

# HYPERTHERMIE in der MODERNEN MEDIZINISCHEN BEHANDLUNG

Von Dr. med. H. Sahinbas



griechischer Philosoph Parmenides

## ***Gibt mir die Macht, Fieber zu erzeugen und ich heile alle Krankheiten !***

Schon vor 2500 Jahren wurde von dem griechischen Philosophen Parmenides der Ausspruch geprägt: ***„Gib mir ein Mittel, Fieber zu erzeugen, und ich heile jede Krankheit“***.

Dieser Satz hat insbesondere in der heutigen Zeit bei der Behandlung von Krebsleiden und chronischen Krankheiten eine große Bedeutung wiedergewonnen. Vorzugsweise sind es zwei Aspekte, die der Hyperthermie als Begriff des künstlichen Fiebers ihre breite Anwendung erlauben. Zum einen ist Fieber als eine natürliche Abwehrreaktion des Körpers zu verstehen, welche, solange nicht lebensbedrohlich, nicht unterdrückt werden sollte. Die Fieberreaktion führt zu einer Stimulation und damit zu einem Training des Immunsystems, welches infolge dessen wesentlich stabiler wird.

Die Wärmebehandlung (Hyperthermie) ist eine traditionelle Heilmethode alter und fast aller Kulturen. Sogar im ersten bekannten, mehr als 5000 Jahre alten schriftlichen medizinischen Bericht aus dem Ägypten des Altertums wird die Hyperthermie erwähnt. Der Einsatz der Hyperthermie zur Behandlung wurde zuerst von Hypokrates dokumentiert, und zwar bei Brusttumoren. Sein Ansatz ging natürlich in erster Linie auf die griechische Philosophie zurück, in der dem Feuer (Wärme) die stärksten Fähigkeiten und die größte Freiheit zugeschrieben wurde. Die Hyperthermie wurde ebenfalls im gesamten Mittelalter erwähnt, aufgrund der strengen Galenos-Schule und der unzureichenden Erwärmungsmethoden entwickelte sie sich jedoch nie zu einer Standardbehandlung in der Medizin.

Zu den ersten, die die Hyperthermie zu Heilungszwecken in der Onkologie anwandten, gehörten Busch und Coley, die Ende des 19. Jahrhunderts mit künstlichem Fieber, erzeugt durch eine Infektion bzw. Toxine, erfolgreich waren. Diesen systemischen Anwendungen folgten bald die lokale und regionale Erwärmung durch F. Westermarck, N. Westermarck und K. Overgaard. Die von dem damaligen führenden deutschen Chirurgen K. H. Bauer in seiner Monographie „Das Krebsproblem“ zur onkologischen Hyperthermie vertretene Ansicht, dass diese Methoden zwar alle den Patienten sehr beeindruckten, den Krebs jedoch in keiner Weise, war typisch für die diese Zeit. Dennoch wurde bereits sehr früh, im Jahr 1912, eine kontrollierte klinische Studie der Phase II veröffentlicht, die 100 Patienten umfasste und den Nutzen der Kombination aus Erwärmungs- und Strahlentherapie belegte.

Ende des letzten Jahrhunderts wurde die Energiezufuhr durch elektromagnetische Felder möglich; dennoch fand diese Methode erst vor 30 Jahren in die Hyperthermie Eingang. Das erste Symposium zur onkologischen Hyperthermie fand 1975 in Washington DC, USA, statt, das zweite 1977 in Essen. Beide Konferenzen wurden von den ansässigen Wissenschaftlern unterstützt. Ab dieser Zeit kann die moderne onkologische Hyperthermie als Methode betrachtet werden, deren Aufnahme in den Kreis der konventionellen Tumortherapien aussichtsreich ist. Bald schon wurden Hyperthermie Gesellschaften wie DGHT (Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie (1996), die ESHO (European Society of Hyperthermic Oncology) und die ICHS (International Clinical Hyperthermia Society) gegründet, und es wurden anspruchsvolle und anerkannte Zeitschriften, z. B. das *International Journal of Hyperthermia* veröffentlicht. Nationale und regionale wissenschaftliche Gesellschaften wurden in immer mehr Ländern und Regionen der Welt gegründet.

Die Mechanismen der Hyperthermie bei chronischen Krankheiten und in der Onkologie werden seither diskutiert, was zu einer wachsenden Anzahl an internationalen Konferenzen, Büchern und Zeitschriften über die Hyperthermie führte. Veröffentlichungen und eine zunehmende Zahl klinischer Prüfungen zur Hyperthermie fanden ebenfalls Eingang in die führenden medizinischen und wissenschaftlichen Fachzeitschriften.

Der Hyperthermie fehlen heute – wie vielen neuen Behandlungsmethoden – ausreichende Behandlungserfahrungen und langfristige, umfassende Statistiken, die uns dabei helfen könnten, den Einsatz der Hyperthermie für sämtliche Indikationen zu optimieren. Dennoch werden wir eine Fülle an Informationen über die Mechanismen und Wirkungen der Hyperthermie aus der wissenschaftlichen Literatur und aus unseren eigenen Erfahrungen bieten, in der Hoffnung, den Wert der Hyperthermie für weitere Forschungen nachzuweisen.

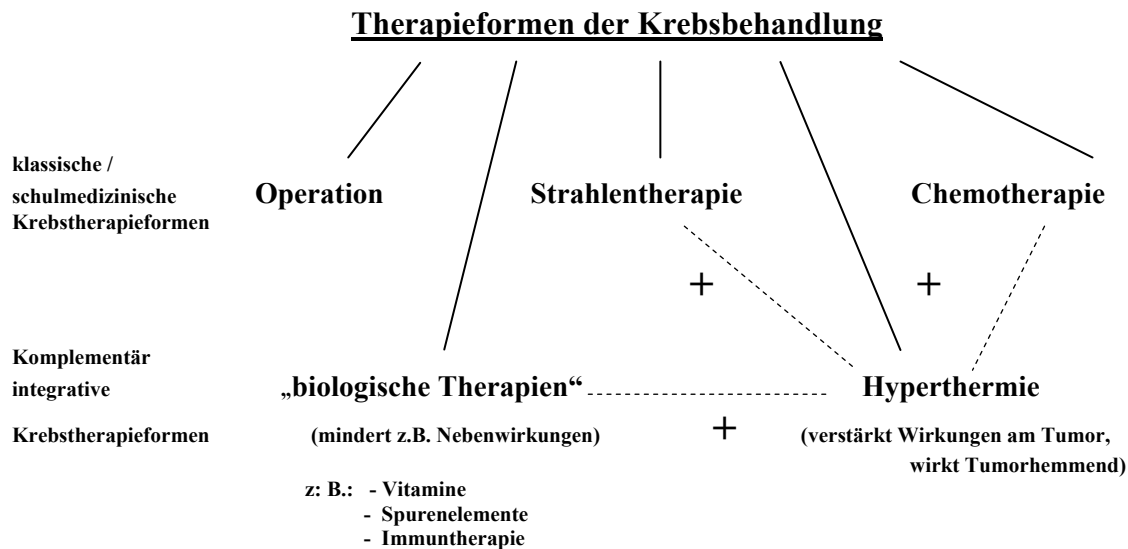
Hyperthermie aus dem altgriechischen: „hyper“= „über“, „thermie“= „Wärme“.

Die Medizin verfügt heute über Hochtechnologiegeräte, die den Anforderungen einer gezielten Überwärmungstherapie entsprechen.

Die Hyperthermie ist eine Bereicherung der modernen medizinischen Behandlung wie in der Krebsbehandlung und bei chronischen Erkrankungen bzw. der therapeutischen Möglichkeiten, weil sie die Effekte der konventionellen Therapie erhöhen kann. Forschungen haben ergeben, dass Tumorüberwärmungen zur Wachstumshemmung von Tumorzellen und zu Tumorverkleinerungen bis zur Tumorheilung führen.

Die verabreichte Medikamente einschließlich Chemotherapie/Strahlentherapie kann durch die Hyperthermie eine Wirkungsverstärkung erreichen. Im Einzelfall kann eine bislang unwirksame Therapie, so erst zur Wirksamkeit gebracht werden. Des Weiteren kann eine Therapieresistenz überwunden werden.

