

1. **Allgemeine Informationen und Definitionen**
2. **Rationale der Hyperthermie**
  - 2.1. In Kombination mit Strahlentherapie
  - 2.2. Hyperthermie als Wirkungsverstärkung mit Chemotherapien
  - 2.3. Hyperthermie als Wirkverstärkung von immunologischen Therapieansätze
3. **Formen und Wirkung der Hyperthermie; allgemeiner Konsensus**

## **Hyperthermie als ergänzende Therapie zu Chemotherapie und / oder Strahlentherapie bei Tumorerkrankungen**

### **1. Allgemeine Informationen und Definitionen**

Die Therapie bei onkologischen Erkrankungen ist komplex und erfordert ein koordiniertes Zusammenspiel aller Disziplinen sowohl aus der klassischen als auch aus der Erfahrungsmedizin. Nach meinen Erfahrungen existieren „alternative“ Therapien nicht wirklich, vielmehr kommt Erfolg nur aus der richtigen Kombination von Therapieoptionen aus vielen Bereichen, individualisiert angewendet. Nachfolgend soll auf eine komplementär-onkologische Therapieoption, die Hyperthermie, auf deren Wirkungsprinzipien und die Kausalität für den Einsatz in der onkologischen Teiltherapie eingegangen werden.

Es ist der menschliche Organismus, den wir als Lehrmeister für unsere Behandlungen genommen haben. Durch die Erhöhung der **Körpertemperatur aktiviert** der Körper starke **Selbstheilkräfte** und beschleunigt so nachhaltig die Genesung.

Hyperthermie ist die gezielte Erhöhung der Körperkerntemperatur. Sie gilt als eines der **effektivsten Therapieverfahren** der physikalischen Medizin. Aus nicht wirklich geklärten Gründen verliert unser Körper im Laufe des Lebens häufig diese Fähigkeit zu fiebern.

Zentraler Wirkmechanismus der Hyperthermie: Die Regulation des alles verbindenden Grundsystems bis tief in den Körperkern und die **natürliche Modulation des Immunsystems**. Hyperthermie aktiviert natürliche Eigenheilkräfte des Körpers.

**Fieber** ist also keine Krankheit für sich, sondern eine **natürliche** und vitale **Abwehrreaktion** gegen krankmachende Bakterien und Viren. Im Fieberzustand werden Krankheitserreger eliminiert, Stoffwechselfvorgänge beschleunigt und die **Entgiftung des Körpers** läuft auf Hochtouren.

## 2. Rationale der Hyperthermie

### Stellenwert der Hyperthermie in der modernen Krebstherapie

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Phase-II- und -III-Studien veröffentlicht, die einen Nutzen der Hyperthermie bei verschiedenen Krebserkrankungen zeigen. Hyperthermie hat viele, komplexe Einflüsse auf Körperzellen und Gewebe. Dies hängt nicht nur von der jeweils verwendeten Hyperthermie-Technik ab, sondern auch von der Temperatur, der Anwendungsdauer, der Aufwärmungszeit, der Form, Art und Größe des Gewebes, der Durchblutung und davon, wie gleichmäßig sich die Temperatur verteilt.

Die Hitze kann zum direkten Absterben eines Teils der Tumorzellen führen (was noch keine Heilung bedeutet). Die Hyperthermie hat darüber hinaus noch weitere Funktionen, welche die Tumorzellen schwächen und angreifbarer für andere Therapien und Immunreaktionen machen.

Ebenso wie Chemo- und Strahlentherapie führt die Hyperthermie zur Freisetzung von Stresshormonen im Tumor. Hierdurch wird die Oberfläche des Tumors für das Immunsystem besser erkenn- und angreifbar.

Allgemeine **Literaturrecherchen** in **PUB-MED**: „hyperthermia and cancer“:

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, there is a search bar with the text 'hyperthermia and cancer' and a 'Search' button. Below the search bar, the results are displayed. The main heading is 'HYPERTHERMIA+ CANCER: >92 tsd. Treffer!!'. Below this, there is a list of search results. The first result is titled 'A genomics approach to identify susceptibilities of breast cancer cells to "fever-range" hyperthermia'. The authors listed are Clarissa Amaya, Vittal Kurisetty, Jessica Stiles, Alice M Nyakeriga, Arunkumar Arumugam, Rajkumar Lakshmanaswamy, Cristian E Botez, Dianne C Mitchell, and Brad A Bryan. The publication information is 'BMC Cancer. 2014; 14: 81. Published online 2014 Feb 11. doi: 10.1186/1471-2407-14-81'. The PMID is 24331319.

