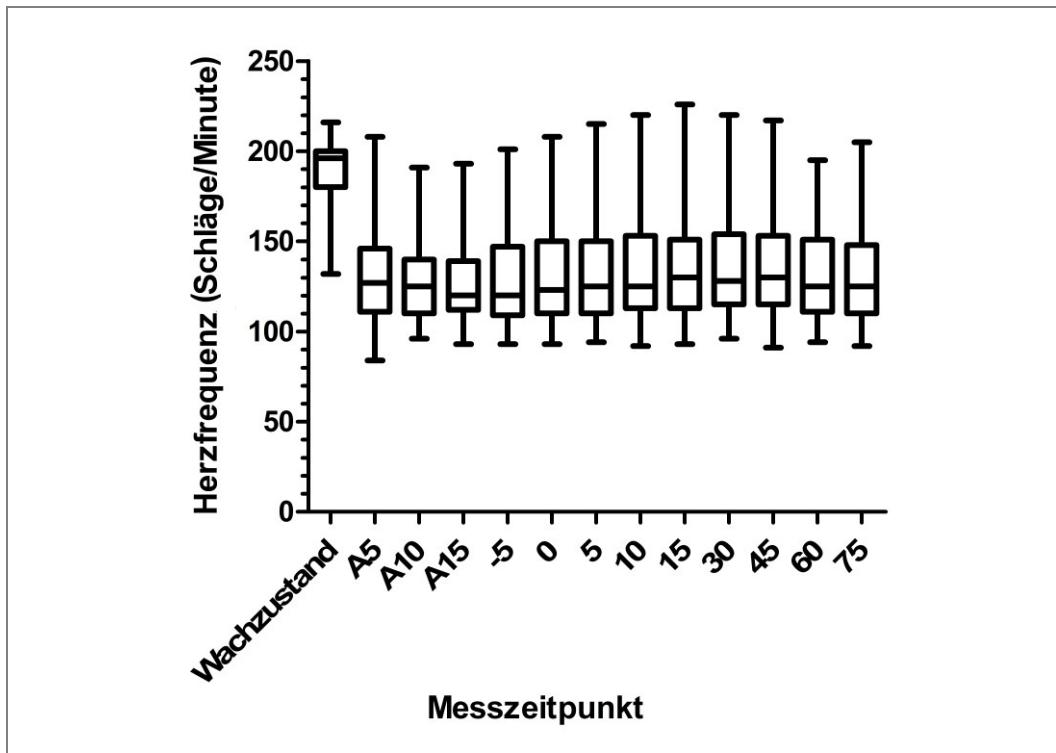


Abbildung 3: Durchschnittliche Herzfrequenz während des Wachzustandes relativ zum Start der Anästhesie in Minuten (A5, A10, A15) und relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (-5 – 75)

Tabelle 12: Systolischer arterieller Blutdruck in mmHg

Patient	Sitzung	Minuten relativ zum Start der Anästhesie			Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe								
		5	10	15	-5	0	5	10	15	30	45	60	75
1	1	70	65	65	65	65	70	75	75	75	70	78	74
1	2	88	88	88	88	88	88	88	86	80	80	86	79
1	3	80	69	70	64	70	70	70	76	65	70	65	65
1	4	65	79	80	68	70	70	75	82	75	70	76	70
1	5	80	80	82	79	75	80	80	80	80	80	77	84
1	6	95	95	97	100	100	75	80	80	80	95	90	85
1	7	78	80	85	90	90	85	85	85	100	100	105	103
2	1	83	90	90	90	85	80	80	80	85	95	83	80
2	2	60	60	60	80	80	80	70	70	85	85	110	110
3	1	80	90	83	90	110	110	110	121	130	135	139	130
3	2	85	85	85	85	85	120	130	100	100	100	100	110
3	3	80	80	82	82	83	85	85	86	90	90	100	112
4	1	70	70	65	65	68	60	70	64	95	90	90	95
4	2	80	85	90	90	86	89	90	88	91	94	94	84
4	3	80	80	70	60	60	70	70	80	80	80	80	80
4	4	84	96	80	75	70	73	80	90	80	104	100	70
4	5	150	150	140	140	120	100	90	90	70	78	83	120
4	6	75	70	60	60	60	80	80	70	65	60	90	80
4	7	80	75	80	80	80	80	80	80	75	90	90	90
5	1	71	70	71	71	70	90	95	100	112	120	120	120
5	2	70	70	60	60	60	75	70	63	100	150	110	90
5	3	85	85	75	75	80	80	75	75	123	90	80	75
5	4	75	70	70	70	70	75	75	75	80	80	80	90
6	1	110	100	100	100	75	75	80	95	100	95	105	100
6	2	140	140	130	128	130	130	130	130	130	120	107	115
6	3	110	110	100	100	100	170	150	130	120	118	120	140
6	4	63	55	60	60	60	60	65	80	80	110	110	110
6	5	80	75	85	90	95	102	97	97	108	110	120	120
6	6	80	81	84	84	80	79	76	90	80	95	85	83
6	7	70	83	83	80	80	80	80	140	115	120	140	120
7	1	125	120	120	120	98	80	80	80	64	100	140	80
7	2	110	100	85	120	120	135	135	95	100	95	110	95
7	3	90	90	90	90	90	93	95	100	100	95	95	100
7	4	150	150	150	150	150	80	95	90	85	90	90	125
7	5	50	55	55	59	60	60	140	140	80	120	118	98
7	6	60	60	60	60	65	70	70	70	90	140	113	75
7	7	110	110	100	100	130	140	110	95	120	130	80	110
8	1	85	80	80	80	100	120	110	110	100	100	110	110
8	2	65	60	55	55	65	70	110	110	90	105	115	105
8	3	55	55	76	65	70	100	95	100	85	88	83	100
9	1	140	100	90	85	80	80	80	60	70	95	90	80
9	2	95	90	85	85	85	85	85	75	90	100	100	100

9 3	70	83	95	95	98	90	90	93	88	120	86	110
9 4	135	82	75	70	80	100	100	100	90	90	80	80
9 5	110	100	120	115	115	115	110	95	110	120	95	100
9 6	67	70	90	90	90	95	115	120	85	80	96	98
10 1	80	75	80	70	70	70	100	107	70	120	133	130
10 2	80	110	100	90	105	90	90	90	80	60	65	100
10 3	90	65	70	80	88	90	90	90	90	140	90	92
10 4	70	90	90	75	90	90	60	60	65	80	120	125
10 5	83	83	90	89	88	82	90	90	89	85	77	75
10 6	55	60	80	60	60	90	74	60	70	76	80	80
11 1	104	91	90	90	84	89	88	85	87	87	87	81
11 2	85	80	80	75	75	79	75	75	85	82	90	80
11 3	86	65	65	75	65	70	75	70	70	80	90	80
11 4	80	80	80	80	70	80	80	80	80	80	88	80
11 5	90	70	90	130	130	170	165	140	110	100	90	90
11 6	70	80	90	120	120	110	95	90	90	90	145	160
12 1	80	80	70	60	60	100	95	95	100	90	80	90
12 2	78	80	70	110	150	220	220	220	72	130	130	120
12 3	80	85	85	83	80	80	82	83	80	80	81	80
12 4	87	80	80	100	80	80	80	80	113	112	80	80
12 5	125	110	92	115	110	110	110	107	105	115	120	125
12 6	90	80	70	100	120	130	130	120	110	100	85	120
12 7	100	100	100	100	110	100	100	100	100	100	110	100
13 1	90	95	90	90	90	90	80	100	90	90	100	80
13 2	90	95	101	95	95	100	80	120	95	100	100	100
13 3	90	90	90	90	90	90	90	90	90	85	85	85
13 4	80	90	120	100	100	100	120	140	90	100	100	90
13 5	80	70	100	100	100	90	70	80	70	80	80	80
13 6	80	80	80	80	80	80	95	100	90	120	100	100
14 1	90	85	105	90	98	90	100	110	120	145	80	80
14 2	95	95	105	110	110	120	105	115	125	125	115	120
14 3	85	90	100	100	100	100	100	100	110	100	100	95
14 4	80	80	65	70	95	100	105	110	110	100	110	110

