

## Lokale Hyperthermie



### ***Kühle Wärme,***

so könnte man vielleicht das Prinzip ausdrücken, mit dem in der Oncothermie Krebszellen erfolgreich behandelt werden.

Während die gesunden Zellen die Temperatureinwirkung gut überstehen, kann das Krebsgewebe die Überwärmung nicht abführen und wird zerstört.

Wie in der nebenstehenden Reihe in Form von Temperaturbildern nach einer Behandlungszeit von 60 Minuten dargestellt, überwärmt sich nur das Tumorgewebe. Die Umgebung bleibt kühl und unbeschadet.

Hervorgegangen aus den Grundgedanken der Hyperthermie, steht heute mit der technologisch hoch entwickelten Oncothermie für die meisten Krebserkrankungen in fast allen Stadien eine schonende und wirksame Therapie zur Verfügung.

***Eine °Chance***

***Für das Leben!***

### **Loco-regionale Elektro-Hyperthermie**

Die loco-regionale OncoThermie EHY-2000 ist ein optimales Therapiegerät für die nicht invasive Tiefenhyperthermie lokaler und regionalbegrenzter Tumorarten. Sie kombiniert die klassischen Erkenntnisse der Überwärmungsbehandlung mit neuesten Forschungsergebnissen über die Effekte elektrischer Felder auf Tumorgewebe. Ein elektronisches Steuerungssystem garantiert eine individuelle Einstellung der OncoThermie auf Patient und Tumor.

Anwendungsspektrum:

- Hirntumore wie Astrozytom oder Glioblastom
- Gynäkologische Tumore, wie Zervix- und Ovarialkarzinom
- Lungen- und Lebertumore bzw. Metastasen
- Pankreaskarzinome, Magen-, Darm- und Blasenkrebs

Die vom Tumor betroffene Region wird zwischen zwei in jede Richtung beweglich Applikatoren fixiert. Computergesteuert werden modulierte Kurzwellen im Tumor bzw. Tumorbett gebündelt, dadurch erfolgt eine Erwärmung des Tumorgewebes auf 42 °C bis maximal 48°C. Diese Temperatur wird für etwa 60 bis 90 Minuten im Tumorgewebe aufrecht erhalten. Die unzureichende Wärmeregulierung im Tumorgewebe führt dort zu einem Hitzestau. Angrenzendes gesundes Gewebe wird bei der Erwärmung bis auf 48°C auch beeinflusst, kann aber die Hitze durch eine Steigerung der Durchblutung leicht abführen. Diese Eigenschaft besitzt das Tumorgewebe aufgrund seiner primitiveren Blutversorgung nicht.

## **Praktische Durchführung der loco-regionalen Hyperthermie**

Die Hyperthermie ist ein in stetiger Entwicklung begriffenes Therapieverfahren zur Behandlung von Tumorerkrankungen. Das Wort „Hyperthermie“ bedeutet *erhöhte Temperatur* und bezeichnet in der Onkologie die Erwärmung von Tumoren. Diese Erhöhung der Tumortemperatur hat mehrere günstige physiologische Wirkungen, beispielsweise eine verringerte relative Durchblutung des Tumors, Zellmembranveränderungen, Azidose, ATP-Verlust, eine veränderte DNA-Replikation und eine verstärkte Immunreaktion. Diese Behandlungsweise liefert gute klinische Ergebnisse bei nur leichten Nebenwirkungen.

Zur selektiven therapeutischen Hyperthermie lokalisierter Tumoren stehen heute mehrere grundlegend verschiedene technische Lösungen zur Verfügung, bei denen die Hyperthermie entweder allein oder in Verbindung mit anderen Krebstherapien eingesetzt wird. Die neue Wissenschaft und die technischen Fortschritte machen weitere Forschungen und die Ausarbeitung neuer Behandlungsstandards erforderlich.

Der Einsatz der Hyperthermie in der Krebsbehandlung wurde erstmals von Hippokrates für die Behandlung von Brusttumoren dokumentiert. Auch im gesamten Mittelalter wurde Hyperthermie erwähnt<sup>1</sup>, aufgrund unzureichender Erhitzungsmethoden entwickelte sich die Hyperthermie jedoch nie zu einer gängigen Behandlungsmethode. Ende des letzten Jahrhunderts wurde es möglich, die elektromagnetische Felder Energie zuzuführen, diese Methode fand allerdings erst vor ca. 30 Jahren verbreitete Anwendung für die Hyperthermie. Die Mechanismen der Hyperthermie in der Onkologie werden seither diskutiert<sup>2</sup>, was zu einer wachsenden Anzahl an internationalen Konferenzen, Büchern<sup>3,4,5</sup> und peer-reviewed journals<sup>6</sup> (etablierte, qualitätskontrollierte medizinische Zeitschriften) über die Hyperthermie führte. Veröffentlichungen und eine zunehmende Zahl klinischer Prüfungen zur Hyperthermie fanden ebenfalls Eingang in die führenden medizinischen und wissenschaftlichen Fachzeitschriften<sup>7</sup>.