Es ist also sehr mühsam und unübersichtlich, eine detaillierte Aussage zur „Hyperthermie“ bei Krebserkrankungen zu treffen. Je nach Recherchenart und -ort sind unterschiedliche Ergebnisse angegeben.

**Aus diesem Grund werden im Folgenden die Daten zur Hyperthermie zu den einzelnen Tumorentitäten in Form von Review-Arbeiten kurz zusammengefasst.**

## 2.1 Hyperthermie in Ergänzung zur Strahlentherapie

Hyperthermie verstärkt die zellzerstörende Wirkung der **Bestrahlung**, indem sie das Sauerstoffangebot in Tumor erhöht wodurch die Strahlung dann direkt als Radikale die Zelle zerstört oder die Hyperthermie unterbindet das Reparatursystem der Zellen nach der Strahlentherapie. Die Hyperthermie steigert die **Wirksamkeit der Strahlen um das 1,2- bis 5-fache**. Die Hyperthermie kann ebenso die Wirksamkeit bestimmter Chemotherapeutika erhöhen und zum Teil sogar verfünffachen, **ohne dass die Nebenwirkungen im gleichen Maße mit steigen**.

### Literaturauszug: HT zu Radiotherapie

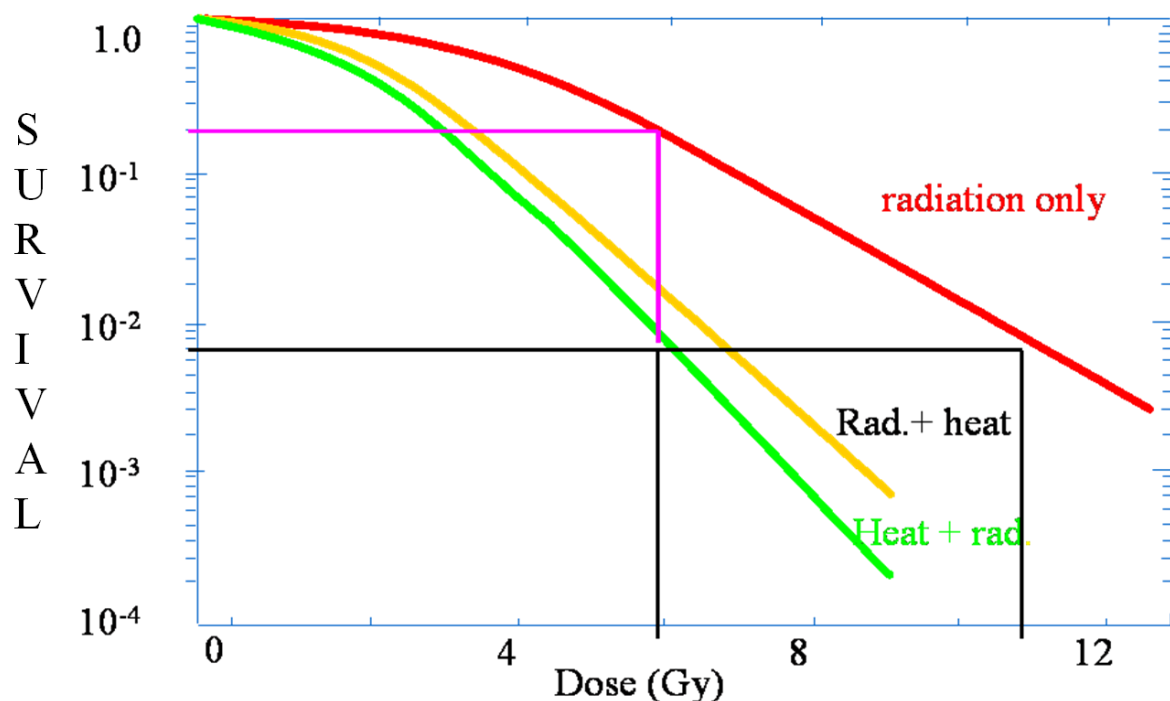
Review: Published: 9 January 2019;

Pernille B., M. R. Horsman 1,\* et al;

„Hyperthermia: The Optimal Treatment to Overcome Radiation Resistant“

1 Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital, DK-8000 Aarhus C, Denmark;

2 Department of Radiation Oncology, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam,



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

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

**Hyperthermie und Strahlentherapie:** Steigerung der Effektivität der Strahlentherapie in Kombination mit hohen Temperaturen lokal am Tumor von 39-42°C

## 2.2 Hyperthermie in Ergänzung zur Chemotherapie:

Die wichtigsten Mechanismen, die zu einem interaktiven Effekt mit Zytostatika führen, sind unter anderem eine erhöhte intratumorale Arzneimittelkonzentration, die auf eine gesteigerte Durchblutung und erhöhte Permeabilität der Membran mit einer gesteigerten intrazellulären Aufnahme zurückzuführen ist, sowie ein gesteigerter intrazellulärer Arzneimittelmetabolismus und eine beschleunigte Reaktionsrate.

