

Die Hyperthermie in der Onkologie

Eine wirksame neue Behandlungsmethode von Prof. Dr Andras Szasz und

*Forschungsgruppe Biotechnologie. Fakultät für Maschinenbau, Szent Istvan Universität, Gödöllo, Ungarn
Faculty of Engineering, Strathclyde University, Glasgow, Großbritannien*

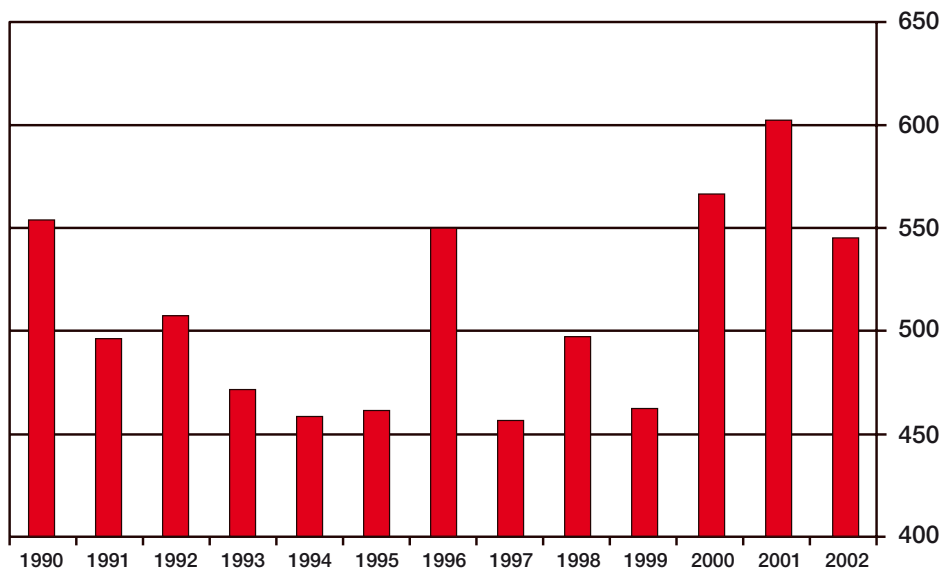
Zusammenfassung

Die Hyperthermie ist eine Tumorthherapie, die sich rasch weiterentwickelt. Das Wort Hyperthermie bedeutet „erhöhte Temperatur“ und bezeichnet in der Onkologie die Erwärmung von Tumoren. Die 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. Dennoch wurde eine Reihe von nichtthermischen Effekten und Ungleichgewichts-Effekten festgestellt, die sich auf die Behandlungsergebnisse auswirken. Zur selektiven therapeutischen Hyperthermie lokalisierter Tumoren stehen heute außerdem 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.

Einleitung

Der Einsatz der Hyperthermie in der Krebsbehandlung wurde erstmals von Hippokrates für die Behandlung von Brusttumoren dokumentiert. Auch im gesamten Mittelalter wurde Hyperthermie erwähnt, aufgrund unzureichender Erhitzungsmethoden entwickelte sich die Hyperthermie jedoch nie zu einer gängigen Behandlungsmethode. Ende des letzten Jahrhunderts wurde es möglich, durch 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, 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 (Abb. 1).

Abb. 1. Jährliche Anzahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen über die Hyperthermie in der Onkologie



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. 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.

Wirkmechanismen

In den Anfangszeiten der Hyperthermie wurde eine einfache Wärmediffusion mit Hilfe von Heißwasser- oder -wachs-bädern und erhitzten Gegenständen angewandt. Heute wird fokussierte und unfokussierte Energiezufuhr mittels elektromagnetischer Felder eingesetzt. In diesem Abschnitt werden wir einen Überblick über einige gut erforschte und allgemein anerkannte Mechanismen geben, auf die ein Teil der Erfolge und der Unzulänglichkeiten der Hyperthermiebehandlungen zurückzuführen sind.