# STELLENWERT DER HYPERTHERMIE in der ONKOLOGIE



## GENERELLE WIRKMECHANISMEN DER HYPERTHERMIE

Neben den auch durch Fieber hervorgerufenen systemischen Wirkungen, wie zum Beispiel die Aktivierung des Immunsystems und die Schmerzlinderung, bedingt die Hyperthermie eine Reihe weiterer Mechanismen, die jeweils direkt oder indirekt schädigend auf das Tumorgewebe einwirken.

Im Folgenden sind die einzelnen Mechanismen und ihre Auswirkungen auf den Tumor beschrieben.

### 1) Minderdurchblutung im Tumor durch Gefäßveränderung

Neben einem **insuffizienten Wandaufbau** besitzen die kapillaren Gefäße im Tumorgewebe in der Regel **keinerlei Muskelschicht** und sind somit auch im Gegensatz zu den Mikrogefäßen im angrenzenden gesunden Gewebe nicht in der Lage, sich bei Hitzeeinwirkung auszudehnen. Die stärkere Durchblutung des den Tumor umgebenden gesunden Gewebes, führt zu einer **reaktiven Minderdurchblutung** des Tumorgewebes (**Stealphänomen**). Die durch Hyperthermie erzeugte Wärme verbleibt auf Grund der resultierenden Minderdurchblutung im Wesentlichen im Tumorgewebe und bedingt somit eine selektive Erhöhung der Tumortemperatur. Diese so genannte „**Hitzefalle**“ führt somit zu einem **Sauerstoffmangel** und einer **Nährstoffverarmung im Tumor**, was zu einer Störung wichtiger Stoffwechselprozesse bei der Zellteilung und der Zellerhaltung führt.

## 2) Azidose der karzinogenen Zellen

Eine durch die Hyperthermie gesteigerte Stoffwechselgeschwindigkeit und das entstandene Sauerstoffdefizit (**Hypoxie**) zwingen die Tumorzelle zu einer **anaerobe Energiegewinnung**. Die Tumorzelle gewinnt ihre Energie nun z.B. durch die Umwandlung des Zuckers aus dem intrazellulären Raum. Durch diese Umwandlung entsteht Laktat und somit vermehrt ein **saures Zellmilieu**, was zu einer Funktionsstörung in der Zelle und aufgrund der gleichzeitig **gestörten Reparaturmechanismen** zum Absterben der kranken Zellen (**Apoptose**) durch Azidose führt.

## 3) ATP-Verarmung im Tumorgewebe

Durch die gesteigerte Stoffwechselgeschwindigkeit und das Fehlen von Sauerstoff und Nährstoffen im Tumorgewebe werden die zellulären ATP-Speicher beträchtlich entleert. Dies führt ebenfalls zu einer erhöhten Zellstörung.

## 4) Veränderung der Zellmembran von Tumorzellen

Die Hyperthermie bewirkt eine stetige Schädigung der Lipid-Doppelschicht der Tumorzellen und somit auch eine veränderte Lipid-Protein Interaktion. Dies kann in der Folge zum Denaturieren der zellulären Proteine führen und die Teilungsfähigkeit der Zelle wesentlich stören.

## 5) Zerstörung der Tumorzellen durch thermo-dynamischen Druck auf die Zellwände

Aufgrund des Temperaturanstieges verändern sich die transmembranen Proteine und somit in Folge auch die Membranpermeabilität und die Membrankapazität. Dies wiederum führt zu einer Änderung der Kalium-, Kalzium- und Natrium-Ionen Verteilung in der Tumorzelle. Durch die Ionen (Wasser) Wanderung in den Intrazellulärenraum erhöht sich während der Therapie der Wasserdruck im Zytoplasma und verursacht somit einen thermo-dynamischen Druck auf die Zellwand. Dies führt zu einer weiteren Destabilisierung der Zellmembran.

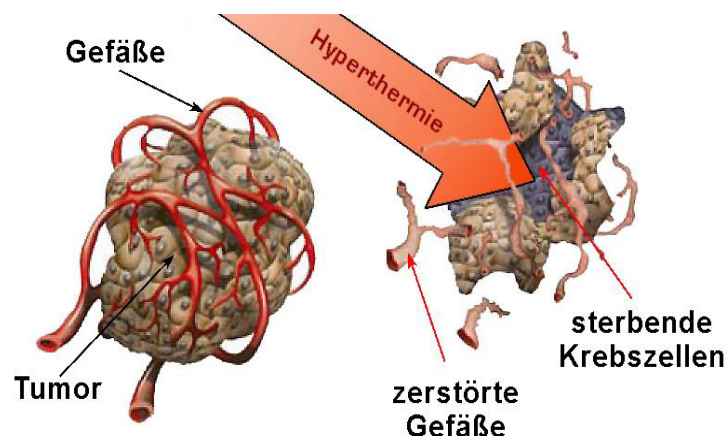
## 6) direkte Tumornekrose

Bei absoluten Tumortemperaturen von ca. 40-42 °C werden die in der Regel hitzeempfindlicheren Tumorzellen auch direkt letal (tödlich) geschädigt.

## 7) Abnahme der DNA-Replikationsgeschwindigkeit der Tumorzellen

Durch erhöhte Temperaturen kann die DNA-Replikation der Tumorzellen verlangsamt oder sogar völlig gestoppt werden.

## 8) Endothelschwellungen und Mikrothrombosen im Tumor (angiogenetischer Block)



Nach weiteren Hyperthermiebehandlungen kommt es zu **Endothelschwellungen** und **Mikrothrombosen** in den Gefäßen und dadurch zu einer stetig abnehmenden Durchblutung im Tumorgewebe. Dies kann bis zur völligen Zerstörung der Kapillargefäße führen. Diesen Effekt bezeichnet man als **angiogenetischen Block**.

#### **9) Zunahme der HSP (Hitze-Schock-Protein) - Produktion im Tumorgewebe**

Des Weiteren kommt es an Tumorzellen bei Temperaturen ab 41 °C unter anderem zu einer **Induktion von Hitzeschockproteinen (HSP)**. Die Tumorzelle reagiert somit auf Stress (Wärme, Chemotherapeutika, Strahlen) mit einer Schutzfunktion, die jedoch gleichzeitig die Tumorzelle enttarnt. Diese Proteine dienen den körpereigenen Abwehrzellen als Erkennungszeichen. HSP 72 besitzt zum Beispiel eine spezifische Erkennungsstruktur für NK-Zellen (natürliche Killerzellen).

#### **10) Synergieeffekte der Hyperthermie mit anderen Therapieformen**

Die Wirkungsverstärkenden (katalytischen) Synergieeffekte der Hyperthermie mit anderen Therapieformen sind bereits mehrfach durch Grundlagenforschungen belegt. Die Veränderung der Durchblutung, das saure Zellmilieu, die Veränderung der Zellmembran und die Veränderung in den Stoffwechselprozessen sind Faktoren, die die Zelltötenden Mechanismen der klassischen Therapieformen begünstigen und beschleunigen.

Grundsätzlich kann die Hyperthermie mit der Strahlentherapie und verschiedenen Chemotherapeutika kombiniert werden. Die Wahl der Chemotherapeutika richtet sich ausschließlich nach der Art des Tumors. Es werden nur Zytostatika verabreicht, die auch ohne Hyperthermie eine Wirksamkeit nachweisen. Um eine möglichst hohe Wirkungspotenzierung zu erzielen, ist der Zeitpunkt und Zeitraum der Applikation der Chemotherapeutika sehr wichtig. Bei Erreichen der notwendigen Temperaturen müssen die wirksamen Metaboliten der Chemotherapeutika in höchster Konzentration am Tumorgewebe vorliegen. Da das Tumorgewebe zunächst besser durchblutet ist, kommt es zu einer höheren Anflutung von Zytostatika im Tumor. Durch die Erwärmung und die damit, durch die fehlende Thermoregulation einhergehende Minderdurchblutung der Tumorzellen, werden die Wirkstoffe weniger ausgespült und abtransportiert. Bei den meisten Chemotherapeutika ist eine simultane Applikation mit der Hyperthermie sinnvoll und einige Substanzen profitieren von einer zeitversetzten Applikation. Bei manchen Chemotherapeutika ist keine Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie zu erzielen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Intensität der einzelnen Wirkmechanismen in Abhängigkeit zur Temperatur.