Synergieeffekte können aber auch durch Veränderungen im Gewebe und den veränderten Metabolismus von Zytostatika infolge von Wärme entstehen (z.B. 5-FU).

Über die verschiedenen Methoden der **Hyperthermie in Kombination mit Strahlen oder Chemotherapie** liegen **umfangreiche klinische Untersuchungen** vor. Im Allgemeinen ermöglicht die Kombination eindeutig eine klinisch signifikante Verbesserung der therapeutischen Effizienz.

**Literaturauszug: HT mit Radio u/o. Chemotherapie** (*gute Übersichtsarbeit*)  
**Review**, Cancer Treatment Reviews: N.R. Datta, S. G. Ordóñez, U.S. GaipI et al;  
**Published 2015**; „Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future“

**Grundlagenergebnisse (1980/81 Charité, Berlin) der Kombination von Chemotherapeutikern mit Hyperthermie:**

Effect	Potentiated by heat	Unaffected by heat
Linear increase	Etoposid (→24 h HT)	
Linear increase	Cisplatin *	Hydroxyurea
	Carboplatin *	Methotrexate
Linear increase	Mitomycin C *	Vinblastin
> linear increase	BCNU * /ACNU	Cytarabin
Linear increase	Cyclophosphamide	Floxuridin
	Bleomycin *	Acitnomycin
> linear increase	Melphalan *	Etoposid
Exponential	Adriamycin	PALA
	Epirubicin *	Taxane
	Dacarbazin	
Linear increase	Ifosfamid *	
	Lomustin Nimustin	
	Temozolomide	
> linear increase	Mitoxantron / Vepesid	
Linear increase	5- FU Bendamust	
> linear increase	Doxorubicin / Gemcitabine (<== 24 h HT)	

\* Verified in clinical studies

**Joan M.C. Bull**, Glenna L. Scott, Frederick R. Strebels, Dwight H. Oliver, Bharat Raval, and Steven M. Koch; The **University of Texas Houston** Medical School, Houston, TX 77005, Thermal therapy Research Unit: „The Timing & Scheduling of Chemotherapy Drugs with Whole-Body Hyperthermia (WB-TT)“. Auszug: u.a.:

### Schedule-dependency of synergy

	Before WBTT	With WBTT	After WBTT
adriamycin			1 – 2 h
doxil			1 – 2 h
5-FU	24 h		
gemcitabine	48 h	?	
cisplatin	24 – 2 h		24h
carboplatin		?	
oxaliplatin	24 – 12 h		

### 2.3. Hyperthermie als Wirkverstärkung von immunologischen Therapieansätzen

Die neu in der Onkologie aufgekommenen Immuntherapien setzen an den Antigen-präsentierenden Zellen, dendritische Zellen und natürlich T-Zellen an. APC-Zellen enthalten Tumorpeptide und wandern zum nächsten Lymphknoten, um dort T-Zellen spezifisch prägen. Die verschiedenen hemmenden Faktoren werden dabei medikamentös mit Antikörpern unterdrückt. Was bleibt ist die Erforderlichkeit des sog. lymphatic trafficking, also der Migration vom Tumorgebiet zu den Lymphknoten und zurück sowie die systemische Ausbreitung. Die Regionale Hyperthermie unterstützt diesen Prozess in mehrfacher Hinsicht [20-23]:

- Aufgrund der Wärme dehnt sich das Zielgewebe subtil aus. Ein wertvoller Effekt ist, dass der interstitielle Druck in der Matrix geringer wird. Lymphatische Zellen können sich leichter bewegen.
- Blutgefäße auch in ihren Verästelungen weiten sich ebenso; es kann mehr angeschwemmt werden.
- Und, durch die subtile Ausweitung der Gefäßwände im hyperthermen Zielgebiet ist auch die Permeabilität, also die Durchlässigkeit der Gefäße erleichtert. Schliesslich ist das eigentliche Zielgebiet meist zum grossen Teil ausserhalb des Blutgefäßsystems.