Der heutige Stand der Hyperthermie ist mit dem der Radiologie in ihren Anfängen vergleichbar. Als die ionisierende Strahlung entdeckt wurde, vertraten viele die These, dass sie für die Onkologie von Nutzen sein könnte, doch erst mehrere Jahrzehnte später standen die exakte Dosis, die Kontraindikationen, die Grenzen und die Bedingungen einer optimalen Behandlung fest. Für die Hyperthermie beginnen wir erst heute – wie für vielen andere neue Behandlungsmethoden – ausreichende Behandlungserfahrungen und langfristige, umfassende Statistiken

zusammenzutragen, die uns dabei helfen werden, den Einsatz der Hyperthermie für sämtliche Indikationen zu optimieren.

## **Lokoregionäre Hyperthermie**

Grundsätzlich bestehen zwei unterschiedliche Verfahren, um eine Temperaturerhöhung im Tumorgewebe zu erzielen. Die Ganzkörper-Hyperthermie beruht auf einer Erhitzung des gesamten Körpers über die Haut meist mittels Infrarotbestrahlung in einer speziellen Vorrichtung. Die lokoregionäre Hyperthermie hingegen verwendet Geräte, welche selektiv über bestimmte Sonden die zu behandelnden Körperabschnitte erwärmen können. Es bestehen hier parallel verschiedene Verfahren, um die Erwärmung der Tumormatrix zu erzielen, bei allen handelt es sich um elektromagnetische Erwärmungsverfahren: die Energieübertragung mittels eines elektrischen Feldes (kapazitive Kopplung), die Energieübertragung mittels eines Magnetfeldes (induktive Kopplung) und die Energieübertragung durch Strahlung (Strahlungskopplung).

In unserer Praxis wenden wir zur lokoregionären Hyperthermie das Verfahren der kapazitiven Kopplung an. Nachfolgend erläutern wir die Wirkweise des Verfahrens und die im Vergleich zu den anderen Verfahren vorhandenen Vorteile.

Die kapazitive Kopplung wurde erstmals 1970 in der onkologischen Hyperthermie eingesetzt<sup>8</sup> und wird seither häufig verwendet<sup>9,10,11</sup>. Die meisten Hyperthermie-Geräte arbeiten nach dem Prinzip der kapazitiven Kopplung, da dieses Verfahren keine besondere Abschirmung erfordert und die Energiezufuhr einfach zu steuern ist<sup>12</sup>. Die kapazitive Kopplung kann für die meisten Tumoraläsionen angewandt werden, auch bei Lungen –und Hirntumoren. Zahlreiche wissenschaftliche klinische Studien haben ebenfalls ihre Wirksamkeit belegt<sup>13,14,15,16,17,18</sup>. Einer der Nachteile der kapazitiven Kopplung ist der große Spannungsabfall und somit die große Energiezufuhr in Gewebeschichten mit niedriger dielektrischer Konstante und geringer Leitfähigkeit, beispielsweise in Fettgewebe, was zu schmerzhaften Verbrennungen dieser Schichten führen kann. Es gibt jedoch eigene technische Lösungen für diese Probleme. Für die kapazitive Kopplung wird in der Regel eine Frequenz im Hochfrequenzbereich von 5 bis 30 MHz gewählt, um den Normen bezüglich der elektromagnetischen Verträglichkeit zu genügen.

Die wirksame Temperatur wird durch die Applikation von Hochfrequenzwellen (13,56 MHz) über die Dauer von ca. 55 Minuten erzielt. Dabei wird das Tumorgewebe auf 42 – 48°C erwärmt, gleichzeitig wird die Haut des Patienten abgekühlt. Es wird ein örtlich begrenztes und definiertes Gebiet behandelt. Die lokoregionale Elektrohperthermie ist deshalb besonders indiziert bei lokal begrenzten an der Oberfläche und in der Tiefe gelegenen Tumoren und deren Metastasen. Bei inoperablen Hirntumoren konnten ebenfalls Erfolge erzielt werden.

Die gewählte Frequenz von 13,56 MHz liegt im Bereich der Absorptionsbreite der extrazellulären Flüssigkeit des Menschen, die etwa zwischen 8 und 16 MHz liegt. Hingegen liegt die Frequenzaufnahme gesunder Zellen bei ca. 100 MHz. Somit wird selektiv die Extrazellulärflüssigkeit um Tumorzellen erreicht, die entstandene Wärme diffundiert in die Tumorzelle und bewirkt die zahlreichen Effekte der Wärmetherapie, unter anderem Eiweißdenaturierung. Der entstandene Temperaturgradient führt zur Störung des Stoffwechsels der Tumorzellen und wirkt selbst zytolytisch. Durch das

Prinzip der Autofokussierung wird auch die Therapie beweglicher Tumoren wie Lungenkarzinomen sowie die Therapie an thermosensiblen Regionen wie Gehirn und Auge möglich. Das Verfahren ist gänzlich tumorunspezifisch und bietet somit ein breites Indikationsspektrum.