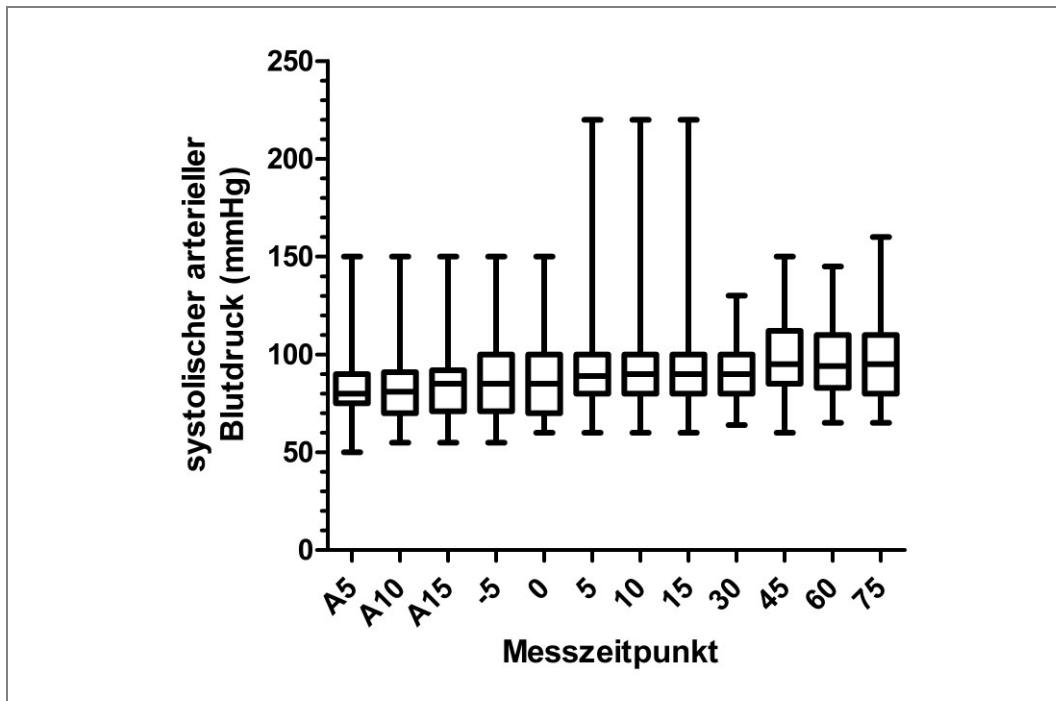


Abbildung 4: Durchschnittlicher systolischer arterieller Blutdruck relativ zum Start der Anästhesie in Minuten (A5, A10, A15) und relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (-5 – 75)

Tabelle 13: Sauerstoffsättigung in %

Patient	Sitzung	Minuten relativ zum Start der Anästhesie			Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe								
		5	10	15	-5	0	5	10	15	30	45	60	75
1	1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	3	100	99	100	100	98	98	100	100	99	99	98	100
1	4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	5	100	99	99	99	99	98	100	100	98	99	99	100
1	6	98	98	98	98	98	97	98	98	97	100	100	100
1	7	95	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98
2	1	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
2	2	100	100	100	100	100	100	100	100	99	99	100	100
3	1	99	99	99	99	98	99	99	97	98	97	97	98
3	2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3	3	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	100	99
4	1	100	99	100	99	100	99	100	100	99	99	99	99
4	2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4	3	100	100	100	99	99	99	100	100	99	98	100	100
4	4	100	100	100	100	100	100	100	98	100	100	99	99
4	5	99	100	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100
4	6	100	100	100	99	100	99	99	99	99	100	100	100
4	7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	95	97	99
5	1	100	100	100	100	100	100	98	96	100	98	98	98
5	2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99	98	98
5	3	100	100	100	100	100	100	100	99	99	100	100	100
5	4	100	100	100	100	100	100	98	98	100	100	100	98
6	1	100	100	99	99	99	99	100	100	99	99	98	99
6	2	98	99	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	4	100	100	100	100	100	100	100	98	99	95	100	99
6	5	100	100	100	100	100	99	100	100	100	100	100	100
6	6	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	7	100	100	100	100	100	100	100	99	100	99	100	100
7	1	99	100	100	100	99	99	100	98	98	99	99	99
7	2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
7	3	100	100	100	100	99	100	100	99	98	100	100	100
7	4	97	98	98	98	100	99	99	98	100	100	99	99
7	5	100	100	100	100	100	100	100	98	100	100	98	100
7	6	99	99	100	98	100	100	100	100	100	100	98	100
7	7	100	100	100	100	100	99	99	100	99	99	99	100
8	1	97	98	100	98	98	96	100	98	100	100	100	99
8	2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
8	3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
9	1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
9	2	94	97	95	96	95	95	100	99	99	99	99	99

9	3	97	100	100	99	99	99	99	99	99	99	98	100
9	4	100	98	99	100	99	99	99	99	99	99	99	99
9	5	94	95	95	98	98	99	98	98	99	100	96	100
9	6	99	100	100	98	98	98	96	95	99	100	97	98
10	1	100	100	100	99	99	100	100	100	100	100	100	100
10	2	99	100	100	100	100	100	100	100	100	99	99	100
10	3	100	100	100	100	100	99	100	98	99	100	100	100
10	4	100	100	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100
10	5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
10	6	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
11	1	95	98	100	98	98	98	100	98	98	99	99	99
11	2	100	99	99	99	99	99	100	99	98	98	98	99
11	3	96	98	98	99	99	99	100	99	99	99	99	99
11	4	99	99	98	97	98	98	100	98	99	99	98	98
11	5	100	100	100	100	99	100	100	100	100	100	100	100
11	6	99	99	98	99	98	99	99	99	99	99	99	99
12	1	100	100	100	100	100	100	100	100	99	99	100	99
12	2	100	100	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100
12	3	97	97	95	99	99	98	98	98	99	99	97	99
12	4	98	99	99	99	100	99	99	99	99	99	99	99
12	5	99	99	99	99	99	100	100	99	99	99	99	99
12	6	98	99	100	100	100	100	100	100	99	99	99	99
12	7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
13	1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	97	99	99
13	2	99	98	100	100	100	99	99	100	98	99	100	100
13	3	100	100	100	100	100	99	99	99	99	99	99	99
13	4	100	99	98	99	99	99	99	96	99	99	99	99
13	5	98	96	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100
13	6	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
14	1	100	99	99	100	99	99	99	99	99	100	99	100
14	2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
14	3	100	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
14	4	100	100	99	99	99	98	98	99	99	99	99	99