Aber auch eine Ganzkörperhyperthermie scheint Vorteile zu bieten. So wird angenommen, dass eine erhöhte Membran Fluidität ebenfalls einen förderlichen Einfluss auf das adaptive Immunsystem hat und die Generierung von T-Zellen fördert [24,25].

Aber auch der erste wichtige Schritt, dass Antigen-präsentierende Zellen eine Tumorzelle überhaupt als suspekt erkennen, verdient Beachtung und kann unterstützt werden. Alle Möglichkeiten, Tumorzellen für das Immunsystem erkennbarer zu machen, sind wertvolle Beiträge zum Therapieerfolg. Und hier kann eben auch die Hyperthermie ansetzen!

Tumorzellen sind schnell gewachsen und oft weniger robust adversen Umweltbedingungen gegenüber als normale Zellen. Sie haben oft eine einfachere und viel weniger effiziente Energieverwertung (Warburg-Effekt) und sind eben auch stressanfälliger. Eine Form von Stress ist Hitze. Schon ein Temperaturanstieg von ein bis zwei Grad Celsius löst die Bildung von Stressproteinen aus, die sogenannten Hitzeschock-Proteine (HSP). Während dieser Prozess grundsätzlich in allen Zellen stattfindet, scheint die Expression an der Zellmembran selektiv bei Tumorzellen höher zu sein [14,23,26-27]. Diese an der Zellmembran exponierten HSPs – untersucht wurde der Effekt in den genannten Arbeiten anhand HSP70 und HSP90 Proteinen- sind nun ein erkennbares Signal sowohl für das adaptive als auch ein EAT-ME Signal für Natürliche Killerzellen des primären Immunsystems. Neben der erhöhten Expression an der Zellmembran geht auch ein vermehrter Anteil von HSPs in der Matrix einher, was wiederum ein immunologisches Signal für vermehrte Tätigkeit von Antigen-präsentierenden Zellen und dendritischen Zellen im entsprechenden Zielgebiet darstellt [28]. Neben den HSP scheinen auch andere durch Stress induzierte Proteine den gleichen Effekt zu erzielen (Calreticulin [29] oder HMGB-1 [30]).

Hitze bzw. ein durch Hyperthermie hervorgerufener Temperaturgradient wirkt also selektiv spezifischer auf Tumorzellen und macht diese gegenüber normalen Zellen leichter erkennbar. Damit wird die erforderliche Ausgangsvoraussetzung einer selektiven Erkennung malignen Zellmaterials deutlich verstärkt.

Noch bessere Synergie mit einer selektiven Radiotherapie

Wenn nun in diesem Kontext noch zusätzlich eine selektive Strahlendosis ins Zielgebiet gegeben würde, scheint sich noch ein zusätzlicher Effekt zu ergeben. Die Strahlentherapie erzeugt einen anteilig höheren nekrotischen Zelltod und nicht allein apoptotischen. Nekrotisch absterbende Zellen stellen wiederum einen erheblich stärkeren Auslöser dar für das adaptive Immunantwort verglichen zu apoptotischem Zellmaterial [29].

Und geradezu ideal für einen noch weiters zusätzlich erhöhten relativen Anteil an nekrotischen Zellen wirkt hier die Kombination mit Hyperthermie [30].

Dass Hyperthermie HSP70 erzeugen kann ist vermutlich nicht überraschend; die Beobachtung jedoch, dass eine mit Hyperthermie kombinierte Strahlentherapie neben dem nekrotischen Zellmaterial auch einen höheren Anteil dieser HSP70 generieren kann, die an die Zellmembran migrieren und dort ein spezifischer Marker darstellen (!), weist auf eine weitere noch zusätzlich interessante synergistische Wirkung dieser beiden Verfahren hin [28,32].

Geeignet für diese eben erwähnte Strategie wäre ein abweichendes Protokoll zur üblichen Anwendung der Strahlentherapie. In einer täglichen Fraktionierung nämlich würden ja auch die APC-Zellen, die dendritischen Zellen und später die einwandernden T-Zellen von der Strahlenschädigung mit betroffen sein. Ideal wäre daher in diesem Kontext eine höherdosierte Einzelbestrahlung, die ggfs. nach 8-10

Tagen einmal wiederholt werden könnte. Ein solches Protokoll mit hypofraktioniertem Intervall (Radiatio 1x/Woche) und unmittelbar nachgelagerter wassergefilterter und temperaturkontrollierter Oberflächen Hyperthermie steckt auch im Konzept der beeindruckend erfolgreichen Behandlung von oberflächlich gelegenen ulzerierenden Brustwandrezidiven [33].