1. Höhere Ausgangstemperatur

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. 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 bestimmten Tumoren eine Vasokonstriktion bewirkt, die wiederum zu einer verringerten Durchblutung und Wärmeleitung führt, während gleichzeitig in gesunden Geweben eine Vasodilatation und hierdurch eine stärkere Durchblutung und Wärmeleitung in diesem Bereich verursacht werden. 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. Häufig wurde jedoch ein verstärkter Blutfluss aufgrund der Hyperthermie beobachtet. Dennoch ist die Durchblutung des Tumors stets geringer als die Durchblutung des umgebenden gesunden Gewebes, sodass eine wirksame Hitzefalle entsteht.

3. Zellmembranveränderungen

Es ist seit langem bekannt, dass die Hyperthermie ein Weichwerden und Schmelzen der Lipid-Doppelschicht bewirken, die Lipid-Protein-Interaktionen verändern und Proteine denaturieren kann. Alle diese Ereignisse können die Teilungsfähigkeit einer Tumorzelle wesentlich beeinträchtigen.

4. Veränderungen von Ionengradienten und Membranpotential

Durch Temperaturerhöhungen werden strukturelle Veränderungen in transmembranen Proteinen verursacht, wodurch wiederum eine Veränderung des aktiven Membrantransports und der Membrankapazität ausgelöst wird, sodass es zu wesentlichen Veränderungen bei den Kalium-, Kalzium- und Natriumionengradienten, dem Membranpotential und der Zellfunktion kommt und eine thermische Blockierung elektrisch erregbarer Zellen die Folge ist.

5. Azidose

Die Hyperthermie steigert die Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen und daher auch den Stoffwechsel. Häufig ist jedoch nicht genug Sauerstoff für den gesteigerten Stoffwechsel vorhanden, sodass es zu Hypoxie und einem anaeroben Stoffwechsel kommt, bei dem Laktat produziert wird und die Zelle durch Azidose zerstört wird. Die Azidose kann durch die Gabe von Glukose vor der Behandlung begünstigt werden.

6. ATP-Verarmung

Ein gesteigerter Stoffwechsel kann die zellulären ATP-Speicher beträchtlich entleeren, was zu einer erhöhten Zellzerstörung führt.

7. Veränderung der DNA-Replikation

Erhöhte Temperaturen können die DNA-Replikation verlangsamen oder sogar stoppen. Es wurde die These aufgestellt, dass dies sensibilisierend für die Strahlentherapie wirkt.

8. Verstärkung der Immunreaktion

Die Hyperthermie hat nachgewiesenermaßen eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem, wobei Zunahmen bei der natürlichen Killerzellaktivität beobachtet wurden. Darüber hinaus bewirkt die erhöhte Temperatur, dass tumorspezifische Antigene auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen verbreitet werden, und trägt dazu bei, dass diese Antigene in die Extrazellulärflüssigkeit abgegeben werden.

9. Schmerzlinderung

Bestimmte elektrische Felder (TENS) werden regulär für die Schmerzlinderung eingesetzt. Auch die Hyperthermie – insbesondere die durch elektrische Felder erzeugte Hyperthermie – hat sich während der Behandlungen als signifikant Schmerz lindernd erwiesen.

Kombinationsbehandlungen

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 Tumorerstörung 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.

1. Strahlentherapie

Die Synergie von Hyperthermie und klassischer ionisierender Strahlung ist bekannt. Diese Synergie beruht in erster Linie auf den komplementären Zielen der beiden Behandlungsformen (Tabelle 1). In kurzen Worten: Die ionisierende Strahlung ist am wirkungsvollsten in der M- und der G1-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 diesen 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.