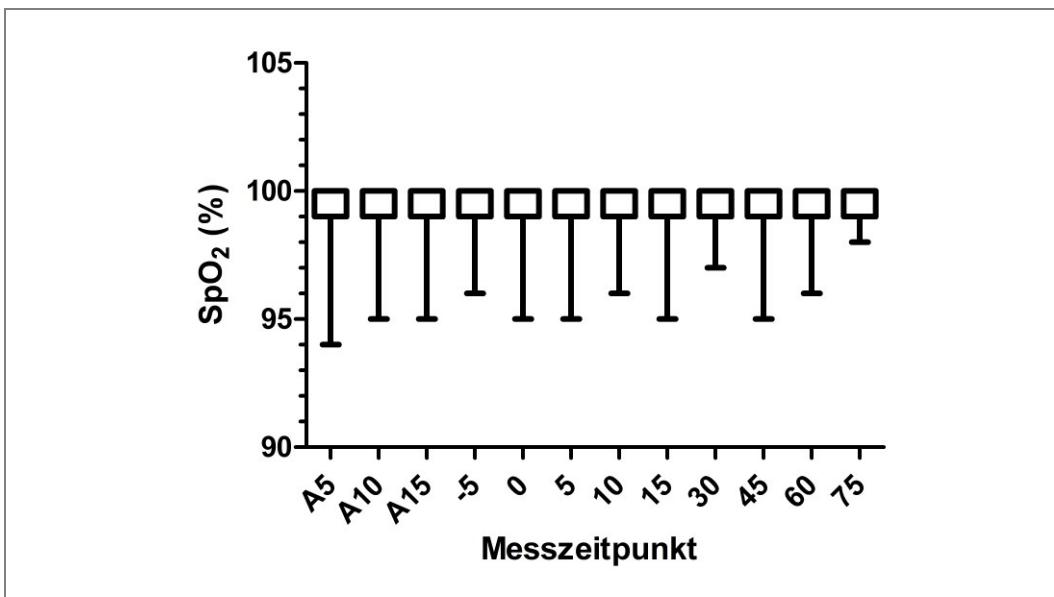


Abbildung 5: Durchschnittliche Sauerstoffsättigung (SpO₂) relativ zum Start der Anästhesie in Minuten (A5, A10, A15) und relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (-5 – 75)

Tabelle 14: Endexspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck in mmHg

Patient	Sitzung	Minuten relativ zum Start der Anästhesie			Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe								
		5	10	15	-5	0	5	10	15	30	45	60	75
1	1	35	35	35	35	35	35	35	30	32	40	38	37
1	2	35	35	36	39	39	38	38	40	40	40	46	40
1	3	35	37	37	40	40	40	40	40	40	40	40	38
1	4	35	35	35	34	33	33	35	38	41	45	40	40
1	5	40	40	39	40	39	40	40	38	39	40	41	39
1	6	40	40	40	35	35	37	40	40	40	40	40	40
1	7	40	38	38	38	38	38	40	35	35	36	37	35
2	1	40	40	40	40	40	40	40	41	39	40	40	40
2	2	40	40	35	44	42	45	45	45	42	43	45	45
3	1	40	40	37	40	40	40	40	40	40	40	40	40
3	2	35	35	35	35	34	35	36	35	37	38	35	35
3	3	35	35	35	35	35	35	37	35	35	35	35	30
4	1	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
4	2	45	45	45	40	40	40	40	40	40	38	40	40
4	3	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	45	40
4	4	46	44	40	43	43	42	40	40	38	38	42	41
4	5	38	45	40	46	46	37	40	37	36	36	34	36
4	6	39	35	40	41	32	33	35	34	41	40	35	32
4	7	35	42	41	38	40	40	40	38	40	40	40	40
5	1	35	35	30	30	34	36	40	40	37	44	44	42
5	2	32	32	31	31	32	32	36	37	35	35	33	34
5	3	32	33	32	32	34	37	37	35	38	32	32	33
5	4	40	40	45	45	45	42	40	40	38	40	40	40
6	1	38	38	37	37	37	37	40	45	44	36	38	39
6	2	32	32	33	31	30	35	36	34	33	31	36	30
6	3	25	27	30	34	35	41	39	38	38	41	41	40
6	4	35	35	35	35	35	35	40	40	40	35	40	35
6	5	40	35	35	35	35	35	36	37	40	40	40	40
6	6	35	35	33	33	35	34	35	36	35	35	35	33
6	7	40	40	40	35	35	35	40	40	40	40	40	37
7	1	37	38	38	38	39	35	35	33	31	32	24	29
7	2	35	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	38
7	3	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
7	4	33	34	31	31	35	35	36	34	35	37	38	33
7	5	39	38	38	40	40	40	40	45	40	40	35	35
7	6	40	40	40	40	40	40	40	42	43	40	40	40
7	7	50	30	35	43	47	37	40	39	42	42	33	39
8	1	35	32	35	33	36	40	40	46	42	39	38	34
8	2	35	40	40	45	48	44	40	42	40	42	37	39
8	3	41	40	45	40	40	42	40	44	40	40	40	40
9	1	40	40	40	40	40	40	40	45	35	40	40	35
9	2	30	40	40	30	35	42	40	39	46	40	40	39

9	3	33	34	34	40	35	37	36	33	40	40	40	40
9	4	35	33	37	35	35	40	40	40	36	37	33	40
9	5	24	29	30	30	35	37	40	37	37	40	33	33
9	6	29	33	30	34	34	33	40	39	34	37	37	33
10	1	33	35	35	35	35	35	40	40	35	35	35	40
10	2	36	39	35	37	38	39	40	48	37	30	39	36
10	3	44	37	37	40	40	40	40	40	40	40	40	40
10	4	33	38	35	40	40	42	40	40	42	40	40	35
10	5	42	43	40	44	44	47	40	50	35	35	34	33
10	6	46	38	41	40	40	41	40	37	41	42	40	44
11	1	42	35	35	37	37	37	38	37	37	38	37	35
11	2	38	39	40	39	41	40	40	38	40	38	39	38
11	3	38	39	40	38	39	38	40	38	39	38	38	36
11	4	35	35	33	31	32	32	34	33	36	34	35	27
11	5	37	40	37	39	44	42	40	40	38	38	40	40
11	6	35	38	41	37	36	43	40	37	42	38	41	44
12	1	40	40	40	40	41	40	40	36	34	41	37	41
12	2	32	39	36	34	34	40	40	40	41	45	49	45
12	3	35	35	35	40	40	40	40	39	39	40	40	39
12	4	36	41	40	45	44	42	40	40	40	42	42	41
12	5	39	43	44	43	44	44	40	43	43	41	36	35
12	6	35	40	41	40	40	40	39	41	41	43	43	43
12	7	40	40	39	41	41	42	40	43	44	45	45	46
13	1	36	39	35	33	32	33	32	35	38	38	37	36
13	2	35	36	36	36	37	38	40	38	45	45	43	41
13	3	42	42	40	41	40	40	40	41	44	42	41	41
13	4	38	38	38	39	39	36	36	36	37	37	37	37
13	5	37	36	38	34	34	34	34	33	34	35	40	40
13	6	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	37	37
14	1	40	44	43	37	37	41	39	39	38	35	40	41
14	2	39	41	42	41	37	35	37	38	36	37	37	39
14	3	35	38	40	40	40	40	40	39	41	41	39	40
14	4	38	39	41	39	40	42	39	39	39	39	41	43