### **Grundsätzlicher immunologischer Stimulus**

Bei allen Vorteilen von spezifisch zielgerichteten Therapien, gilt gleichermassen, dass alle Hilfe für unser gesamtes Immunsystem (adaptiv und! primär) für einen Patienten nur von Vorteil sein kann. Als natürliche Maßnahme neben Ernährung, moderatem Sport und Phasen relaxter Ruhe ist eben auch ein Temperaturstimulus hilfreich und -wenn richtig angewendet- ohne adverse Nebenwirkungen.

So konnte nachweisen werden, dass erstens die durch die Hyperthermie generierten Hitzeshock-Proteine, zu dem Teil, zu dem sie an die Zellmembran migrieren, wertvolle Stimuli sind für Natürliche Killerzellen und zweitens Tumorzellen hierbei selektiv ausgeprägter reagieren gegenüber normalen Zellen [14-19]. Unser Immunsystem arbeitet effektiver in einem erhöhten Temperaturbereich. Und nicht ohne Grund hat die Evolution Fieber hervorgebracht als Hilfe und Unterstützung für unser eigenes natürliches Immunsystem.

Die Erfahrung über viele Jahre hat gezeigt, dass sowohl die regionale Elektro-Hyperthermie vermutlich ebenso wie die Ganzkörper-Hyperthermie auch in Situationen einer chronischen Entzündung zur Unterstützung ihrer möglichen Auflösung wirksam ist. Kausal hierfür könnte eine bessere Versorgungslage durch erhöhte Perfusion mit damit verbundenen erhöhten O<sub>2</sub>-Angebot und geringerem interstitiellen Druck sein, die mikrobiotische Umgebung (Übersäuerung u.a.) mag sich verbessern und wenn es gelingt, eine lokale Entzündung aufzulösen und somit dort die fortgesetzte Sezernierung von IL-10 zu inhibieren, dann wäre genau dies förderlich für das adaptive Immunsystem.

### **Literatur zu immunologischen Therapieansätzen**

- [3] Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care. *Semin Oncol* 2014;41:714–29.
- [14] Multhoff G. Activation of natural killer cells by heat shock protein 70. *Hyperthermia Classical Review. Int. J. Hyperthermia*, May 2009; 25(3): 169–175
- [15] Multhoff G, Mizzen L, Winchester CC, Milner CM, Wenk S, Eissner G, et al. Heat shock protein 70 (Hsp70) stimulates proliferation and cytolytic activity of natural killer cells. *Exp. Hematol* 1999;27:1627–36.
- [16] Shevtsov M, Multhoff G. Heat Shock Protein-Peptide and HSP-Based Immunotherapies for the Treatment of Cancer. *Front Immunol.* 2016;7:171. Published 2016 Apr 29. doi:10.3389/fimmu.2016.00171
- [18] Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335–49.
- [19] Kappel M, Stadeager C, Tvede N, Galbo H, Pedersen BK. Effects of in vivo hyperthermia on natural killer cell activity, in vitro proliferative responses and blood mononuclear cell subpopulations. *Clin Exp Immunol.*1991;84:175–180.
- [20] Repasky EA, Evans SS, Dewhirst MW. Temperature matters! And why it should matter to tumor immunologists. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(4):210–216. doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0118