## **Wirkmechanismen der Hyperthermie**

In den Anfangszeiten der Hyperthermie wurde eine einfache Wärmediffusion mit Hilfe von Heißwasser- oder -wachsbadern und erhitzten Gegenständen angewandt<sup>19</sup>. Heute wird fokussierte und unfokussierte Energiezufuhr mittels elektromagnetischer Felder eingesetzt. Nachfolgend führen wir die unterschiedlichen nachgewiesenen Wirkmechanismen der Hyperthermie auf Tumorgewebe auf, im Anschluss konzentrieren wir uns auf die zusätzlichen und ergänzenden Effekte der Elektrohyperthermie, wie sie bei der lokoregionären Hyperthermie zum Einsatz kommt.

1. **Höhere Temperaturabsorption des Tumorgewebes** – Das schnelle Wachstum und der größere Stoffwechsel von Tumoren haben in der Regel zur Folge, dass Tumoren eine höhere Temperatur als die Ausgangstemperatur des umliegenden gesunden Gewebes aufweisen<sup>20</sup>. Daher ist anzunehmen, dass durch eine Erhöhung der Ausgangstemperatur der Tumor selektiv zerstört werden kann, bevor das umliegende gesunde Gewebe geschädigt wird.
2. **Gefäßveränderungen** – Es wurde nachgewiesen, dass ein Temperaturanstieg in vielen Tumoren eine Vasokonstriktion bewirkt, die wiederum zu einer verringerten Durchblutung und Wärmeleitung führt<sup>21,22,23</sup>, während gleichzeitig in gesunden Geweben eine Vasodilatation und hierdurch eine stärkere Durchblutung und Wärmeleitung in diesem Bereich verursacht werden<sup>24</sup>. Diese erzeugte Vasokonstriktion erstreckt sich nicht nur über die Dauer der Wärmeapplikation sondern ist auch im weiteren Verlauf nachweisbar. Langfristig resultiert diese Wirkung in einer Verringerung der bei Malignomen typischen Neo-Angiogenese, also eine Reduktion der Bildung von neuen Blutgefäßen durch bösartige Tumore, welches eine wichtige Voraussetzung für Metastasierung und Wachstum der Geschwulste darstellt. Da die Durchblutung und Wärmeleitung im Tumor verringert werden, bleibt die von der Hyperthermie erzeugte Wärme im wesentlichen im Tumor und verursacht eine selektive Erhöhung der Tumortemperatur<sup>25</sup>. Obwohl auch ein verstärkter Blutfluss aufgrund der Hyperthermie beobachtet<sup>26,27</sup> wurde, ist die Durchblutung des Tumors doch geringer als die Durchblutung des umgebenden Gewebes<sup>28</sup>, sodass eine wirksame Hitzefalle entsteht<sup>29</sup>.
3. **Zellmembranveränderungen** – Es ist seit langem bekannt, dass die Hyperthermie ein Weichwerden und Schmelzen der Lipid-Doppelschicht bewirken<sup>30,31,32</sup>, die Lipid-Protein-Interaktionen verändern<sup>33</sup> und Proteine denaturieren kann<sup>34</sup>. Alle diese Ereignisse können die Teilungsfähigkeit einer Tumorzelle wesentlich beeinträchtigen.
4. **Veränderungen von Ionengradienten und Membranpotential** – Durch Temperaturerhöhungen werden strukturelle Veränderungen in transmembranen Poreinen verursacht, wodurch wiederum eine Veränderung des aktiven Membrantransports und der Membrankapazität ausgelöst wird<sup>35</sup>, sodass es zu wesentlichen Veränderungen bei den Kalium-, Calcium- und

Natriumionengradienten<sup>36</sup>, dem Membranpotential<sup>37</sup> und der Zellfunktion<sup>38,39</sup> kommt und eine thermische Blockierung elektrisch erregbarer Zellen die Folge ist<sup>37,40</sup>.

5. **Azidose** – Die Hyperthermie steigert die Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen<sup>41</sup> und daher auch den Stoffwechsel. Häufig ist jedoch nicht genug Sauerstoff für den gesteigerten Stoffwechsel vorhanden, sodass es zu Hypoxie<sup>42</sup> und einem anaeroben Stoffwechsel kommt, bei dem Laktat produziert wird<sup>43</sup> und die Zelle durch Azidose zerstört wird. Die Azidose kann durch die Gabe von Glukose vor der Behandlung begünstigt werden<sup>44</sup>.
6. **ATP-Verarmung** – Ein gesteigerter Stoffwechsel kann die zellulären ATP-Speicher beträchtlich entleeren, was zu einer erhöhten Zellzerstörung führt<sup>54</sup>.
7. **Veränderung der DNA-Replikation** – Erhöhte Temperaturen können die DNA-Replikation verlangsamen oder sogar stoppen<sup>45,46</sup>. Dies wirkt höchstwahrscheinlich sensibilisierend für die Strahlentherapie<sup>47</sup>.
8. **Verstärkung der Immunreaktion** – Die Hyperthermie hat nachgewiesenermaßen eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem<sup>47</sup>, wobei Zunahmen bei der natürlichen Killerzellaktivität beobachtet wurden<sup>48</sup>. Darüber hinaus bewirkt die erhöhte Temperatur, dass tumorspezifische Antigene auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen verbreitet werden<sup>49</sup>, und trägt dazu bei, dass diese Antigene in die Extrazellulärflüssigkeit abgegeben werden<sup>50</sup>.
9. **Schmerzlinderung** – Bestimmte elektrische Felder (TENS) werden regulär für die Schmerzlinderung eingesetzt<sup>51</sup>. Auch die Hyperthermie – insbesondere die durch elektrische Felder erzeugte Hyperthermie – hat sich während der Behandlungen als signifikant schmerzlindernd erwiesen.