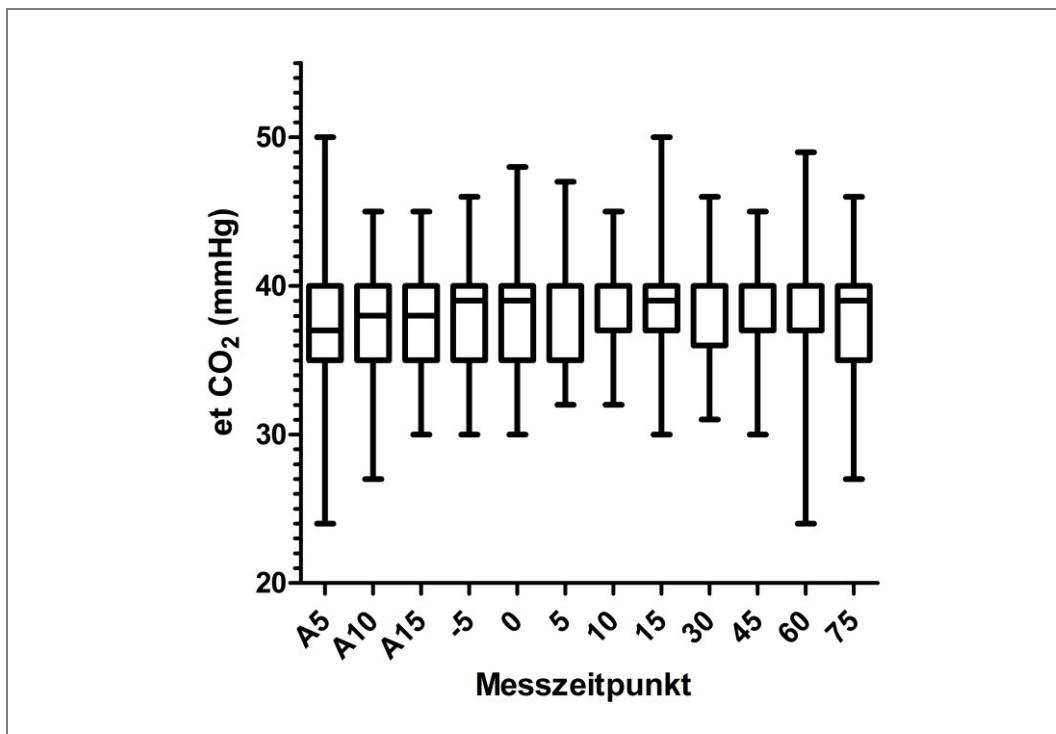


Abbildung 6: Durchschnittlicher endexspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck (et CO₂) relativ zum Start der Anästhesie in Minuten (A5, A10, A15) und relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (-5 – 75)

Tabelle 15: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zwischen den Doxorubicindosierungen und Herzfrequenz/systolischem arteriellen Blutdruck zu verschiedenen Zeitpunkten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe dargestellt als R²

Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe	-5	0	5	10	15	30
R ² für Herzfrequenz	0,01491	0,02377	0,03767	0,01254	0,00566	0,00639
R ² für systolischen arteriellen Blutdruck	0,06355	0,09015	0,07623	0,06228	0,09655	0,00750

Tabelle 16: Testmessungen der Temperatursonden in °C

Temperatursonde	Testmessung 1	Testmessung 2	Testmessung 3
Oesophageal	30,0	37,1	35,8
Rektal	30,1	37,2	35,9
Intratumoral	30,1	37,2	35,9

Tabelle 17: Rektale Temperatur in °C

Patient	Sitzung	Wach-zustand	Minuten relativ zum Start der Anästhesie			Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe								
			5	10	15	-5	0	5	10	15	30	45	60	75
1	1	37,8	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,3	37,1	36,4	36,4	36,0	36,0
1	2	38,4	36,4	36,3	36,1	36,1	36,1	36,1	36,1	36,1	36,0	35,9	35,8	35,8
1	3	38,3	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2	37,1	37,2	37,1	36,9	36,8	36,8	36,8
1	4	38,7	37,8	37,8	38,2	38,2	38,1	38,0	37,9	37,8	37,3	37,1	37,0	36,9
1	5	38,4	37,4	37,3	37,2	37,2	37,1	37,1	37,1	37,1	37,0	37,1	37,0	36,8
1	6	38,3	37,3	37,4	37,4	37,4	37,3	37,3	37,3	37,4	37,4	37,4	37,6	37,7
1	7	39,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,2	37,3	37,3	37,4	37,5	37,5
2	1	38,3	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,3	37,1	37,1	37,3	37,0	37,0	37,0
2	2	38,9	37,1	36,8	36,4	35,1	35,0	35,0	35,0	35,0	35,5	36,0	36,0	36,0
3	1	39,4	38,2	37,8	37,8	37,2	37,2	37,2	37,1	37,1	37,0	36,9	36,9	36,9
3	2	39,9	38,1	38,1	38,0	38,0	37,9	37,9	37,7	37,7	37,5	37,4	37,4	37,1
3	3	39,7	38,2	38,2	38,0	38,0	37,9	37,8	37,8	37,7	37,7	37,7	37,7	37,7
4	1	38,7	37,9	37,7	37,7	37,5	37,3	37,2	37,1	37,1	37,0	36,9	36,9	37,0
4	2	38,0	37,7	37,7	37,7	37,7	37,7	37,5	37,7	37,2	37,2	37,2	37,0	37,0
4	3	37,4	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,0	37,3	37,0	37,0	37,0	36,9	36,9
4	4	38,9	37,0	36,9	36,9	36,9	36,8	36,7	36,7	36,6	36,5	36,2	36,3	36,4
4	5	38,0	37,6	37,5	37,5	37,5	37,5	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4
4	6	38,7	38,0	37,8	37,6	37,5	37,5	37,5	37,4	37,3	37,3	37,3	37,1	37,0
4	7	nd	36,8	36,7	36,5	36,5	36,4	36,4	36,3	36,2	36,2	36,3	36,2	36,2
5	1	38,6	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,2	37,2	36,9	36,9	36,7	36,5
5	2	38,6	36,7	36,8	36,8	36,8	36,8	36,7	36,7	36,7	36,5	36,4	36,4	36,3
5	3	38,4	37,2	37,2	37,2	37,2	37,0	37,0	37,0	37,0	36,8	36,7	36,6	36,6
5	4	nd	36,4	36,5	36,6	36,6	36,6	36,6	36,6	36,6	36,4	36,4	36,3	36,4
6	1	38,7	38,2	38,1	38,1	38,1	38,1	38,1	38,5	38,0	37,8	37,9	37,9	37,9
6	2	38,7	37,0	36,6	36,6	36,3	36,3	36,4	36,4	36,4	36,5	36,5	36,6	36,6
6	3	38,3	36,4	36,2	36,3	36,3	36,3	36,3	36,2	36,2	36,0	35,9	35,7	35,7
6	4	38,7	35,8	35,8	35,8	35,8	35,8	35,8	35,8	35,9	35,8	35,8	36,0	36,3
6	5	38,5	36,9	36,9	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,7	36,7	36,7	36,8	36,7
6	6	38,6	37,8	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,3	37,1	36,8	36,6	36,5
6	7	38,5	36,8	36,8	36,8	36,9	36,9	36,9	36,9	36,8	36,8	36,6	36,6	36,5
7	1	37,8	37,2	37,2	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	36,4	36,7	36,7	36,7	36,7
7	2	37,8	36,4	36,4	36,3	36,0	35,8	36,0	35,7	35,7	35,5	35,6	35,6	35,6
7	3	37,7	36,9	36,9	36,8	36,8	36,8	36,9	36,8	36,8	36,8	36,6	36,5	36,4
7	4	38,1	37,8	37,8	37,7	37,7	37,6	37,5	37,5	37,5	37,3	37,3	37,3	37,3
7	5	38,3	37,2	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	36,9	36,8	36,8	36,8	37,0	37,1
7	6	37,5	37,2	37,2	37,2	37,0	36,9	36,9	36,8	36,8	36,9	36,8	36,9	36,9
7	7	36,9	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,7	36,6	36,4	36,4	36,4	36,4
8	1	38,2	36,7	36,7	36,7	36,7	36,8	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,5	36,5
8	2	37,1	37,8	37,8	37,1	37,1	37,1	37,1	37,9	37,1	37,1	36,8	36,7	36,4
8	3	38,4	37,9	37,3	37,2	37,1	37,1	37,1	37,1	37,2	37,4	37,4	37,5	37,5
9	1	39,1	37,8	37,6	37,8	37,7	37,7	37,7	37,5	37,5	37,3	37,2	37,2	37,3
9	2	37,8	36,9	36,7	36,5	36,5	36,3	36,4	36,3	36,4	36,1	36,1	36,1	36,3