- [21] van den Tempel N, Horsman MR, Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms, *International Journal of Hyperthermia*, 2016, 32:4, 446-454, DOI: 10.3109/02656736.2016.1157216
- [22] Chen Q, Fisher DT, Clancy KA, Gauguet JM, Wang WC, Unger E, Rose-John S, von Andrian UH, Baumann H, Evans SS. Fever-range thermal stress promotes lymphocyte trafficking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. *Nat Immunol*. 2006 Dec;7(12):1299-308. PMID: 17086187
- [23] Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 Jun;10(6):550-8.
- [24] Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, Repasky EA. Effector CD8 $\beta$  T cell IFN-gamma production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2012;28:9–18.
- [25] Kobayashi Y, Ito Y, Ostapenko V V, Sakai M, Matsushita N, Imai K, et al. Fever-range whole-body heat treatment stimulates antigenspecific T-cell responses in humans. *Immunol Lett* 2014;162:256–61.
- [26] Noessner E, Gastpar R, Milani V, Brandl A, Hutzler PJ, Kuppner MC, et al. Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic cells. *J Immunol* 2002;169:5424–32.
- [27] Schildkopf P, Ott OJ, Frey B, Wadepohl M, Sauer R, Fietkau R, et al. Biological rationales and clinical applications of temperature controlled hyperthermia – Implications for multimodal cancer treatments. *Curr Med Chem* 2010; 17: 3045–3057
- [28] Schildkopf P, Frey B, Ott OJ, Rubner Y, Multhoff G, Sauer R, Fietkau R, Gaipl US. Radiation combined with hyperthermia induces HSP70-dependent maturation of dendritic cells and release of pro-inflammatory cytokines by dendritic cells and macrophages. *Radiother Oncol*. 2011 Oct;101(1):109-15. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.056. Epub 2011 Jun 23.
- [29] Obeid M1, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, et al; Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*. 2007 Jan;13(1):54-61. Epub 2006 Dec24.
- [30] Apetoh L, Tesniere A, Ghiringhelli F, Kroemer G, Zitvogel L.; “Molecular interactions between dying tumor cells and the innate immune system determine the efficacy of conventional anticancer therapies.” *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4026-30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0427.
- [31] Patel KR, Lawson DH, Kudchadkar RR, et al. Two heads better than one? Ipilimumab immunotherapy and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Neuro Oncol*. 2015;17(10):1312–1321. doi:10.1093/neuonc/nov093
- [32] Schildkopf P1, Frey B, Mantel F, Ott OJ, Weiss EM, Sieber R, Janko C, Sauer R, Fietkau R, Gaipl S.; „Application of hyperthermia in addition to ionizing irradiation fosters necrotic cell death and HMGB1 release of colorectal tumor cells.” *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Jan 1;391(1):1014-20. doi:10.1016/j.bbrc.2009.12.008. Epub 2009 Dec 5.



### **3. Formen und Wirkung der Hyperthermie; allgemeiner Konsensus**

Die allgemeinen Recherchen sind nicht sehr zielführend, da die HYPERTHERMIE nur ein Oberbegriff für eine Therapieform ist, welches die unterschiedlichen Formen mit unterschiedlichen technischen Lösungen beinhaltet. Daher ist ein differenzierteres Betrachten notwendig, ganz analog wie der Begriff CHEMOTHERAPIE nur ein Überbegriff für inhaltlich sehr unterschiedliche Ansatzpunkte ist.

2004 wurde durch ein „internationaler consensus meeting in Japan“ die Formen der Hyperthermie dekliniert und zusammengefasst.: The Kadota Fund International Forum 2004--clinical group consensus. van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. Int J Hyperthermia. 2008 Mar; 24(2):111-22.

Hier wurde 2004 ein gemeinsamer Konsensus gefunden worden. Entsprechend sind die Studien, die wissenschaftlichen Arbeiten sowie die Kongresse in unterschiedlichen Kategorien eingeteilt und die Leitlinien definiert worden.

#### **Formen der Hyperthermie:**

##### **A. Aktiver Hyperthermie:**

Aktive Hyperthermie oder auch Fiebertherapie genannt spricht man wenn der Körper eines Patienten mit bestimmten Erregern infiziert wird und als natürliche Reaktion darauf Fieber einsetzt.

Im Jahr 1927 gab es sogar einen Nobelpreis für diese Idee als nämlich vor Bekanntwerden des Penicillins Julius Wagner-Jauregg in Wien eine Methode zur Behandlung des Syphilis fand. Er infizierte seine Patienten mit dem Malaria-Erreger, das darauf einsetzende hohe Fieber bekämpfte erfolgreich die Syphilis und Malaria konnte man damals mit Chinin zur Fiebersenkung wieder in Griff bekommen.

William Coley, ein amerikanischer Chirurg und Onkologe, hatte zum Ausgang des 19. Jahrhunderts interessante Erfolge damit Tumorpatienten Bakterien zu injizieren um ebenfalls hohe Fieberschübe zu erwirken. Während heute diese Möglichkeit sehr restriktiert wurde, hat sie doch mit Infusionen von Mistelextrakten einen nicht unbedeutenden Stellenwert in der ganzheitlichen und speziell anthroposophischen Onkologie.

##### **B. Ganzkörper-Hyperthermie (passive Form mit Zuhilfenahme von Geräten, GKHT):**

Bei der Ganzkörper-Hyperthermie wird der gesamte Körper auf Temperaturen von 39–40 °C (moderate Form) oder 41,5–42,5 °C (extreme Form) erhitzt.

Die moderate Langzeit-Ganzkörper-Hyperthermie lässt in Kombination mit Chemotherapien und Immuntherapien einen größeren therapeutischen Index erwarten als bei der extremen Form und ist weniger aufwändig und kritisch.