Temperatur \ Effekt	moderat 38,5 - 40,5 °C	intermediär 40,5 - 41,5 °C	Extrem 41,5 - 44,0 °C	ablativ > 45,0 °C
Blutfluss	↑	↑ t ↓	↓↓	↓↓↓
Vaskularität	↑	↑	↓	↓↓↓
Angiogenese	↓	↓	↓↓	↓↓↓
Glocolyse	(↑)	↑	↑↑	?
Metabolismus	↑↑	↑	↓	↓↓↓
Permeabilität	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Oxygenierung	↑	↑ t ↓	↓↓	↓↓↓
Gewebsazidose	(↑)	↑	↑↑	↑↑↑
Zystoskelett	=	=	↓	↓↓↓
Makromoleküle	=	=(↓)	↓	↑↑↑
Radikale	=	↑	↑↑	↑↑↑
Genetische Regulation*	↑/↓	↑↑/↓↓	↑↑↑/↓↓↓	-
Reparatur Mechanismen	↑	↑↓	↓	↓↓↓
Bioenergetisch (ATP)	=	=	↓	↓↓↓
Nekrose/Lyse	∅	∅	±	+++

*Tabelle: Wirkung nach Temperatur*

In der nachfolgenden Tabelle werden die einzelnen Wechselwirkenden Effekte der Hyperthermie aufgezeigt.

<p><b>Synergieeffekte der Hyperthermie</b></p>	<p>mit der <b>Chemotherapie</b> (verstärkend)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthermie <b>erhöht die Aufnahme</b> der Zytostatika in neoplastischen Zellen</li> <li>• Hyperthermie <b>verändert die intrazelluläre Verteilung</b> der Chemotherapeutika</li> <li>• Hyperthermie <b>erhöht den intrazellulären Metabolismus</b> von Arzneimitteln</li> <li>• Hyperthermie <b>erhöht die Reaktionsrate</b> der chemotherapeutischen Substanzen</li> <li>• Hyperthermie <b>unterdrückt die DNS-Reperatur</b></li> </ul> <p>mit der <b>Strahlentherapie</b> (ergänzend)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthermie wirkt in hypoxischen Arealen, Strahlen hingegen in O<sup>2</sup> - reichen Gebieten.</li> <li>• Hyperthermie wirkt in der G2- und S- Phase, Strahlen hingegen in der M- und G2 Phase.</li> </ul> <p><b>Außerdem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthermie <b>begünstigt Immuntherapien</b> (durch HSP-Induktion)</li> <li>• „<b>Supportiva</b>“ (Vitamin C, Selen, Taurolidin, ...)</li> <li>• <b>Thermosensibilisatoren</b></li> <li>• <b>nichtthermische Effekte</b></li> </ul>
--	--

*Tabelle: Synergieeffekte der Hyperthermie*

Zur besseren Verständigung muss jedoch im Vorfeld die unterschiedlichen Formen, Möglichkeiten und Techniken der Hyperthermie sowie Einsatzmöglichkeiten differenziert werden:

## FORMEN DER HYPERTHERMIE

Die Hyperthermie teilt sich grundsätzlich in folgende zwei Formen:

- **Aktive Hyperthermie** = vom Körper selbst erzeugtes Fieber

mittels intravenöser Gabe von Pyrogenen werden hohe Fieberschübe erzeugt. Das vom Körper erzeugte Fieber soll dann gegen Krankheitserreger oder gegen Krebszellen wirken. Pyrogene Stoffe sind jedoch schlecht steuerbar und die Therapie im Vergleich zu modernen Methoden risikoreicher. Aus diesen Gründen wird diese Art von Hyperthermie heute kaum noch angewendet.

- **Passive Hyperthermie** = Erhöhung der Temperatur im gesamten Körper bzw. Körperteilbereichen durch Geräteeinsatz von außen. Die Temperaturerhöhung kann durch Infrarotstrahler, Ultraschall oder elektromagnetische Wellen (z.B. Radiowellen oder Mikrowellen) erreicht werden.

In der **passiven Hyperthermie** wird ebenfalls zwischen dem Ganzkörper- und „Lokaler“-**Hyperthermieformen** unterschieden:

### 1. Ganzkörperhyperthermie (GKHT)

- Milde GKHT ( bis 38,5°C)
- Moderate GKHT (38,5°C-40,5°C)
- Extreme GKHT ( bis 42,8°C)

### 2. „Lokale“ Hyperthermieformen

Eine begrenzte Körperregion oder Organ wird übererwärmt. Die lokale Hyperthermie wird erneut in unterschiedliche Formen unterteilt:

#### I. Regionale Tiefenhyperthermieformen (Überwärmung in der Tiefe)

Die Überwärmung in der Tiefe kann nach Gerätetechniken unterschieden werden:

- Mikrowellenhyperthermie (Arbeitsfrequenz >80 MHz bis GHz)
- Elektrohyperthermie (Arbeitsfrequenz 13,56 MHz)
- Radiofrequenzhyperthermie (Arbeitsfrequenz 0,5 MHz-1 MHz)
- Ultraschallhyperthermie (Arbeitsfrequenz 0,5MHz – 5 MHz)
- Laser Hyperthermie Nd:YAG-Laser (Arbeitsfrequenz 1064nm) oder Diodenlaser (Arbeitsfrequenz 800-1000 nm).

#### II. Oberflächenhyperthermie

#### III. Intrakavitäre Perfusions-Hyperthermie (Überwärmung der Hohlorgane)

#### IV. Extremitäten Perfusionshyperthermie

#### V. Prostata- Hyperthermie



Tabl.: Formen der Hyperthermie

## FORMEN der Hyperthermie:

### I. Aktive Hyperthermie (Fieber, Medikamente)

### II. Passive Hyperthermie (Gerätebedingt)

#### A. Ganzkörper Hyperthermie (GKH)

Milde ( $-38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Moderate ( $38,5\text{-}40,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Extreme ( $>40,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $42,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Thermotherapie ( $\sim 48\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 min.)

#### B. „Lokale“ Hyperthermie

##### Invasiv:

RF, LITT, ECT,  
Intracavitär,  
Peritoneal,.....

##### Nicht Invasiv:

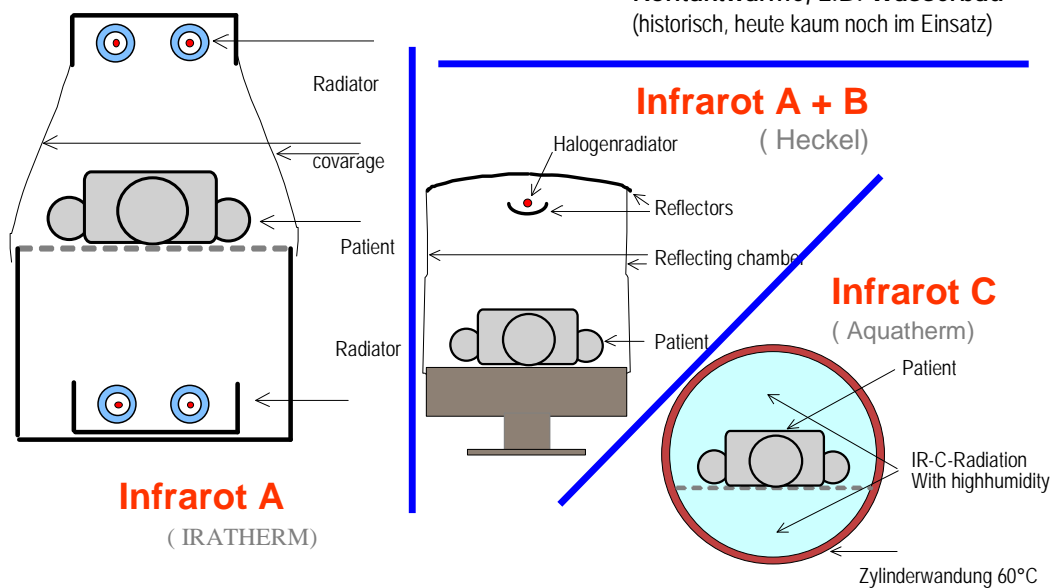
Lokale (Oberfläche)  
Regionale (Tiefe)  
Lokoregionale (=EHT)  
(Oberfläche+Tiefe)