9 3	37,9	36,4	36,3	36,4	36,4	36,4	36,4	36,4	36,5	36,6	36,8	36,8	36,9
9 4	38,0	37,1	36,7	36,6	36,5	36,5	36,5	36,4	36,4	36,5	36,4	36,5	36,6
9 5	38,6	37,0	36,8	36,7	36,6	36,3	36,5	36,5	36,6	36,5	36,4	36,4	36,4
9 6	38,2	37,0	36,9	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8
10 1	39,5	39,0	38,6	38,5	38,2	38,2	38,1	37,9	37,9	37,6	37,3	37,2	37,1
10 2	38,0	37,4	37,3	37,3	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,6	36,6	36,3	36,1
10 3	38,0	37,6	37,5	37,6	36,9	36,9	37,3	37,3	37,3	37,4	37,2	37,1	37,1
10 4	38,0	37,8	37,4	37,1	36,8	36,8	36,7	36,7	36,7	36,4	36,6	36,5	36,4
10 5	38,0	36,0	36,0	36,5	36,5	36,5	36,8	36,8	37,3	37,8	37,8	37,7	37,7
10 6	38,4	37,4	37,0	36,9	37,2	37,2	37,3	37,5	37,5	37,7	37,9	38,0	38,3
11 1	38,2	37,7	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,6	37,6	37,6	37,5	37,5	37,5
11 2	38,3	37,3	37,0	36,9	36,9	36,8	36,7	36,7	36,7	36,6	36,7	36,7	36,7
11 3	38,3	37,0	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,8	36,7	36,5	36,5
11 4	37,5	36,8	36,7	36,2	36,2	36,1	36,1	36,1	36,1	36,1	36,1	36,2	36,3
11 5	38,5	37,6	37,1	36,7	36,0	36,0	36,0	36,0	36,0	36,1	36,0	36,0	35,9
11 6	38,2	38,4	38,1	37,3	37,0	37,0	37,0	37,0	36,9	36,9	36,8	36,8	36,8
12 1	38,2	38,2	38,1	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	37,5	37,5	36,8	36,8
12 2	38,5	38,2	37,6	36,9	36,5	36,6	36,7	37,8	36,9	37,0	37,1	37,2	37,2
12 3	39,3	37,1	36,9	36,3	36,2	36,2	36,2	36,3	36,3	36,4	36,5	36,7	36,8
12 4	39,3	36,5	36,1	36,0	36,0	36,0	36,1	36,1	36,2	36,4	36,6	36,9	36,8
12 5	39,3	36,8	36,4	35,8	36,8	36,6	36,6	36,8	36,7	36,9	37,2	37,9	37,7
12 6	nd	37,5	37,3	36,9	36,7	36,6	36,5	36,4	36,5	36,3	36,2	36,3	36,3
12 7	nd	36,9	36,8	36,7	36,7	36,7	36,6	36,5	36,6	36,5	36,4	36,5	36,5
13 1	nd	37,4	37,4	37,0	36,5	36,4	36,4	36,4	36,4	36,5	36,7	36,8	36,8
13 2	nd	36,8	36,7	36,5	36,6	36,7	36,7	36,7	36,6	36,7	36,9	36,8	36,9
13 3	nd	35,9	35,8	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,7	35,8
13 4	nd	36,7	36,7	36,6	36,4	36,4	36,5	36,5	36,7	36,8	36,8	36,8	36,9
13 5	nd	36,6	36,3	36,3	35,9	35,9	35,9	35,9	35,9	35,8	35,7	35,7	35,7
13 6	nd	37,1	37,0	37,0	37,0	36,8	36,7	36,6	36,5	36,3	36,1	36,2	36,1
14 1	nd	36,5	36,6	36,6	36,6	36,6	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,8	36,7
14 2	nd	37,3	37,0	36,6	36,5	36,5	36,4	36,4	36,4	36,5	36,5	36,5	36,5
14 3	nd	37,5	36,8	36,5	36,0	35,9	35,9	35,9	36,0	35,9	36,0	36,0	36,0
14 4	nd	37,1	36,9	36,9	36,9	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,3	37,4	37,4

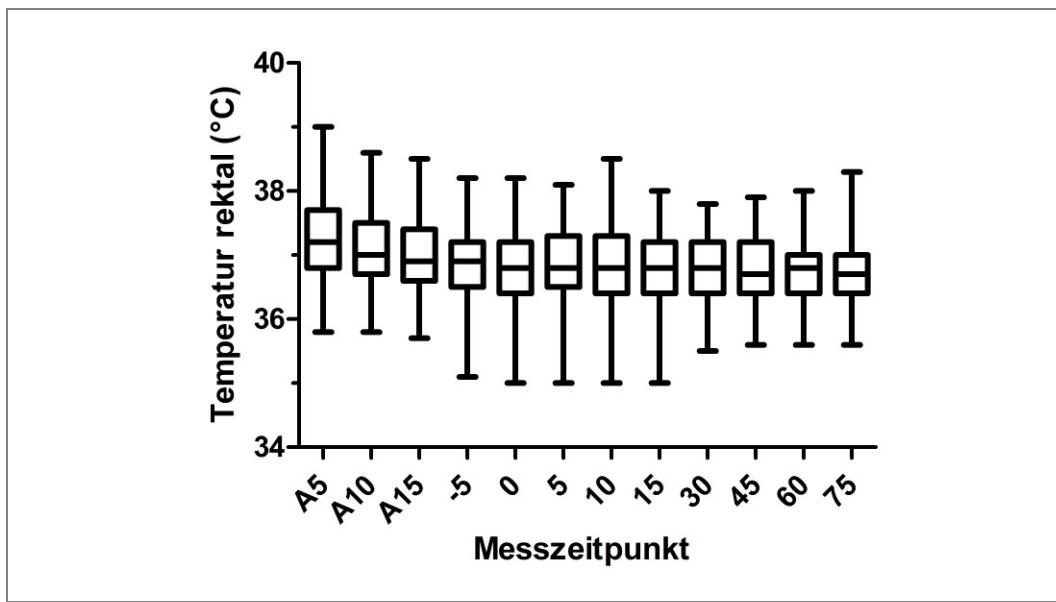


Abbildung 7: Durchschnittliche rektale Temperatur relativ zum Start der Anästhesie in Minuten (A5, A10, A15) und relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (-5 – 75)