## Extrazelluläre Hyperthermie

In jüngster Zeit haben Wissenschaftler erkannt, dass die durch die Hyperthermie induzierten Temperaturgradienten bedeutende biologische Wirkungen haben könnten. Auf dieser Grundlage wurde ein neuer Zweig der Hyperthermie, die sogenannte extrazelluläre Hyperthermie<sup>52</sup> oder Elektrohyperthermie<sup>12</sup> entwickelt. Diese neue Methode berücksichtigt zwar die Vorteile der erhöhten Gewebetemperatur und ihre biologischen Folgen, argumentiert jedoch ebenfalls, dass thermische Ungleichgewichtseffekte teilweise für die beobachteten klinischen Abweichungen von der ein auf der Temperatur basierenden Behandlungstheorie verantwortlich sind.

Die Elektrohyperthermie beruht auf einer kapazitiv gekoppelten Energieübertragung bei einer Frequenz, die die Zellmembran nicht durchdringen kann und daher vorwiegend in der extrazellulären Matrix absorbiert wird<sup>53</sup>. Diese Temperaturgradienten lassen zwar in der Regel innerhalb weniger Millisekunden nach, durch eine konstante Energiezufuhr kann dieser Gradient jedoch für längere Zeit aufrechterhalten werden. Ein extern angelegtes elektrisches Feld kann Temperaturgradienten von 1 K/m aufrechterhalten und damit einen permanenten Wärmefluss von 1500 nW/m<sup>2</sup> erzeugen, der deutlich über dem natürlichen

Wärmefluss ( $20\text{nW/m}^2$ ) durch die Zielzellmembranen liegt. Dieser Gradient und der sich daraus ergebende Wärmefluss kann Ströme von  $150\text{ pA/m}^2$  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  $123\text{ pA/m}^2$  aus der Zelle<sup>52</sup>. Hierdurch wird die Membran depolarisiert und somit destabilisiert und die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - Pumpe wird verstärkt. Hierzu wird ATP benötigt, wodurch die Wärmeerzeugung an der Membran noch weiter gesteigert wird. Die Membran ist weitaus durchlässiger für Wasser als für Ionen, daher ist Wasser bei der thermodynamischen Kopplung die größte transportierte Komponente. Ein thermischer Fluss von  $0,001\text{ K/nm}$  kann daher einen Druck von bis zu  $1,32\text{ MPa}$  aufbauen<sup>52</sup>. Da maligne Zellen in der Regel aufgrund der höheren Phospholipidkonzentrationen relativ starre Membranen aufweisen<sup>54</sup>, zerstört ein erhöhter Druck selektiv die malignen Zellen, bevor er sich auf die gesunden Zellen auswirkt.

Die Anwendung eines elektrischen Feldes ohne Temperaturerhöhung hat sich interessanterweise ebenfalls gegen Krebs als wirksam erwiesen<sup>55,56,57,58</sup>. Die elektrische Tumorbehandlung wird in Schweden<sup>59,60</sup>, Japan und China<sup>61,62,63</sup> häufig angewandt; über ihre Ergebnisse wird in mehreren wissenschaftlichen Fachzeitschriften berichtet<sup>64,65,66,67,68</sup>. Leider befassen sich noch viel zu wenige Studien mit den biologischen Mechanismen, die sich mit der durch elektromagnetische Felder erzeugten Wirkung beschäftigen.

### **Die Wirkung der Hyperthermie als Kombinationspartner**

Die meisten heutigen Krebsbehandlungsmethoden sind aufgrund ihrer hohen Toxizität schwer verträglich. Meist werden die Patienten mit Chemotherapie und Strahlentherapie bis zur Toxizitätsgrenze behandelt, um eine maximale Tumorzerstörung zu erzielen. Diese Behandlungsmethoden reichen häufig jedoch nicht aus. Die Hyperthermie ist ideal als Kombinationstherapie geeignet. Sie ist mit einer nur geringen Toxizität und nur leichten Nebenwirkungen verbunden und bewirkt nachweislich Synergien mit vielen der herkömmlichen Behandlungsverfahren.