## Ganzkörperhyperthermiegeräte GKHT

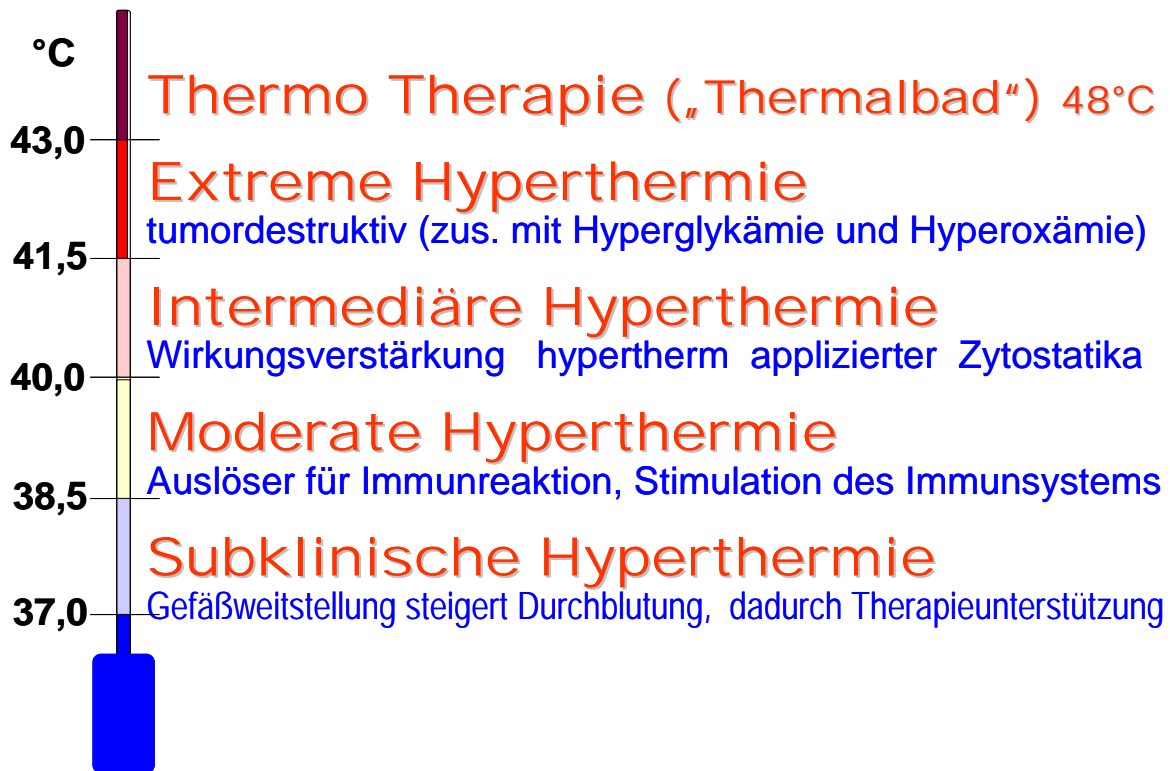
### -Techniken-

#### Weitere Verfahren:

Extrakorporale Bluterwärmung  
(Einsatz selten, nicht komplikationsarm)  
Kontaktwärme, z.B. Wasserbad  
(historisch, heute kaum noch im Einsatz)



# FORMEN DER Ganzkörperhyperthermie



## GENERELLE DURCHFÜHRUNG DER Ganzkörperhyperthermie

Die GKHT-Geräte sind vom Prinzip wie ein (Inkubator) Brutkästen in den Neugeborenen-Stationen, für Erwachsene. Die Patienten werden mit dem gesamten Körper bis auf den Kopf hineingelegt und durch spezielle Leuchtröhren wird der Körper über die Haut erwärmt.

### Milde Ganzkörperhyperthermie:

DURCHFÜHRUNG (siehe auch Aufklärungsbogen):

Bei der milden Ganzkörperhyperthermie wird das Gewebe auf diese Art und Weise bis max. 39°C erwärmt. Dabei werden keine Narkotika und Schmerzmittel verabreicht. Diese Therapie kann ambulant durchgeführt werden.

### Moderate Ganzkörperhyperthermie:

DURCHFÜHRUNG (siehe auch Aufklärungsbogen):

Auch bei der moderaten Ganzkörperhyperthermie wird kein bzw. selten ein Schmerzmittel oder Narkotika verabreicht. Zusätzlich werden während der Therapie der Puls und Blutdruck ständig überprüft. Die Dauer der Hyperthermiephase erstreckt sich über einen Zeitraum von etwa 45 min bis zu 6 Stunden hinweg. Der Zieltemperaturbereich erstreckt sich von der reinen Hüllenerwärmung über etwa 38,5 °C im Körperkern bis hin zu Kerntemperaturen bis 40,5 °C. In der Therapie diffuser Krebserkrankung wird in der Plateauphase (nach Erreichen der Zieltemperatur) der Temperatur die Chemotherapie verabreicht. Diese Therapie kann wöchentlich durchgeführt werden.

### **Extreme Ganzkörperhyperthermie:**

DURCHFÜHRUNG (siehe auch Aufklärungsbogen):

Eine typische GKHT dauert in der Regel > 8 Stunden. 2-4 Stunden Anwärmphase, 1,5 -2 Stunden Plateauphase mit ca. 42°C und 2-4 Stunden Abklingphase.

Durch diese Methode kann im Organismus nach etwa 2-4 h eine Kerntemperatur von 41,5 °C bis 42,8°C erreicht werden. Da ab 43° C auch gesundes Gewebe geschädigt werden kann muss streng darauf geachtet werden, dass diese Temperatur nicht überschritten wird. Aus diesem Grund muss während der Behandlung die Temperatur transösophageal, rektal und im äußeren Gehörgang gemessen werden. Während dieser >8 Sündigen Behandlung verlieren die Patienten durch das Schwitzen viel Flüssigkeit.

Die Herzfrequenz steigt auf Werte um 130 bis 140 /min, das Herzminutenvolumen steigt an, durch die weite Stellung der Gefäße resultiert ein relativer Volumenmangel, was einen Blutdruckabfall zur Folge haben kann.

Ab einer Temperatur von 40 °C müssen der Kopf und der Hals abgekühlt werden um eine kritische Überhitzung zu vermeiden. Die Patienten sind während dieser extremen GKHT-Behandlung unter starker Schmerzmedikation und Ausschaltung der Muskelbewegungen bis auf den Atemreflex (=Analgesedierung). Während der gesamten Behandlung müssen die Vitalfunktionen überwacht werden (RR, EKG, O<sub>2</sub> Sättigung, Nieren- und Leberfunktion,ect...).

Die Kombination von GKHT und künstlich erzeugter Hyperglykämie (Überzuckerung) und hohen Dosen Insulin steigert die Wirkung der Hyperthermie durch Verträglichkeit der Behandlung und senkt die unerwünschten GKHT typischen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen und Myokarddystrophien.

## **LOKOREGIONALE HYPERTHERMIEFORMEN**

Es wird differenziert zwischen:

**Lokal:** bei begrenzten und ausschließlich an der **Oberfläche** des Körpers befindlichen Tumoren

**Regional:** Regionale Hyperthermie bei **tiefgelegenen** Tumoren

**Locoregional:** bei lokal begrenzten an der **Oberfläche und in der Tiefe** gelegenen Tumoren

### **Oberflächenhyperthermie**

Oberflächenhyperthermie mit speziellen Infrarotstrahlen ist geeignet für folgende Tumoren:

- bei Tumoren, die in der Haut oder dicht darunter liegen, z.B. Melanomen oder bei Hautmetastasen
- bei Befall der Lymphknoten

### **Intrakavitäre Perfusions Hyperthermie**

Die Methode ist geeignet für die Tumoren oder Metastasen, die in den Hohlräumen wie z.B. Bauchraum oder Blase liegen. Dabei wird der Hohlraum mit bis zu 45°C Grad heißen Flüssigkeit durchspült, der zusätzlich Zytostatika zugesetzt wird. In Hohlorganen und Hohlräumen z.B. Peritoneum, werden durch extrakorporale Überwärmung des Therapeutikums (Chemotherapien Best. Lösungen) und Instillation in das Therapiegebiet

unter ständiger Cirkulation therapiert oder das Therapeutikum in das Hohlorgan instilliert und zusätzliche extern über Antennensysteme oder kapazitive Therapiegeräte überwärmt.