Tabelle 18: Oesophageale Temperatur in °C

Patient	Sitzung	Minuten relativ zum Start der Anästhesie			Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe								
		5	10	15	-5	0	5	10	15	30	45	60	75
1	1	37,5	37,0	36,9	36,9	36,9	36,9	36,5	36,0	35,8	35,6	35,6	35,5
1	2	36,0	35,9	35,8	35,8	35,8	35,7	35,7	36,1	35,7	35,6	35,6	35,3
1	3	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	36,3	36,3	36,4
1	4	37,6	37,4	37,3	37,3	37,2	37,1	37,1	37,0	36,4	36,3	36,2	36,1
1	5	36,9	36,4	36,2	36,2	36,1	36,1	36,1	36,1	36,0	36,0	35,9	35,8
1	6	37,7	37,7	37,5	36,6	36,5	36,5	36,5	36,6	36,6	36,6	36,8	36,8
1	7	37,0	36,7	36,5	36,4	36,4	36,5	36,5	36,6	36,7	37,0	37,1	37,2
2	1	37,4	37,4	37,4	37,4	37,3	37,2	37,0	36,9	36,8	36,6	36,5	36,4
2	2	37,0	36,8	36,4	36,1	36,1	36,0	36,0	35,9	35,9	35,7	35,7	35,7
3	1	37,5	37,0	37,0	36,8	36,6	36,8	36,6	36,5	36,3	36,2	36,2	36,2
3	2	37,6	37,6	37,5	37,5	37,4	37,4	37,2	37,1	37,0	36,9	36,8	36,6
3	3	37,7	37,5	37,4	37,4	37,4	37,5	37,4	37,4	37,5	37,4	37,4	37,3
4	1	37,4	37,0	37,0	37,0	36,9	36,8	36,7	36,7	36,7	36,5	36,5	36,6
4	2	37,4	37,3	37,2	37,2	37,1	37,0	37,0	37,0	36,9	36,8	36,6	36,7
4	3	37,4	37,4	37,2	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0
4	4	37,8	37,6	37,6	37,3	37,3	37,3	37,3	37,4	37,5	37,0	37,1	37,2
4	5	37,1	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	36,9	36,9	36,9	36,8	37,0	36,8
4	6	37,6	37,3	37,1	37,1	37,0	36,9	36,9	36,9	36,9	36,8	36,8	36,7
4	7	36,9	36,8	36,6	36,6	36,5	36,5	36,4	36,4	36,4	36,4	36,5	36,3
5	1	37,2	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	36,5	36,5	36,2	36,0	36,0	35,5
5	2	36,7	36,6	36,5	36,5	36,6	36,6	36,7	36,7	36,5	36,4	36,5	36,5
5	3	36,4	36,4	36,4	36,4	36,3	36,3	36,3	36,1	35,9	35,9	35,8	35,6
5	4	35,9	35,8	35,8	35,8	35,8	35,8	35,8	35,9	35,9	35,7	35,7	35,5
6	1	37,5	37,5	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,5	37,5	37,5
6	2	37,0	36,5	36,1	35,9	35,9	36,0	36,1	36,1	36,2	36,3	36,3	36,2
6	3	35,9	35,8	35,6	35,6	35,5	35,5	35,4	35,3	35,2	35,1	35,0	34,9
6	4	35,9	35,9	35,6	35,6	35,6	35,6	35,4	35,4	35,3	35,4	35,6	36,0
6	5	36,5	36,4	36,4	36,4	36,4	36,4	36,4	36,3	36,3	36,3	36,3	36,3
6	6	37,3	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,0	36,8	36,7	36,4	36,2	35,7
6	7	36,8	36,8	36,8	36,5	36,5	36,5	36,5	36,4	36,4	36,4	36,5	36,4
7	1	36,5	36,6	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,3	36,1	36,0	36,0
7	2	37,0	36,7	36,5	36,1	36,0	36,1	36,0	36,0	36,0	36,1	36,0	36,1
7	3	37,0	37,0	37,0	37,0	36,7	36,6	36,6	36,4	36,3	36,2	36,2	36,1
7	4	37,1	37,0	37,0	37,0	36,9	37,0	36,9	36,8	36,8	36,8	36,8	36,6
7	5	37,0	36,8	36,8	36,9	36,8	36,8	36,7	36,7	36,7	36,7	36,9	36,9
7	6	36,4	36,3	36,3	36,2	36,2	36,3	36,3	36,3	36,6	36,5	36,7	36,7
7	7	36,4	36,4	36,3	36,3	36,3	36,1	36,2	36,2	36,1	36,0	35,9	35,9
8	1	37,0	36,8	36,7	36,7	36,5	36,6	36,5	36,6	36,3	36,2	36,1	35,9
8	2	36,7	36,7	36,6	36,6	36,6	36,6	36,6	36,5	36,4	36,2	36,1	35,9
8	3	37,0	36,9	36,7	36,6	36,6	36,6	36,6	36,5	36,9	36,7	37,0	36,7
9	1	37,9	37,9	37,2	37,1	37,0	36,9	36,9	36,9	36,7	36,7	36,8	36,8
9	2	36,9	36,6	36,3	36,3	36,1	36,0	36,0	36,0	35,8	35,8	35,9	36,0