Tabelle 1: Komplementäre Wirkungen von Strahlentherapie und Hyperthermie

Wirkung/Methode	Ionisierende Strahlung wirkt	Hyperthermie wirkt
Phase der Zellteilung	in der M+G1 Phase	in der S Phase
pH-Abhängigkeit	in alkalischen Geweben	in sauren Regionen
Sauerstoffgehalt	in Sauerstoff gesättigt	in hypoxischem Gewebe

2. Chemotherapie

Chemotherapiemittel 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 G2-Phase und besitzen eine nur geringe oder keine Wirksamkeit bei Zellen in der G0-Phase. Die Hyperthermie verringert die durchschnittliche Zeit, in der sich die Zellen in der G0-Phase befinden, und verbessert daher das Ansprechen der Zellen auf die Chemotherapie (Tabelle 2).

Tabelle 2: Komplementäre Wirkungen von Chemotherapie und Hyperthermie.

Wirkung/Methode	Chemotherapie	Hyperthermie
Ort der Wirkung	in der Nähe von Blutgefäßen	von Blutgefäßen entfernt
Reaktionsgeschwindigkeit	normal	verstärkt
Eindringen von Chemotherapiemitteln	gering, aufgrund hohen Drucks	verstärkter Transport durch Elektroosmose
Zellteilung	wirkt in der M- und G2-Phase	wirkt in der S-Phase
Aktivität	keine Aktivität in der G0-Phase	kürzere Zeitspanne in der G0-Phase

3. Chirurgie

Die Hyperthermie hat sich ebenfalls deutlich vorteilhaft für chirurgische Eingriffe erwiesen. 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. Die postoperative Anwendung der Hyperthermie wurde als vorbeugend gegenüber Rezidiven und metastatischen Prozessen betrachtet. Auch die intraoperative Abtragung durch Hochfrequenz wurde eingesetzt, um bessere Operationsergebnisse zu erzielen.

4. Genterapie

Die Kombination von Hyperthermie und Genterapie ist sehr vielversprechend, wie aus dem erfolgreichen Einsatz der Hyperthermie in Kombination mit der durch Hitzeschock-Promoter vermittelten Genterapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs hervorgeht. Die Hyperthermie verbesserte die Resultate der Hitzeschock-Promoter-Genterapie durch die Induktion lokaler HSP-Produktion und die Steigerung der lokalen Freisetzung aus Liposomen. Es hat sich gezeigt, dass diese Kombinationstherapie hochgradig selektiv auf Mammakarzinom-Zellen wirkt.

Schwierigkeiten bei Hyperthermiebehandlungen

Die Hyperthermie kann zwar einen signifikanten Nutzen bringen, dennoch bestehen mehrere bekannte Nebenwirkungen unangemessener Behandlungen.

1. Fehlen relevanter Standards

Es ist technisch sehr schwierig, die Wärmezufuhr in den Körper und im Körper zu steuern und die gleiche reproduzierbare Wärmedosis bei jeder Behandlung im Zielgewebe zu erzeugen. Ein "Erfolgspareter", der die Effizienz der Fokussierung und der Wärmeleitung im Körper berücksichtigt, muss daher aufgestellt werden, bevor zuverlässige Prüfpläne ausgearbeitet werden können.

2. HSP-Produktion

Wärme kann die Produktion von Hitzeschockproteinen (HSP) auslösen. Die von HSP unterstützten Anpassungsmechanismen verringern die Wirksamkeit der Hyperthermie und können zur Entwicklung einer Resistenz gegenüber Überwärmungs-, Chemo- und Strahlentherapien beitragen. Einige Tumoren haben auch ihre apoptischen Pfade erfolgreich inaktiviert, indem sie die Ausgangsmengen an HSP nach oben reguliert haben. Hierdurch kann die Wirksamkeit späterer Hyperthermie-behandlungen wesentlich beeinträchtigt werden. Schließlich wurde gezeigt, dass Magnetfelder die HSP-Produktion induzieren können, was für Therapien äußerst ungünstig ist.

3. Hot Spots

Eine schlechte Fokussierung kann dazu führen, dass es zu überhitzten Bereichen, so genannten „Hot Spots“ kommt, wobei gesundes Gewebe abstirbt.