### **Interstitielle Hyperthermie**

Hier werden Antennen direkt in den Tumor eingebracht oder über Hohlorgane an den Tumor herangebracht. Es ist auf diese Weise eine sehr kleinräumige Erwärmung möglich, die in der Regel mit der sog. Afterloadingtherapie (interstitielle Strahlentherapie) kombiniert wird. Die Thermoablationsformen sind oben aufgeführt.

### **Extremitätenperfusion**

Nach Punktion (operativem Eingriff) der zuführenden Arterie und abführenden Vene einer Extremität (Arm oder Bein) wird in einem externen Wärmeaustauscher das Blut auf eine bestimmte Temperatur erwärmt und /oder mit Chemotherapeutikern kombiniert.

### **Prostatahyperthermie (Transurethral)**

Durch die Harnröhre wird ein Katheter in Höhe der Prostata geschoben, so dass das Tumorgewebe direkt mit Mikrowellenstrahler (Hochfrequenzstrahler) oder Radiowellenstrahler mit 13,56 MHz (Die Kapazitive Radiofrequenz Elektrohyperthermie bis auf eine Temperatur von 48°C Grad überwärmt werden kann.

Diese Therapie ersetzt die anderen Tumorthapien nicht sondern ergänz sie!

Da die **Lokoregionale** die regionale und lokale mit einschließt werden im folgenden nur auf die locoregionale **Elektrohyperthermie (die Kapazitive Radiofrequenz Elektrohyperthermie in der Tumorthapie = EHT)** eingehen.

### **DURCHFÜHRUNG**

Die wirksame Temperatur kann leichter erreicht werden wobei der Patient weniger belastet wird. Das Tumorgewebe wird mittels Hochfrequenzwellen (13,56 MHz ) etwa 60 min überwärmt. Gleichzeitig wird die Haut des Patienten abgekühlt. Bei der Therapie mit Hochfrequenzwellen (RADIOWELLEN) werden nur Tumorzellen geschädigt.

### **INDIKATION**

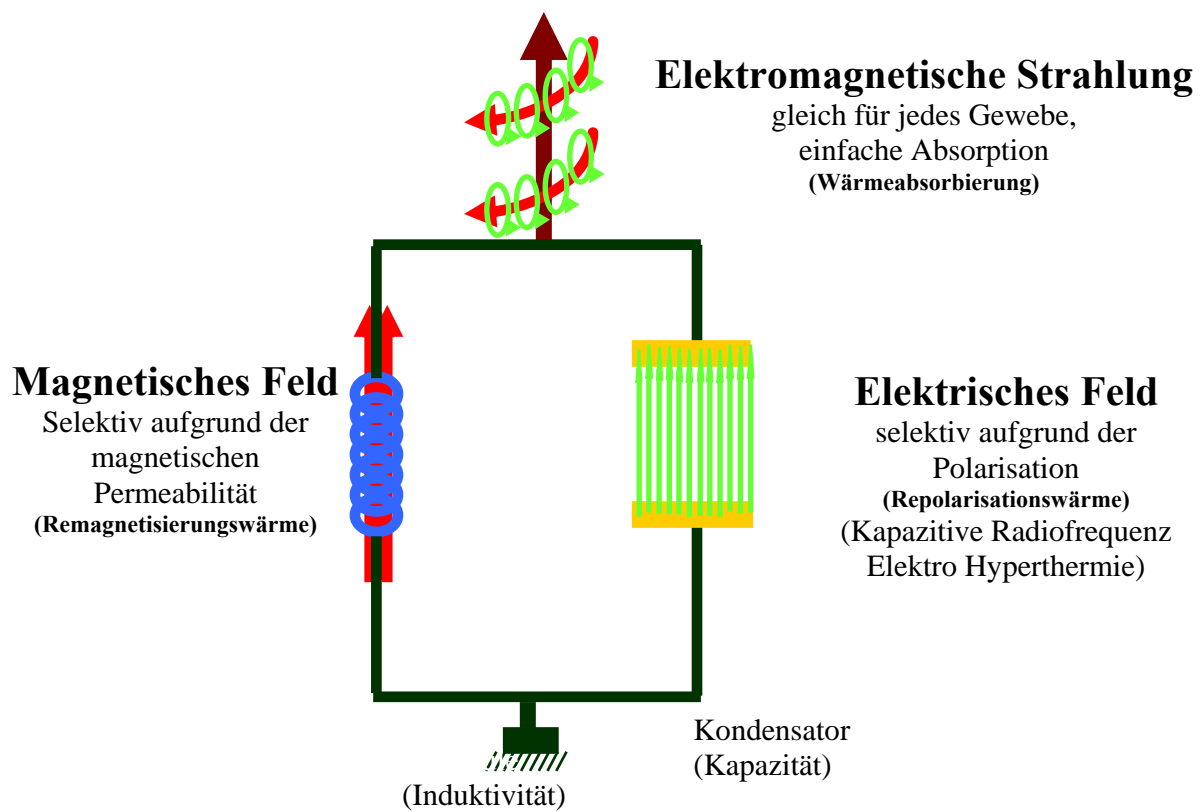
Mit der locoregionalen Elektrohyperthermie wird ein örtlich begrenztes und definiertes Gebiet behandelt. Die locoregionale Elektrohyperthermie ist besonders indiziert bei lokal begrenzten an der Oberfläche und in der Tiefe gelegenen Tumoren und deren Metastasen wie Hirntumore, Lungen-, Abdominal-, Beckentumore, Sarkome. Bei inoperablen Hirntumoren konnten ebenfalls Erfolge erzielt werden.

Die locoregionale Elektrohyperthermie ebenso wie die GKHT kann als Kombinationstherapie mit Chemo- oder Strahlentherapie in Ausnahmefällen auch als Monotherapie eingesetzt werden.

### **Technik Kapazitive Radiofrequenz Elektrohyperthermie**

Abgrenzung verschiedener technischer Verfahren der „lokalen“ Hyperthermie

Man unterscheidet 3 verschiedene Erwärmungstechniken:



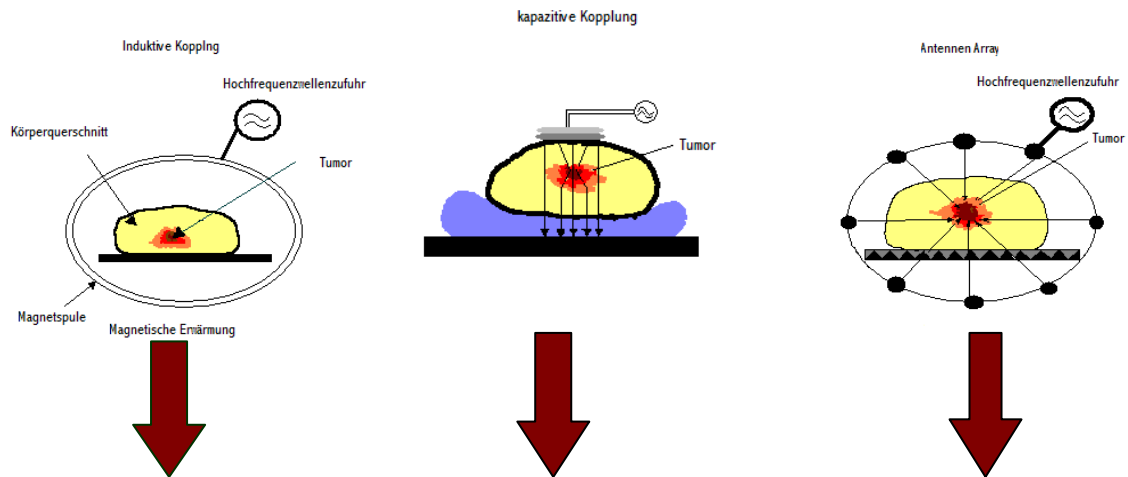
modifiziert nach A. Szasz

## Erwärmungstechniken:

- die Energieübertragung mittels eines elektrischen Feldes (kapazitive Kopplung)
- die Energieübertragung mittels eines Magnetfeldes (induktive Kopplung)
- die Energieübertragung mittels elektromagnetischer Strahlung (Strahlungskopplung oder Antennensystem)

## Abgrenzung verschiedener technischer Verfahren der lokalen Hyperthermie:

Schema nach A. Szasz



### **Fokussierung:**

Durch injizierte magnetische Materialien

Durch die dielektrische Selektivität der Gewebe

Durch Stärke, Phase und Frequenz der Antennenstrahlung

### **Frequenz**

Sehr niedrig, fest eingestellt, Konstant ca. <25 MHz

Niedrig, fest eingestellt, konstant 13,56 MHz

hohe Frequenz, variabel ca. 100MHz

### **Überträgermaterial**

Luft

Wasserbolus (Wasserkissen)

Wasserbolus (Sigma-Auge)

### **Wirkungsgrad**

0,24%

22.5 %

3,45%

### **elektrisches Feld**

niedrig

hoch

mittel

### **magnetisches Feld**

hoch

niedrig

mittel

### **Gebiet der Wärmeerzeugung**

Gesamtes Gewebe

nur extrazelluläre Matrix

Gesamtes Gewebe

Die bei der kapazitiven Kopplung angewandten niedrigen Frequenzen (zw. 8 und 16 MHz) haben den Vorteil, dass das Gerät keiner gesonderten Abschirmung bedarf.