9 3	36,5	36,3	36,3	36,3	36,5	36,4	36,4	36,5	36,6	36,8	36,8	36,9
9 4	36,7	36,2	36,1	36,0	36,0	36,0	36,1	36,1	36,1	36,2	36,1	36,1
9 5	36,9	36,6	36,3	36,3	36,3	36,2	36,2	36,1	36,0	36,1	36,1	35,9
9 6	36,6	36,5	36,4	36,4	36,4	36,3	36,3	36,3	36,2	36,2	36,2	36,1
10 1	38,6	38,0	37,9	37,6	37,6	37,5	37,4	37,4	37,0	36,9	36,8	36,7
10 2	37,1	37,0	36,8	36,7	36,6	36,6	36,5	36,4	36,5	36,3	36,1	35,9
10 3	37,6	37,1	37,1	37,0	36,9	36,8	36,8	36,7	36,6	36,7	37,0	36,6
10 4	37,6	37,0	36,8	36,6	36,6	36,6	36,5	36,5	36,3	36,3	36,1	35,6
10 5	37,7	37,6	37,6	37,6	37,6	37,7	37,7	37,7	37,7	37,5	37,5	37,5
10 6	37,2	37,0	36,7	37,0	37,0	37,0	37,1	37,2	37,5	37,7	37,9	38,0
11 1	37,5	37,4	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,2
11 2	36,6	36,4	36,3	36,3	36,3	36,3	36,3	36,3	36,3	36,1	36,2	36,3
11 3	36,5	36,4	36,4	36,4	36,4	36,4	36,3	36,4	36,1	36,1	36,0	35,9
11 4	36,8	36,4	35,9	35,9	35,9	35,8	35,8	35,8	35,8	35,9	36,0	36,1
11 5	37,2	36,9	36,4	36,1	36,1	36,1	36,0	35,9	35,8	35,8	35,7	35,6
11 6	37,7	37,5	36,8	36,5	36,5	36,5	36,4	36,4	36,2	36,3	36,2	36,2
12 1	37,6	37,5	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,3	36,7	36,5	36,5	36,4
12 2	37,3	36,5	36,2	36,1	36,1	36,2	36,7	36,5	36,5	36,6	36,8	36,8
12 3	36,5	36,4	35,8	35,6	35,6	35,6	35,7	35,7	35,8	35,8	36,0	36,2
12 4	35,6	35,3	35,1	35,5	35,5	35,6	35,7	35,8	36,1	36,3	36,6	36,6
12 5	36,6	35,9	35,5	35,8	35,9	36,0	36,1	36,1	36,2	36,4	36,6	36,6
12 6	37,3	36,4	36,0	35,9	35,8	35,7	35,6	35,6	35,4	35,4	35,4	35,5
12 7	36,1	36,1	36,0	36,0	36,0	35,9	36,9	35,9	35,8	35,8	35,9	35,9
13 1	36,6	36,6	36,0	35,8	35,7	35,8	35,8	35,5	35,9	36,2	36,2	36,1
13 2	36,0	35,8	35,9	36,0	36,0	36,1	36,0	36,0	36,2	36,2	36,3	36,3
13 3	35,8	35,5	35,2	35,2	35,2	35,2	35,2	35,2	35,3	35,3	35,4	35,5
13 4	36,1	36,1	35,6	35,2	35,2	35,4	35,4	35,5	36,7	35,8	35,9	36,0
13 5	36,8	36,4	36,0	36,0	36,0	36,0	36,0	36,0	35,9	35,5	35,3	35,3
13 6	36,3	36,2	36,3	36,3	36,2	36,2	36,1	36,1	36,0	35,9	35,9	35,8
14 1	37,0	37,3	37,1	37,1	36,9	37,1	37,1	37,1	37,1	37,2	37,3	37,3
14 2	37,1	36,8	36,6	36,4	36,4	36,4	36,4	36,5	36,6	36,6	36,7	36,5
14 3	36,9	36,2	36,9	35,5	35,4	35,4	35,5	35,5	35,6	35,7	35,7	35,7
14 4	37,6	37,0	36,6	36,6	36,6	36,7	36,8	36,8	36,9	36,9	37,1	37,3

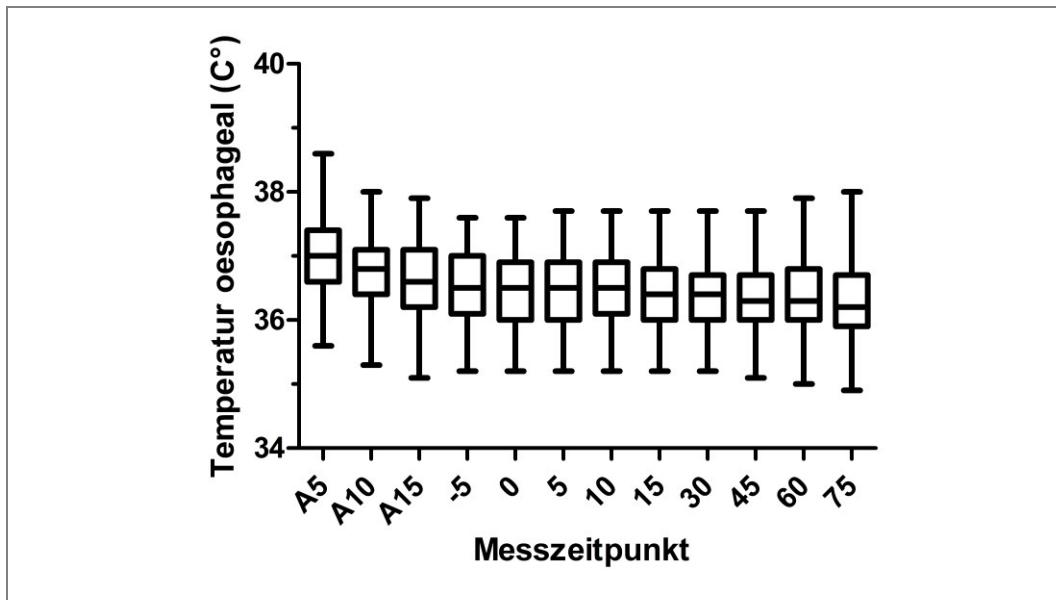


Abbildung 8: Durchschnittliche oesophageale Temperatur relativ zum Start der Anästhesie in Minuten (A5, A10, A15) und relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (-5 – 75)

Tabelle 19: Intratumorale Temperatur in °C; Regionale Hyperthermie (RHT)

Patient	Sitzung	Minuten relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe					
		0	5	10	15	30	45
1	1					keine RHT	
1	2	41,9	41,4	41,1	41,7	40,8	41,7
1	3	42,1	41,6	41,1	41,8	41,6	40,8
1	4	42,8	40,9	41,8	41,6	41,3	41,4
1	5	40,6	40,9	40,9	40,9	41,4	40,4
1	6	39,7	39,8	40,0	40,0	40,0	39,6
1	7	41,7	42,6	42,3	41,7	41,7	41,3
2	1				keine RHT		
2	2	41,5	41,5	41,6	41,5	41,6	41,5
3	1				keine RHT		
3	2	41,7	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
3	3	41,2	40,1	39,8	40,4	39,2	40,4
4	1				keine RHT		
4	2	41,6	41,5	41,5	41,5	41,5	41,6
4	3	41,6	41,4	41,3	41,1	41,4	41,2
4	4	41,7	41,0	40,8	40,5	41,4	41,4
4	5	42,3	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
4	6	41,9	41,2	41,3	41,4	41,2	41,5
4	7	41,8	39,4	41,8	42,2	41,5	41,4
5	1				keine RHT		
5	2	42,0	41,0	41,6	42,0	42,0	41,4
5	3	41,9	41,4	41,4	41,4	41,4	41,5
5	4	41,0	41,0	41,0	41,8	41,1	41,4
6	1				keine RHT		
6	2	41,8	41,5	41,6	41,5	41,5	41,5
6	3	41,8	40,9	41,3	41,4	41,5	41,5
6	4	41,0	40,9	41,2	41,2	41,2	41,6
6	5	41,0	41,4	41,5	41,5	41,4	41,5
6	6	41,7	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
6	7	41,7	41,2	41,5	41,4	41,4	41,6
7	1				keine RHT		
7	2	41,5	41,5	42,1	42,1	36,7	38,8
7	3	41,9	41,9	41,4	41,5	41,5	41,5
7	4	41,5	40,3	41,5	41,5	41,6	41,6
7	5	41,8	40,5	41,0	41,0	41,5	41,4
7	6	41,7	41,2	41,5	41,9	41,6	41,4
7	7	41,7	40,3	41,6	41,5	41,4	41,4
8	1				keine RHT		
8	2	41,9	41,5	41,6	41,6	41,5	41,4
8	3	41,8	41,9	39,3	39,5	41,1	41,7
9	1	41,1	41,2	41,2	41,5	41,4	41,1
9	2	42,0	41,5	42,0	42,8	40,8	41,5
9	3	45,0	44,0	45,7	44,6	44,0	44,3