4. Ungünstiger Blutfluss

Eine schlechte Fokussierung auf das umgebende gesunde Gewebe kann zu einem beträchtlich verstärkten Blutfluss in der Nähe des Tumors und im Tumor führen. Hierdurch kann weiteres Tumorstwachstum begünstigt und die Bildung von Metastasen verstärkt werden.

Standardisierung von Behandlungsparametern

Wie bereits erwähnt, stellen die Dosierung der Hyperthermie und die Standardisierung der Hyperthermiebehandlungen immer noch ein wesentliches Problem dar. Es wird viel über die relevanten Behandlungsparameter, Kontrollen und die Optimierung der Behandlungsmethoden diskutiert, wobei sich die Diskussionen vorwiegend mit der Rolle der Temperatur und der von ihr ausgelösten Wirkungen befassen.

Viele Wissenschaftler sind der Meinung, dass der wichtigste Einzelfaktor bei der Hyperthermie die Tumortemperatur sei. Diese Ansicht wird gestützt von dem Zellphasenübergang bei ca. 42,5°C und der überraschend hohen Übereinstimmung der Arrhenius-Kurve mit den Versuchsergebnissen. Der beobachtete Zellphasenübergang bestand jedoch für einheitliche Erwärmungseffekte ohne signifikante Temperaturgradienten im System. Diese und andere Beobachtungen führen dazu, dass dieses Konzept in jüngster Zeit in Zweifel gezogen wurde.

Die Anwendung niedrigerer Temperaturen über längere Zeiträume (gleiche Dosis) ergab ebenfalls eine überraschend gute Wirksamkeit für Ganzkörper-Hyperthermiebehandlungen. Dieses Ergebnis ist ein Beleg für die Ansicht, dass die zugeführte Wärmedosis (absorbierte Energie) oder das angelegte Feld (elektromagnetischer Einfluss) in erster Linie ausschlaggebend für die Wirksamkeit ist.

Bei beiden oben beschriebenen Methoden wurde von einer gleichmäßigen Temperaturverteilung im Zielgewebe ausgegangen. Da die thermische Relaxation recht schnell verläuft und lediglich einige Millisekunden durch die Zellmembran benötigt, kann ein transmembraner Temperaturgradient erzielt werden, indem die extrazelluläre Matrix selektiv und kontinuierlich erwärmt wird. Temperaturgradienten durch die Zellmembran können elektro-mechanischen Druck (Onsager-Gleichungen) und elektrothermische Ströme (Hodgkin-Huxley-Gleichungen) erzeugen, die eine permanente Schädigung bewirken.

In jüngster Zeit befassten sich zahlreiche wissenschaftliche Theorien ebenfalls mit der Bedeutung der thermisch erzeugten nichtthermischen Wirkungen wie beispielsweise der HSP-Produktion. Die Bedeutung der Tumortemperatur, der Wärmedosis, des Ungleichgewichts und der nichtthermischen Wirkungen ist offensichtlich und führt uns zu der Folgerung, dass der klinische Erfolg nicht nur durch einen dieser Faktoren bedingt sein kann.

HSP-Produktion

Die Hyperthermie kann sich auf die HSP-Expression und die Immunantwort auswirken. HSPs sind hochkonservierte Proteine, die wesentlich für die richtige Proteinfaltung und dadurch das Überleben der Zelle sind. Änderungen des dynamischen Zellgleichgewichts ofn the cell life (z. B. Umweltbelastungen, verschiedene pathogene Prozesse, Erkrankungen) aktivieren die HSP-Synthese als ein Selbstschutzmechanismus. Da maligne Zellen sich unter anormalen (Stress-)Bedingungen teilen, sind HSPs in der Regel in großen Mengen vorhanden, um das Überleben maligner Zellen zu unterstützen. Eines der HSP90-Homologe, GRP94, kann ebenfalls als Mediator bei der Metastasenbildung fungieren.