Die Therapieprotokolle für die GKH-Therapie richten sich nach den Studienprotokollen aus USA für fortgeschrittene Tumorerkrankungen; die verlängerte, fieberähnliche moderate Ganzkörperhyperthermie (fever-range long-duration whole-body hyperthermia Bull .J. , et al; University of Texas Medical School, Houston, USA) + A. J. Peer \_ E. A. Repasky Department of Immunology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY

14263, USA) unter Kontrolle der Vitalparameter bis zu 6 Std. Dauer mit maximal 40 °Celsius, parallel mit unterschiedlichen Chemotherapeutikern.

### Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT):

	Milde GKHT		Moderate GKHT		Extreme GKHT
Zieltemperatur Körperkern, T(rektal)	< 38,5 °C <sup>x)</sup>		38,5 °C - 40,5 °C <sup>x)</sup>		> 40,5 °C <sup>x)</sup>
Anwendungsdauer im angegebenen Temperaturbereich	≤ 30 min	> 30 min	≤ 180 min	> 180 min	i.d.R. ≥ 60 min
Patientenbelastung	Schwitzen, kein thermoregulatorischer Streß	Schwitzen, kein thermoregulatorischer Streß	thermoregulatorischer Streß, unsediert / leicht sediert	thermoregulatorischer Streß, leicht / stark sediert	thermoregulatorischer Streß, tiefe intravenöse Anästhesie oder Vollnarkose
Patientenüberwachung	ohne Betreuung,	pflegerische Betreuung  T(axillär) oder T(rektal) oder T(sublingual) oder T(tympanal)	pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht <sup>xx)</sup>  kontinuierlich T(rektal) <sup>+) ± T(axill / tymp) + HF/SpO2 ± EKG sporadisch ± NIBP ( „±“ bedeutet wahlweise)</sup>	pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht  kontinuierlich T(rektal) <sup>+) + T(axill) + HF/SpO2 + EKG/RESP sporadisch + NIBP</sup>	ärztlich geleitete Behandlung  Intensiv-Überwachung
Indikationsbereich (Auswahl)	Entspannung, Wellness	Rehabilitation, Physiotherapie, Rheumatologie, Orthopädie	Rheumatol., Dermatol., Onkologie, Psychiatrie, Immunologie, Umweltmedizin	Onkologie chronische Infektion	Onkologie, chronische Infektion
Pflichten des Geräteherstellers	CE-Kennzeichnung als Medizinprodukt unter Mitwirkung einer „Benannten Stelle“ und behördlicher Überwachung				

<sup>x)</sup> Die Temperaturgrenzen zwischen den Stufen der GKHT haben nur orientierenden Charakter, da sie individuellen Schwankungen unterliegen

<sup>xx)</sup> In Deutschland auch unter Aufsicht von Heilpraktikern

<sup>+) Falls rektale Temperaturmessung nicht möglich ist, kann die Körperkerntemperatur auch vesikal oder vaginal gemessen werden</sup>

Abb.: Drei Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT) 10/2018 (DGHT-Leitlinien)

### C. Lokale Hyperthermieformen:

Die lokale Hyperthermie kann erreicht werden durch

- externe, lokale (oberfläche), regionale (in der Tiefe)
- intraluminale oder
- interstitielle Methoden

Die **externe** Anwendung von Wärme wird für die Oberflächenhyperthermie und lokoregionale Tiefenhyperthermie benutzt.

Für die **interstitielle** Hyperthermie wird die Energie meist durch Laser oder Hochfrequenzströme übertragen.

**Regionale Hyperthermie:** Z.B. mit kapazitiv gekoppelten Elektroden oder radiativen Hochfrequenzmethoden können Teilkörper-Hyperthermien erzielt werden.