Synergie mit Strahlentherapie: Die Synergie von Hyperthermie und klassischer ionisierender Strahlung ist bekannt<sup>69</sup>. Diese Synergie beruht in erster Linie auf den komplementären Zielen der beiden Behandlungsformen. Die ionisierende Strahlung ist am wirkungsvollsten in der M- und der G<sub>1</sub>-Phase in relativ alkalischen, gut mit Sauerstoff versorgten Regionen. Die Hyperthermie hingegen hat die stärksten Wirkungen in der S-Phase in relativ sauren, hypoxischen Regionen. Die aktivsten Bereiche eines Tumors, und die Regionen, die weit von der Blutversorgung entfernt sind, sind meist hochgradig hypoxisch und daher besitzt die Bestrahlung in diesem Bereichen eine nur geringe Wirksamkeit. Die Hyperthermie beschleunigt jedoch den Zellstoffwechsel und verstärkt dadurch die Hypoxie so sehr, dass es zur Apoptose und Nekrose kommt. Außerdem tragen die oben beschriebenen Gefäßveränderungen zu der Synergie bei, indem die Durchblutung insgesamt gesteigert wird, sodass eine beträchtliche Sensibilisierung für ionisierende Strahlung erreicht wird.

Synergie mit Chemotherapie: Chemotherapeutika werden über den Blutkreislauf in den Tumor transportiert, daher ist diese Behandlungsform in den Regionen am wirksamsten, die sich in der Nähe der Gefäße befinden und gut mit Sauerstoff

versorgt werden. In dieser Hinsicht gleicht die Chemotherapie der Strahlentherapie, da beide in erster Linie auf Regionen mit starker Durchblutung abzielen. Wie oben erläutert, ergänzen sich diese Region und die durch Hyperthermie wirksam behandelten Regionen. Darüber hinaus verbessert ein Temperaturanstieg die Wirksamkeit der Chemotherapie aufgrund höherer Reaktionsgeschwindigkeiten und eines thermisch aktivierten Stoffwechsels. Dies hat einen besseren therapeutischen Index zur Folge, mit einer größeren Zielspezifität und einer Verringerung der systemischen Nebenwirkungen. Ferner wirken Chemotherapiemittel speziell auf Zellen in der M- und der G<sub>2</sub>-Phase und besitzen eine nur geringe oder keine Wirksamkeit bei Zellen in der G<sub>0</sub>-Phase. Die Hyperthermie verringert die durchschnittliche Zeit, in der sich die Zellen in der G<sub>0</sub>-Phase befinden und verbessert daher das Ansprechen der Zellen auf die Chemotherapie<sup>70.71</sup>.

*Synergie mit chirurgischen Maßnahmen:* Die Hyperthermie hat sich ebenfalls deutlich vorteilhaft als Kombination zu chirurgischen Eingriffen erweisen. Durch die von der Hyperthermie hervorgerufene Hemmung der Angiogenese und den Hitzestau wird die Kontur des Tumors häufig deutlich und der Tumor schrumpft in vielen Fällen, sodass nun Operationen möglich werden, die zuvor riskant waren<sup>72</sup>. Die postoperative Anwendung der Hyperthermie wurde als vorbeugend gegenüber Rezidiven und metastatischen Prozessen betrachtet<sup>73</sup>. Auch die intraoperative Abtragung durch Hochfrequenz wurde eingesetzt, um bessere Operationsergebnisse zu erzielen<sup>74</sup>.

Zusammenfassend kann gesagt werden dass die Hyperthermie, in diesem Fall die lokoregionäre Hyperthermie mittels kapazitiver Kopplung eine neue, wirksame Behandlungsmethode in der Onkologie ist. Für die Hyperthermie wurden signifikante Verbesserungen bei Tumoransprechraten und der Patientenmorbidity in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden, beispielsweise Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie und Genterapie oder bei Anwendung als Monotherapie beobachtet.

### **Häufig gestellte Fragen:**

Ist die Oncothermie eine gängige Behandlungsmethode?

Ja, die Behandlung setzt sich mehr und mehr durch. Nahezu alle Kongresse beinhalten Vorträge, oder ganze Vortragsreihen zum Thema Hyperthermie / *Oncothermie*. Eine beachtliche Zahl von Universitäten, Krankenhäusern, Tageskliniken und onkologischen Praxen verfügt über die Geräte zur spezifischen Krebsbehandlung.

Ist die Behandlung mit Schmerzen verbunden?

Nein, die *Oncothermie* ist völlig schmerzfrei, ebenso verursacht die Behandlung keinerlei Unannehmlichkeiten, die im Anschluß auftreten können.

Kann die Behandlung mit anderen Behandlungsmethoden kombiniert werden?

Ja, der Kombination mit anderen Behandlungsmethoden sind keine Grenzen gesetzt. Synergien lassen sich insbesondere in der kombinierten Anwendung von *Oncotherapie* mit Chemo-oder Strahlentherapie sowie mit chirurgischen Maßnahmen beobachten. Die Nebenwirkungen der gängigen Krebstherapien können darüber hinaus reduziert werden.

Können aufgrund der Behandlung Nebenwirkungen auftreten?

Nein, die Behandlung hat keine negativen Konsequenzen. Dennoch ist Krebs eine sehr komplexe Krankheit, so dass jeder Einzelfall im Gespräch mit dem behandelnden Arzt detailliert erläutert werden sollte.

Lässt sich die Behandlung ambulant durchführen?