9	4	43,2	37,9	37,8	40,6	43,2	41,9	41,0
9	5	41,9	42,0	40,0	40,0	44,0	42,0	42,0
9	6	42,9	42,9	42,9	42,3	42,3	43,0	42,3
10	1	40,6	41,5	41,5	41,1	41,5	41,5	41,5
10	2	43,3	42,8	42,9	42,4	42,7	43,0	42,9
10	3	44,9	44,9	45,1	44,9	44,8	44,8	45,0
10	4	42,7	42,9	42,9	43,1	43,2	42,2	42,0
10	5	41,4	41,4	41,4	42,2	42,1	41,7	41,7
10	6	42,9	43,1	43,3	43,3	42,6	43,0	43,4
11	1	43,7	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0
11	2	42,5	41,8	41,7	41,7	43,4	42,8	44,6
11	3	43,0	42,8	42,7	43,0	43,0	43,2	43,2
11	4	42,8	42,7	43,1	42,8	43,0	42,7	43,1
11	5	45,0	45,0	45,0	45,0	44,9	45,0	44,9
11	6	45,2	44,2	44,1	44,7	44,9	45,3	43,4
12	1				keine RHT			
12	2	42,4	42,8	42,2	40,1	43,2	42,6	43,0
12	3	45,0	45,0	45,0	44,9	45,0	45,0	43,0
12	4	43,8	43,8	42,3	42,3	44,7	44,4	43,4
12	5	44,8	44,6	44,6	44,5	45,1	44,9	44,2
12	6	45,0	44,9	45,0	45,0	44,8	44,9	44,9
12	7	42,0	42,0	42,0	42,0	42,0	43,0	41,9
13	1	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7	42,0	42,0
13	2	42,8	42,8	41,8	41,9	42,0	42,0	42,0
13	3	42,3	42,1	42,0	42,1	42,5	41,9	41,9
13	4	46,0	39,3	40,0	42,1	42,0	42,1	42,0
13	5	43,2	42,0	41,9	41,9	42,0	42,1	42,0
13	6	41,9	41,9	41,8	41,9	41,9	41,9	42,0
14	1	42,0	42,0	42,0	42,0	41,9	42,3	42,5
14	2	42,0	42,0	42,0	42,1	42,0	41,9	41,8
14	3	42,0	41,9	42,0	42,0	42,0	42,0	42,0
14	4	42,0	42,1	42,0	42,0	41,9	41,9	41,9

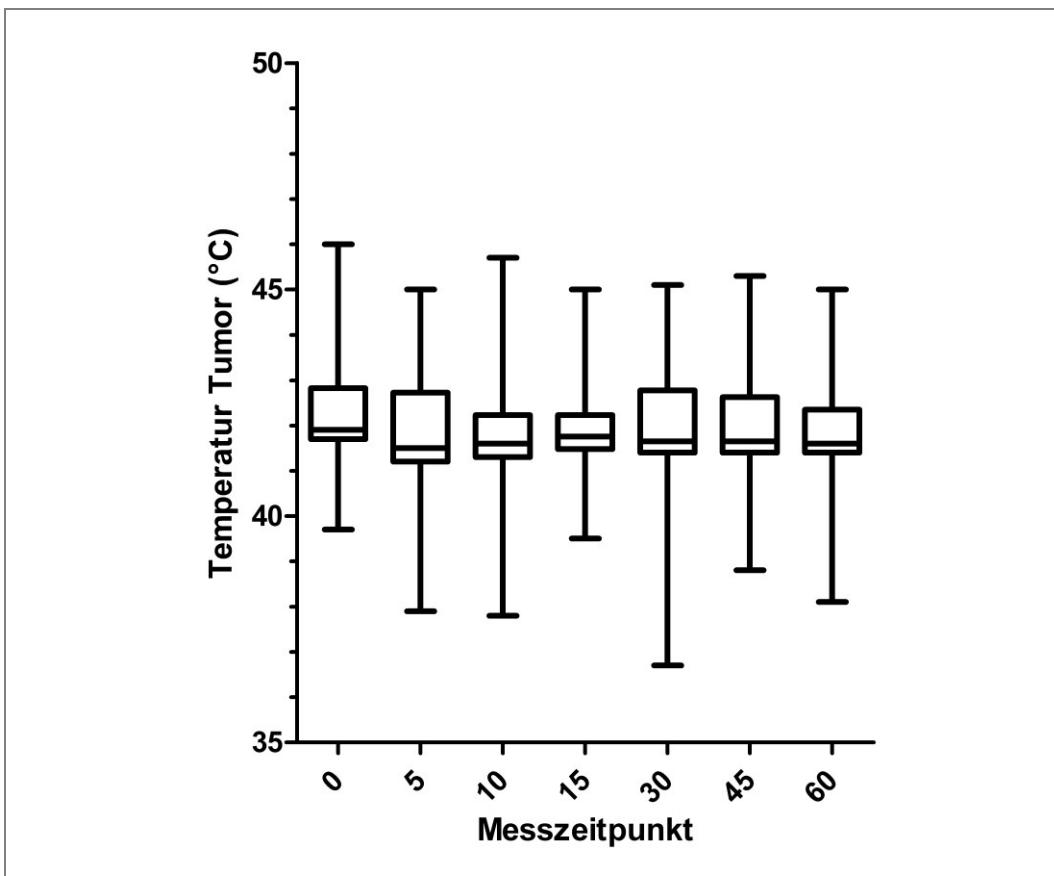


Abbildung 9: Durchschnittliche intratumorale Temperatur relativ zum Start der DPPG2-TSL-DOX-Gabe in Minuten (0 – 60)

X. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger für die Bereitstellung des Themas, die immer freundliche Zusammenarbeit und die sehr gute Betreuung herzlich bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. René Dörfelt für die immer vorhandene fachliche Unterstützung, die hervorragende Zusammenarbeit und die unkomplizierte Arbeitsatmosphäre, die ich in meiner Zeit im Team der Intensiv- und Notfallmedizin und Anästhesiologie an der Medizinischen Kleintierklinik sehr geschätzt habe.

Für das sehr angenehme Arbeitsklima und die immer gute Zusammenarbeit möchte ich mich sowohl bei meinen Kollegen aus der Intensiv- und Notfallmedizin und Anästhesiologie als auch bei der Abteilung für Onkologie bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Daniel Leib dafür bedanken, dass er mir zu jeder Zeit unterstützend und mit viel Geduld und Verständnis zur Seite stand.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mich auch schon während meines Studiums stets unterstützt hat, immer für mich da war und die mir mein Studium und das Anfertigen dieser Dissertation überhaupt erst ermöglicht hat. Vielen lieben Dank für alles.