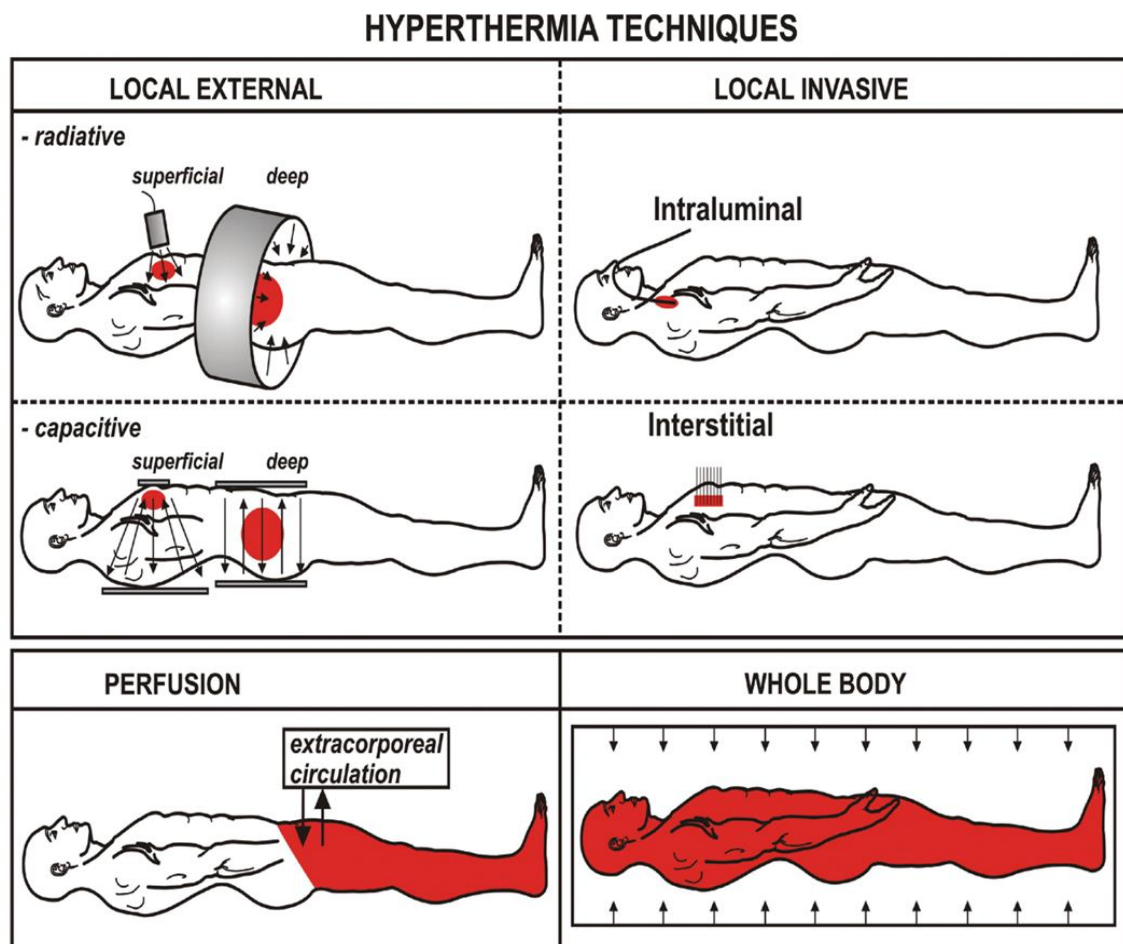
Je nach Lage, Größe und Entität der Tumoren kommen verschiedene technische Methoden der Wärmetherapien zur Anwendung.

### Graphische Darstellung: Formen der Hyperthermie:

The Kadota Fund International Forum 2004--clinical group consensus.

[van der Zee J](#), [Vujaskovic Z](#), [Kondo M](#), [Sugahara T.](#); *Int J Hyperthermia*. 2008

Mar;24(2):111-22. „Methods for clinical application of hyperthermia.”



Abbild der HT laut Konsensus-Konferenz 2004

Kombinationsmöglichkeiten der Hyperthermieformen:

## FORMEN der HYPERTERMIE:

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

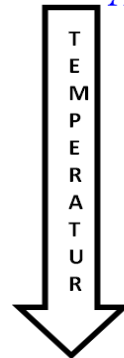
**II. Passive Hyperthermie (Gerätebedingt)**

**A. Ganzkörper Hyperthermie (GKH)**

Milde (-38,5 °C)

Moderate (38,5-40,5 °C)

Extreme (>40,5°C-42,8 °C)



**B. „Lokale“ Hyperthermie**

**Invasiv:**

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

**Nicht Invasiv:**

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

Auch die verschiedenen **Formen der Hyperthermie** können je nach Indikation miteinander **Kombiniert** werden. Zum Beispiel ist die Kombination der aktiven HT, könnte mit der passiven gerätegesteuerten GKHT als Kombinationstherapie durchgeführt werden. Es kann noch weiter mit der **lokalen Hyperthermie** an einer bestimmten Körperregion ergänzt und Wirkung optimiert werden („am Ort der Not“).

Die **HIPEC** Methode (die hypertherme Durchspülung mit Zytostatika nach grossen umfangreichen Peritoneal-OPs) zählt hier **NICHT** zu den aufgelisteten **Hyperthermieformen** und wird meist im Rahmen einer maximal chirurgischen Therapie durchgeführt.

Bochum, Juni 2021

H. Sahinbas

Im Namen der DGHT e.V.

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie (DGHT e.V.)