Ja, sollte ein Aufenthalt im Krankenhaus nicht aus anderen Gründen sinnvoll erscheinen, so ist ein Klinikaufenthalt nicht erforderlich.

Kann die Behandlung verlängert, oder wiederholt werden?

Ja, die Behandlung kann wiederholt werden. Dauer und Häufigkeit der Behandlung obliegen dem behandelnden Arzt und sind von vielerlei Kriterien abhängig.

Kann die Behandlung auch in späten Stadien eingesetzt werden?

Ja. Einer der großen Vorteile der *Oncotherapie* ist die Anwendbarkeit in jedem Stadium der Krankheit.

Kann die Behandlung auch zur Linderung eingesetzt werden?

Ja, eine bedeutende Eigenschaft der *Oncotherapie* ist die Erhebung der Lebensqualität durch Linderung der Schmerzen und Reduzierung von Nebenwirkungen anderer Behandlungen.

## **Literaturverzeichnis**

(1) Medieval literature – 1. Medieval Turkish Surgical manuscript from Charaf ed-Din, 1465 (Paris, Bibliothèque nationale), 2. Armamentarium chirurgicum of Johann Schultes, Amsterdam 1672 (Paris, Bibliothèque de Faculté Médecine), cited by Seegenschmiedt MH, Vermon CC: A Historical Perspective on Hyperthermia in Oncology. Thermoradiotherapy and thermochemotherapy Vol 1 Springer Verlag Berlin Heidelberg 1995

(2) Dewhirst MW, Prosnitz L, Thrall D, Prescott D, Clegg S, Charles C: J. MacFall, G. Rosner, T. Samuski, El Gillette and S. Larue „Hyperthermic Treatment of Malignant Diseases: Current Status and a View Toward the Future.“ Seminars in Oncology, Vol24, 1997, pp. 616-625

- (3) Urano M, Couple E. Hyperthermia and Oncology: Vol. 1 Thermal effects on cells and tissues VSP BV Utrecht The Netherlands 1988, Vol2: Biology of thermal potentiation of radiotherapy, VSP BV Utrecht, The Netherlands, 1992, Vol3. Interstitial Hyperthermia: Physics, Biology and clinical aspects, VSP BV Utrecht, The Netherlands 1992, Vol4. Chemopotential by hyperthermia VSP BV Utrecht The Netherlands 1994
- (4) Seegenschmidt MH, Fassenden P, Vernon CC: Thermo-radiotherapy and Thermo-chemiotherapy, Vol1. Biology, physiology and physics, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1996, Vol.2 Clinical applications, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1996
- (5) Kosaka M, Sugahara T, Schmidt KL, Simon E: Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation and Pain, Springer Verlag, Tokyo 2001
- (6) International Journal of Hyperthermia Taylor & Francis, ISSN 0265-6736
- (7) Nielsen OS, Horsman M, Overgaard J: A future of hyperthermia in cancer treatment? European Journal of Cancer, Vol. 37, 2001 pp 1587-1589
- (8) LeVeen HH, Wapnick S, Piccone V, Falk G, Ahmed N: Tumor eradication by radiofrequency therapy, J. Amer. Med. Ass. 232:2198-2200, 1976
- (9) Short JG, Turner PF: Physical Hyperthermia and Cancer Therapy, Proc. IEEE 68:133-142, 1980
- (10) Storm FK, Moreton DL, Kaiser LR, Harrison WH, Elliott RS, Weisenburger TH, Parker RG, Haskell CM: Clinical radiofrequency hyperthermia: a Review. Natl Cancer Inst Monogr 671:343-50, 1982
- (11) Abe M; hiraoka,M, Takahashi M, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y: Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device in combination with radiation for cancer therapy, Cancer, 58:1589-1595, 1986
- (12) Szasz A, Szasz O, Szasz N: Electrohyperthermia: a new paradigm in cancer therapy, Wissenschaft& Forschung, Deutsche Zeitschrift für Onkologie, 2001: 33:91-99
- (13) Jo S, Suzgahara T, Yamamoto I: Clinical response of hyperthermia using heating equipment Thermotron –RF8 in Japan. Biomed. Eng Appl. Basis & Commun. 6:340-362, 1994
- (14) Hiraki Y, Nakojo M, Miyaji N: Effectiveness of RF capacitive hyperthermia combined with radiotherapy for stages III and IV oro-hypopharyngeal cancers: a non-randomized comparison between thermoradiotherapy and radiotherapy, Int J Hyperthermia, 14(5) 445-57, 1998
- (15) Harima Y, Nagata K, Harima K, Oka A: Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermotherapy in stage IIIB cervical carcinoma, Cancer, 88:132-138, 2000