Die Anwendung dieser Technik ist einfach und das elektrische Feld ist gut zu kontrollieren.

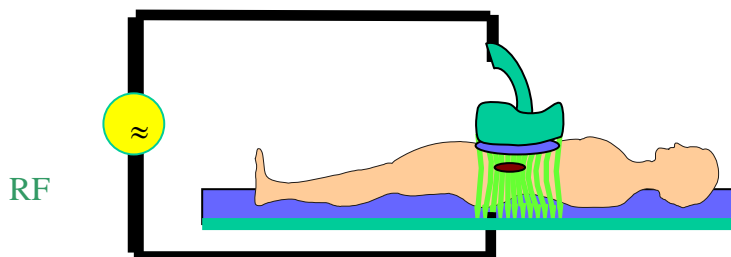
### Anders bei der Kopplung über ein Antennenarray :

Hier wird ein Ring von Antennen um den Körper angeordnet, wobei die eingestrahelten Wellen durch Einstellung von Intensität, Phase und Frequenz fokussiert werden. Für diese Fokussierungsmethode ist eine höhere Frequenz (80-160 MHz) notwendig, die außerhalb der in europäischen EMV Normen freigegebenen Frequenzbereiche liegt und daher eine strenge elektromagnetische Abschirmung erfordert.

Auch die Effizienz der bei den Antennen Array angewandten Radiofrequenzen ist nicht optimal. Das ist einer der Gründe, warum bei Anwendung dieser Methode ein massiver Energieausstoß erzeugt werden muss. Dennoch haben mehrere kontrollierte klinische Prüfungen die Wirksamkeit des Antennenarrays bewiesen.

Bei der Methode der induktiven Kopplung wird um den ganzen Körper des Patienten mittels einer Magnetspule ein Hochfrequenzfeld angelegt. Um die Absorption magnetischer Energie im Zielgewebe zu erhöhen, werden meist ferromagnetische Partikel oder Seeds in den Tumor eingebracht. Aufgrund der äußerst geringen magnetischen Permeabilität lebender Systeme wird die induktive Kopplung nur selten eingesetzt.

PRINZIP der kapazitiven Radiofrequenz Elektrohyperthermie:



Die Elektroden (Aktive Elektrode und Gegenelektrode unter Wasserbolus) wirken als Kondensator. Der Körper des Patienten wird also praktisch im Kondensator zum Isolierstoff (Dielektrikum). Zwischen den zwei Elektroden kommt ein elektrisches Feld zustande.

Da die Leitfähigkeit und die Dielektrizität im Tumorgewebe signifikant größer und der elektrischer Widerstand geringer ist als im gesunden Gewebe fokussieren sich die Wellen am Tumorgewebe.

Bei der Kapazitiven Kopplung wird eine Frequenz von 13,56 MHz angewendet. Die Frequenzaufnahme von gesunden Zellen liegt bei ca. 100 MHz. Die extrazelluläre Flüssigkeit um die Tumorzelle hat eine Absorptionsbreite zwischen 8 und 16 MHz. Somit werden nur die Tumorzellen erreicht. Die Wärme diffundiert in die Tumorzelle. Durch die Wärme findet eine Eiweißdenaturierung statt.

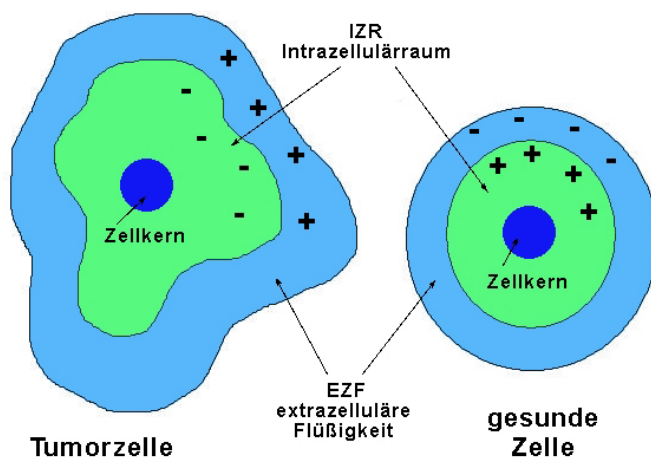
Das Prinzip der Autofokussierung erlaubt demnach auch die Therapie an beweglichen Tumoren wie Lungentumoren oder an thermosensiblen Regionen wie Tumoren im Gehirn oder Auge.

Das Verfahren ist außerdem Tumorunspezifisch und bietet somit ein breites Indikationsspektrum.

## Wirkmechanismus der nicht invasiven Elektrohyperthermie (EHT)

Die lokoregionale Elektro-Hyperthermie durch kapazitive Kopplung nutzt für den gezielten Energieeintag die unterschiedlichen Eigenschaften von gesunden Zellen und karzinogenen Zellen.

Bei Krebszellen ist im Gegensatz zu gesunden Zellen der **Intrazellulärraum (IZR)** negativer und die **extrazelluläre Flüssigkeit (EZF)** positiver geladen. Diese gegensätzliche Polung schützt die Tumorzelle sonst vor körpereigenen Abwehrzellen, die denselben Ladungszustand besitzen und somit von Tumorzellen abgestoßen werden. Aus der unterschiedlichen Polung resultieren unter anderem eine unterschiedliche Spannung, ein unterschiedliches elektromagnetisches Feld, eine differente Ionenverteilung in dem IZR und der EZF und somit auch eine andere Zusammensetzung des IZR und der EZF.



Spannung: bis -30 mV

Resonanzfrequenz: 8-16 MHz

Spannung: bis 70 mV

Resonanzfrequenz: ca. 100 MHz

### Krebszellen unterscheiden sich von gesunden Zellen in:

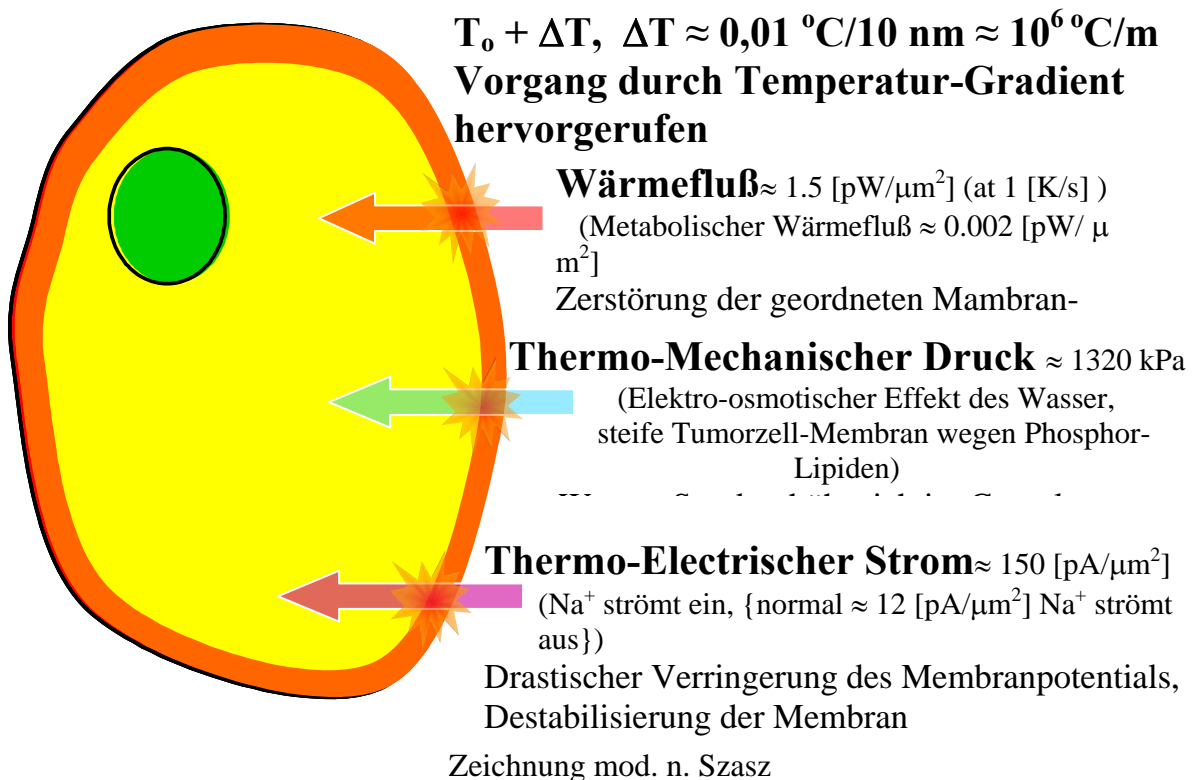
- ihrer elektrischen Ladung
- ihrer Spannung
- ihrem elektromagnetischen Feld
- Zusammensetzung der EZF
- ihrer Resonanzfrequenz
- ihrem PH-Wert
- ihrer dielektrischen Konstante
- ihrem elektrischen Widerstand

Diese unterschiedliche Zusammensetzung des EZF macht sich die Methode der lokoregionalen Elektro-Hyperthermie mittels hochfrequenter Radiowellen zu Nutze. Die extrazelluläre Flüssigkeit jeder Zelle wird durch Radiofrequenzwellen zum Schwingen angeregt. Bei gesunden Zellen gerät die EZF bei ca. 100 MHz und bei karzinogenen Zellen zwischen 8 – 16 MHz in Schwingung.

Wird nun also in den Körper eine Frequenz um ca. 10 MHz (**13,56 MHz**) zwischen den Elektroden gesendet, bewirkt diese Frequenz ausschließlich einen Effekt an der EZF der Tumorzellen. Man spricht hierbei auch von einer **Autofokussierung**.



Zellulärer Wirkmechanismus der Kapazitiven Radiofrequenz Elektrohyperthermie:



Die im Allgemeinen verwendeten Frequenzen können die Zellmembran nicht durchdringen. Das elektrische Feld gelangt also nicht in die Tumorzelle.

Nur die extrazelluläre Matrix (=extrazelluläre Flüssigkeit) um die Tumorzelle wird durch das RF mit 13.56 MHz in Schwingung versetzt und durch Schwingungsenergie in Wärme umgewandelt. Die Wärme diffundiert durch die Zellmembran nach intrazellulär, kann dort das Eiweiß denaturieren und baut im Verhältnis zur extrazellulären Raum einen Temperaturgradienten auf, welches ebenfalls zur Zerstörung der Tumorzelle führt.

Die Temperaturgradienten können durch eine konstante Energiezufuhr für längere Zeit aufrechterhalten werden. Ein extern angelegtes elektrisches Feld kann Temperaturgradienten von  $1\text{K}/\text{m}$  aufrechterhalten und damit einen permanenten Wärmefluss von  $1500\text{nW}/\text{m}^2$  erzeugen, der deutlich über dem natürlichen Wärmefluss ( $20 \text{ nW}/\text{m}^2$ ) durch die Zielmembranen liegt. Dieser Gradient und der sich daraus ergebende Wärmefluss kann Ströme von  $150 \text{ pA}/\text{m}^2$  durch die Membran bewirken, in erster Linie durch einströmen von  $\text{Na}^+$  in die Zelle; diese Ströme sind signifikant stärker als der typische vorhandene Natriumstrom von  $12 \text{ pA}/\text{m}^2$  aus der Zelle.

Die Membran ist weitaus durchlässiger für Wasser als für Ionen, daher ist Wasser bei der thermodynamischen Kopplung die größte transportierende Komponente.

Ein thermischer Fluß von  $0,0001\text{K}/\text{nm}$  kann daher einen Druck von bis zu  $1,32 \text{ MPa}$  aufbauen. Da maligne Zellen in der Regel aufgrund der höheren Phospholipidkonzentration relativ starre Membranen aufweisen, zerstört ein erhöhter Druck selektiv die malignen Zellen bevor er sich auf die gesunden Zellen auswirkt.

Durch diese schnelle, selektive und kontinuierliche Erwärmung der extrazellulären Matrix (extracelluläre Flüssigkeit) ist eine Zerstörung der Zellmembranen und die Induktion einer Immunantwort möglich, bevor die Wärmediffusion die Expression von Hitzeschockproteinen (HSPs) auslöst. Bestimmte HSPs sind unerwünscht denn sie unterstützen die Anpassungsmechanismen, in deren Folge eine Resistenz gegenüber Apoptose (Zelltod), Immunangriffen, Hyperthermie sowie gegenüber Chemo- und Strahlentherapie aufbauen.

# **INDIKATIONEN der HYPERTHERMIE**

FÜR DIE PHASENGESTEUERTE VIEL-ANTENNEN-SYSTEME

UND

RADIOFREQUENZ ELEKTROHYPERTHERMIE-GERÄTE (KAPAZITIVE-ANKOPPLUNG)

Die Hyperthermie ist nur in Ausnahmefällen als alleinige Therapie einsetzbar. Es ist in vielen Untersuchungen gezeigt worden, dass durch Temperaturerhöhung die Wirkung der konventionellen Therapieverfahren wie Bestrahlung oder bestimmter Zytostatika verstärkt wird. Für eine Reihe von Anwendungen gibt es einen Wirksamkeitsnachweis.

Der mögliche Einsatz der Hyperthermie richtet sich nach dem Ort und der Ausbreitung einer Krebserkrankung.

Die Hyperthermie hat ihr typisches Einsatzgebiet bei schwierigen Erkrankungsfällen wie z.B.:

- Lokal fortgeschrittene Tumoren, die schlecht oder gar nicht operabel sind
- Tumoren, die zwar operabel sind, aber nur bei Inkaufnahme inakzeptabler Nebenwirkungen durchführbar wären
- Tumoren, die nach vorangegangener (konventioneller) Therapie ein- oder mehrfach wiederaufgetreten sind (Rezidive)
- Tumorerkrankungen, die besondere Risikofaktoren aufweisen

Bereits in Studien nachgewiesene Wirkungen der regionalen (lokoregionalen) Hyperthermie (Auszug)

- Lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome T3/4 Nx im Falle der schlechten Resektabilität präoperativ (im Rahmen einer Radio-Chemotherapie mit 45-50 Gy)
- Kapselüberschreitende Prostatakarzinome T3-4 zusammen mit einer hochdosierten konformalen Radiotherapie (68-72 Gy)
- Zervixkarzinom Stad. IIB-IVA (1)
- Mammakarzinom-Rezidive (vorbestrahlt oder nicht-vorbestrahlt) (2)
- Rezidive oder Satellitenmetastasen des malignen Melanoms (3)
- Solitäre Lymphknotenmetastasen N2-3 von Kopf-Hals-Karzinomen < 7 cm Ausdehnung (4)
- Hochrisiko-Weichgewebesarkome im Rahmen einer präoperativen Radiotherapie (45-50 Gy), sofern nicht eine präoperative Thermo-Chemotherapie vorgesehen ist (5)
- Weitere mögliche Indikationen für die Anwendung der regionalen Hyperthermie sind das Blasenkarzinom T3/4 (bzw. Rezidive) und Analkarzinom T3/4 (bzw. Rezidive).

Bei den aufgeführten Tumorentitäten ist die Hyperthermie aufgrund der vorliegenden Datenlage ausreichend etabliert, um hier zusammen mit einer konventionellen Radiotherapie ± Chemotherapie auch außerhalb von Studien eingesetzt zu werden.

Unter palliativen Gesichtspunkten ist die Anwendung der regionalen Hyperthermie auch beim Rektumkarzinom-Rezidiv sinnvoll. Im vorbestrahlten Gebiet können nochmals Gesamtdosen kleinvolumig von z.B. 30-40 Gy appliziert werden.