- (16) Lee CK, Song CW, Thee JG, Foy JA, Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 32(3):733-45, 1995 Jun 15
- (17) Masunaga SI, Hiraoka M; Akuta K: Phase I/II trial of preoperative thermoradiotherapy in the treatment of urinary bladder cancer, *Int J Hyperthermia* 10(1):31-40, 1994
- (18) Harima Y, Nagata K, Harima K: A randomised clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma, *Int. J. Hyperthermia*, 2001, 17:79-105
- (19) Seegenschmidt MH, Vernon CC: a historical Perspective on Hyperthermia in Oncology. In: *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy*, Eds Seegenschmidt Vol2: Clinical Applications, Springer Verlag, Berlin 1995, pp 3-46
- (20) Head JF, Wang Fen, Lipari CA; Elliot RL: The important role of Infrared Imaging in Breast cancer, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Vol 19, 2000, pp. 52-57
- (21) Vaupel P, Kallinowski FPO: Blood flow, oxygen and nutrient supply, and microenvironment of human tumors. A review. *Cancer Res* 1989; 49:6449-65
- (22) Dudar TE, Jain RK: Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia, *Cancer Res.* 44:605-612, 1984
- (23) Song CW, Loskhina A, Rhee JG: Implication of blood-flow in hyperthermic treatment of tumors, *IEEE Trans. Biomed. Eng BME-31:9-16*, 1984
- (24) Song CW, Choi IB, Nah BS, Sahu SK; Osborn JL; Microvasculature and Perfusion in normal tissues and tumors, *Thermoradiometry and thermochemotherapy*. Vol1 pp 139-156, 1995
- (25) Vaupel P: Pathophysiological Mechanisms of Hyperthermia in Cancer Therapy, M. Gautherie, *Biological Basis of Oncologic thermotherapy*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1990, pp.73-134
- (26) Song CW, Shakil A, Osborn JL et al. Tumor oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *Int Hyperthermia* 1996; 12:367-73
- (27) Vaupel P, Kallinowski FPO. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res.* 1989; 49:6449-65
- (28) Chang W, Song, HP and Robert J. Griffin: *Theoretical and Experimental Basis of Hyperthermia, Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain*. Springer Verlag Tokyo 2001, pp.394-407
- (29) Yoshimasa T: *Thermal Responses of Microcirculation and Modification of Tumor Blood Flow in Treating the Tumors, Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain*. Springer Verlag Tokyo 2001, pp.408-419

- (30) Heilbrunn LV: The colloid chemistry of protoplasm, Am J Physiol 1924: 69:190-199
- (31) Yatvin MB, Dennis WH: Membrane lipid composition and sensitivity to killing by hyperthermia, procaine and Radiation. In: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Urban&Schwarzenberg, Baltimore, Munich, 1987, pp.157-159
- (32) Streffer C, Biological Basis of Thermotherapy with special reference to Oncology, In: Biological Basis of Oncologic Thermotherapy; Springer Verlag Berlin, 1990. pp1-72
- (33) Bowler K, Duncan, CJ, Gladwell RT: Cellular heat injury, Comp. Biochem. Physiol. 1973, 45A:441-450
- (34) Belehreadek J: physiological aspects of heat and cold, Am Rev Physiol 1957, 19:59-82
- (35) Wallach DFH. Action of Hyperthermia and Ionizing radiation on plasma membranes; in: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Urban&Schwarzenberg, Baltimore, Munich, 1987, pp.19-28
- (36) Nishida T, Agaki K, Tanaka Y: Correlation between cell killing effect and cell-membrane potential after heat treatment: analysis using fluorescent dye and flow cytometry. Int J. Hyperthermia 1997, 13:227-234
- (37) Weiss TF: Cellular Biophysics, Vol2. Electrical properties. MIT Press, Cambridge, 1996
- (38) Mikkelsen RB, Verma SP: Hyperthermia and the membrane potential of erythrocyte membranes as studied by Raman Spectroscopy, in: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Urban&Schwarzenberg, Baltimore, Munich, 1987pp 160-162
- (39) Hahn GM: The heat-Shock response: Effects before, during and after Gene activation, IN: Biological Basis of Oncologic Thermotherapy: Springer Verlag Berlin 1990, pp 135-159
- (40) Hodgkin AL; Katz B: The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol 1949, 108:37-77
- (41) Weiss TF: Cellular Biophysics, Vol1. Transport, MitPress, Cambridge, 1996
- (42) Dewhirst MW, Ozimek EJ, Gross J, et al. Will hyperthermia conquer the elusive hypoxic cell? Radiology 1980;137:811-17
- (43) Vaupel PW, Kelleher DK; Metabolic status and reaction to heat of normal and tumor tissues Seegenschmidt MH; Fessenden P. Biology, physiology and physics, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996, pp.157-176