Neben der Behandlung in der Onkologie bei Krebserkrankungen in Kombination mit Chemo- / Strahlentherapie, „biologischer“ Therapien sind multiple INDIKATIONEN für die **GANZKÖRPERHYPERTHERMIE** bei **NICHTONKOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN** unten als Auszug aufgeführt:

In der PROPHYLAXE:

- Senkung der Anfälligkeit gegen Infekte
- Krebs- und Krebsrezidivprophylaxe (Immunabwehr)
- Erhöhung der Kreislaufstabilität
- Konditionierung bei beruflichem Dauerstreß (Aufbautraining für Manager)
- Konditionierung vor schweren Belastungen (Operationen, vielstündige Auftritte; Veranstaltungen)
- Konditionierung nach starkem Streß zur Milderung der Folgen (Herzinfarktgefahr auch in jüngeren Jahren, Müdigkeit, Atembeschwerden, Leistungsrückgang usw.)
- Anhebung der im hohen Alter stark abgesunkenen Leistungsreserven und dadurch Steigerung der individuellen Lebenserwartung (Herabsetzung des "biologischen Alters")

**Therapieindikationen:**

- Arterielle Hypertonie
- Verspannungen der Muskulatur, insbes. tiefliegender Muskeln der Lumbalregion; Chronische Rückenschmerzen
- Arthrose
- Fibromyalgiesyndrom
- Therapieresistente Neuralgien; Migräne
- Subakute, ggf. maskierte chronische Entzündungen
- Rheumatische Erkrankungen (degenerativ und subakut entzündl.)
- Asthma bronchiale
- Neurodermitis
- Saisonal abhängige Depression / SAD
- Krebserkrankungen (adjuvante Maßnahme; Wirkungsverstärkung von Standardtherapien, Immunmodulation)
- Detoxifikation in der Umweltmedizin
- Regeneration bzw. Rehabilitation im Sport
- Chronisch allergischer Schnupfen
- Systemische Sklerodermie
- Morbus Bechterew

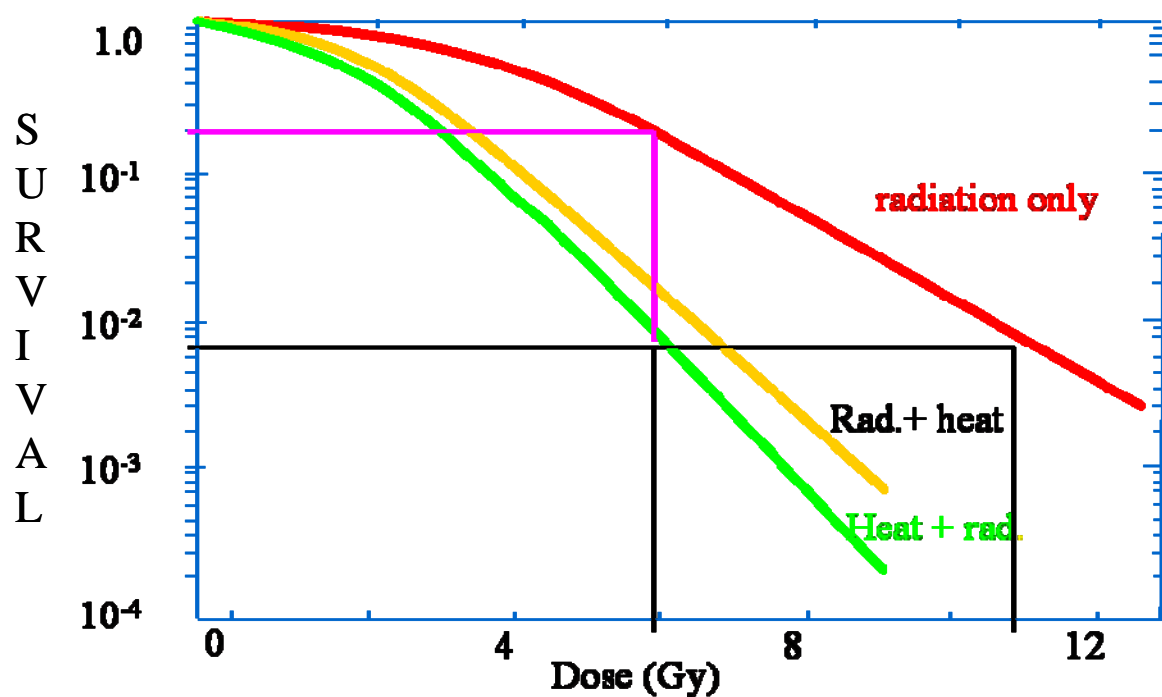
## INTERAKTION ZWISCHEN CHEMOTERAPEUTIKA UND HYPERTHERMIE

Hier die gängigsten und meist angewandten Chemotherapeutika aus der bisher veröffentlichten Literatur, zur Orientierung in der kombinierten Anwendung mit Hyperthermie. In der Literatur finden sich teilweise widersprüchliche Ergebnisse, da meist die Voraussetzungen für die Untersuchungen und auch die Untersuchungsbedingungen nicht immer vergleichbar sind.

ACTINOMYCIN D°	***				
ADRIAMYCIN°	***			Bei > 42°C	
AMPHOTERICIN		**			
AMSA°			*		AMSACRIN°
Ara-C°			*		
BISANTRENE°	***				
BLEOMYCIN*	***				BLEOMYCIN
CABIMUSTIN*	***				BCNU°
CHLORAMBUCIL				Keine Erkenntnisse	LEUKERAN°
CARBOPLATIN*	***				CARBOPLAT°
CISPLATIN*	***				PLATINEX°
CYCLOPHOSPHA	***				ENDOXAN°
DACARBAZIN		**			DETIMEDAC°
DOXORUBICIN		**		Ab > 45 °C	ADRIAMYCIN
EPIRUBICIN*		** bis ***			FARMORUBICIN
ETANIDAZOL°		**			
ETOPOSIT (V 16)*		**		24 h nach EHT	VEPESID°
GEMZITABINE		**		24 h vor EHT	GEMZAR°
IFOSPHAMID*		**			HOLOXAN°
LOMUSTIN		**			CCNU°
MELPHALAN*	***				ALKERAN°
METHOTREXAT°		**			METOTREXAT°
MISONIDAZOL °		**			
MITOMYCIN C*		**		2 – 3 x	MITOMYCIN°
MITOMYCIN D°	***				

<b>MITOXANTRONE°</b>	***				<b>ONKO-TRONE°</b>
<b>NIMUSTIN*</b>	***			<b>1,7x</b>	<b>ACNU°</b>
<b>OXALIPLATIN</b>	***				
<b>SR-4233°</b>	***				
<b>TEMOZOLAMID°</b>		**			<b>TEMODAL°</b>
<b>THIO-TEPA°</b>	***				<b>THIOTHEPA°</b>
<b>VEPESID</b>	***				
<b>VINBLASTIN</b>		**			<b>VELBE°</b>
<b>VINCRISTIN°</b>		**			<b>VINCRISTIN°</b>
<b>VINDESIN°</b>		**			
<b>VINORELBIN</b>		**			
<b>IRINOTECAN</b>					
<b>TOPOTHECAN</b>				Keine Erkenntnisse	<b>CAMPTO°</b>
<b>TRASTUZUMAB</b>				Keine Erkenntnisse	<b>HYCAMTIN°</b>
<b>CAPECITABIN°</b>		**		Keine Erkenntnisse	
<b>5FLUOROURACIL°</b>					<b>XELODA°</b>
<b>5-thio-D-GLUCOSE°</b>	***				
<b>TAMOXIFEN</b>		**		Keine Erkenntnisse	
<b>ETHANOL°</b>	***				
<b>INTERFERONE / INTERLEUKINE</b>				Keine Erkenntnisse	

## Rationale für Hyperthermie und Strahlentherapie



Treatet 60 min. by 43°C, Modified from Li and Kal, 1977 /Thermoradiotherapy M.H. Seegenschmied P. Fessenden Vol. 1 1995

Dr. med. Hüseyin SAHINBAS  
BOCHUM, Germany  
[info@hypal.eu](mailto:info@hypal.eu)  
Stand 09.2008