- (44) Takeo Hasegawa, Yeun-Hwa Gu. Effects of hyperthermia-induced changes in pH Value on tTumor response and thermotolerance. Springer Verlag Tokyo 2001, pp.433-438
- (45) Keszler G, Csapo Z, Spasokoutskaia T: Hyperthermia increase the phosphorylation of deoxycytidine in the membrane phospholipid precursors and decrease its incorporation into DNA. *Adv Exper Med. Biol* 486:33-337, 2000
- (46) Dikomey E, Franzke, J Effect of heat on induction and repair of DANN strand breaks in X-irradiated CHO cells. *Int JH Radiat Biol* 1992; 221-34
- (47) Yutaka Okumura: Heat Inactivation of DNA-dependent protein kinase: possible mechanism of hyperthermic radiosensitization. Springer Verlag Tokyo 2001, pp.420-434
- (48) Shen RU, LU L, Young P et al Influence of elevated temperature on natural killer cell activity, lymphokine-activated killer cell activity and lecithin-dependent cytotoxicity of human umbilical cord blood and adult blood cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:821-26
- (49) Srivastava PK, DeLeo AB: Tumor Rejection Antigens of Chemically Induced Tumors of Inbred Mice, *Proc Natl. Acad. Sci USA*, Vol.83, 1986, pp3404-3411
- (50) Csermely P, Schnaider T, Soiti C: molecular chaperone family: structure, function and clinical applications. A comprehensive review. *Pharmacol Therapeutics*, Vol79, 1998, pp129-168
- (51) Pothmann R TENS in der Schmerztherapie Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 1991, 1996
- (52) Szasz, An, Vinscze Gy. An energy analysis of extracellular hyperthermia, accepted for publication in *Magneto-and electrobiology*, 2003, in print
- (53) Kotnik T, Miklavcic, D: theoretical evaluation of the distributed power dissipation in biological cells exposed to electric field, *Bioelectromagnetics*, 2000, 21:385-394
- (54) Galeotti T, Borrello S. Membrane Alterations in Cancer Cells: the role of Oxy radicals *An. Ny Acad. Sci Vol 488, Membrane Pathology*, Bianchi G, Crafoli I 1986, pp 468-480
- (55) Watson BW: Reappraisal: The treatment of tumors with direct electric current, *Med. Sci Res* 19:103-105,1991
- (56) Samuelsson L, Jonsson L, Stahl E Percutaneous treatment of pulmonary tumors by electrolysis, *Radiologie* 23:284-287, 1983
- (57) Miklavcic D, Sersa G: Tumor treatment by direct electric current, tumor temperature and pH, electrode materials and configuration, *Bioelectr Bioeng* 30:209-211, 1993

- (58) Katzberg AA: the induction of cellular orientation by low-level electrical currents, *Ann N Y Acad Sci* 238:445-450, 1974
- (59) Nordstrom BWE: biologically closed electric circuits., *Clinical experimental and theoretical evidence for an additional circulatory system* Nordic medical Publications, Stockholm, Sweden, 1983
- (60) Nordenstrom BWE: *Exploring BCED systems*, Nordic medical Publications, Stockholm, Sweden, 1998
- (61) Xin Y.-L: Organization and Spread electrochemical therapy in China, *Eur J Surg* S574:25-30, 1994 and Xin Y-L: Advances in the treatment of malignant tumors by electrochemical Therapy; *Eur J Surg* S574:31-36, 1994
- (62) Matsushima Y, Takahashi E. Clinical and experimental studies of anti-tumoral effects of electrochemical therapy alone or in combination with chemotherapy, *Eur J Surg* S-574:59-67, 1994
- (63) Chou CK, Vora N, LI JR Development of electrochemical treatment at the city of hoipe, electricity and magnetism in biology and medicine, Kluwer acad. Press/Plenum Publ. 1999, pp 927-930
- (64) Xin Y-LK, Xue F-Z, Electrochemical treatment of Lung cancer, *Bioelectromagnetics*, 18:8-13,1997
- (65) Robertson GSM, Wemys, Holden SA: Experimental study of electrolysis-induced hepatic necrosis, *British J Surgery*, 85:1212-1216, 1998
- (66) Jaroszeski MJ, Coppola D: Treatment of hepatocellular carcinoma in a rat model, using electrochemotherapy, *Eur J Cancer*, 37:4322-430,2001
- (67) Holandino C, Veiga, VF, Rodrigues ML: Direct current decreases cell viability but not P-glycoprotein expression and function in human multidrug resistant leucemic cells, *Bioelectromagnetics*: 22:470-478,2001
- (68) Susil R, Semrov, D, Miklavcic D: Electric field-induced tranemembrane potential depends on cell density and organization, *Electro and Magnetobiology*, 17:391-399, 1998
- (69) Urano M, Douple E: *Hyperthermia and Oncology Vol2. Biology of thermal potentiation of radiotherapy*, VSP Utrecht, The netherlands, 1989
- (70) Urano M, Douple E: *Hyperthermia and Oncology Vol4. Chemopotential by Hyperthermia*, VSP Utrecht, The netherlands, 1989
- (71) Shoji Kawasaki, Jun-Ichi Asaumi, *Recent Aspects of Elucidating the Cellular Basis of Thermochemotherapy, Thermoherpy for Neoplasia, Inflammation, and Pain.* Springer Verlag Tokyo 2001, pp424-432

(72) Masunaga S-I, Hiraoka M: Non-randomized trials of thermoradiotherapy versus radiotherapy for preoperative treatment of invasive urinary bladder cancer, J Jap Soc, Ther Radiol Oncol 1990,2:313-320

(73) Kodama K, Doi O: Long-term results of postoperative intrathoracic chemothermotherpy for lung cancer with pleural dissemination, Cancer 1993, 72:100-106