HSPs werden von den meisten Behandlungsmethoden erzeugt, mit denen die Malignität bekämpft werden soll; einige Beispiele hierfür sind die klassische Hyperthermie, die Chemotherapie, die Strahlentherapie und die Phototherapie. Andere nichtthermische Wirkungen (z. B. Stress durch das Magnetfeld) können ebenfalls die HSP-Synthese auslösen. Eine Überexpression von HSPs kann häufig einen wirksamen Schutz vor Apoptose bieten und die Wirksamkeit von Behandlungen verringern, indem eine Thermotoleranz und eine Resistenz gegenüber der Strahlentherapie und gegenüber Chemotherapiemitteln ausgelöst werden. Daher können HSP-Profile in Tumorbiopsien ebenfalls einen guten klinischen Hinweis auf die Behandlungsresistenz liefern.

Die Rolle der HSPs ist jedoch nicht ganz so klar. Es wurde gezeigt, dass die Expression von HSP70 auf der Zellmembran die Apoptose stimuliert und das Immunsystem aktiviert. Pro-apoptische Wirkungen wurden mit der Rolle von HSP70 bei der Aktivierung der p53- und Retinoblastom-Tumorsuppressoren in Zusammenhang gebracht. Für die Absonderung von HSP90-a wurde ebenfalls eine fördernde stimulierende Wirkung auf das Wachstum von Lymphoidzellen nachgewiesen. Schließlich sind mehrere andere HSPs an der Antigenpräsentation auf der Zellmembran beteiligt, die eine Immunantwort herbeiführen .

Es kann zusammengefasst werden, dass Stressproteine zwei offensichtlich entgegengesetzte Wirkungen aufweisen:

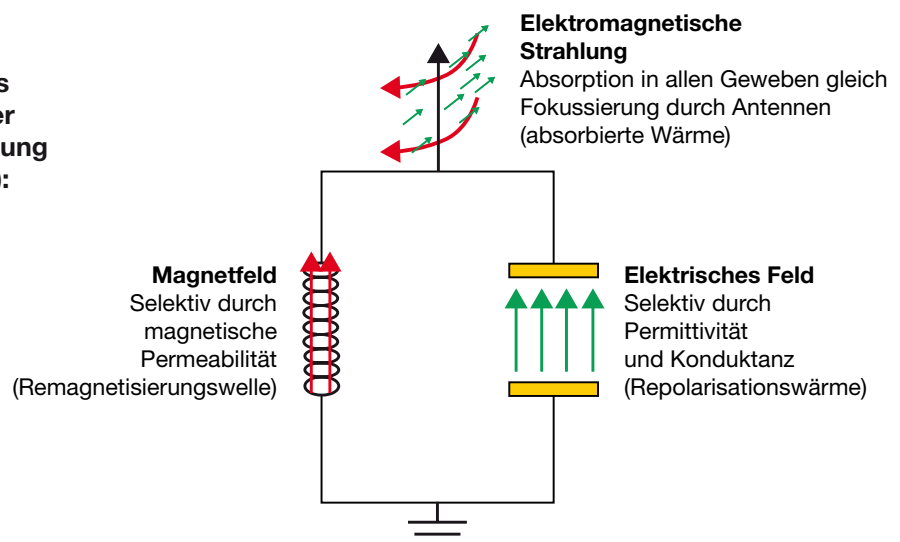
- Die intrazelluläre HSP-Aktivierung baut eine Resistenz gegenüber Apoptose, Immunangriffen, Hyperthermie und anderen Behandlungsformen auf, z. B. Strahlentherapie und Chemotherapiemittel
- Die extrazelluläre Präsentation von HSPs kann Apoptose und eine Immunantwort stimulieren

Im Idealfall würden die Behandlungen die malignen Zellen schädigen, bevor die HSP-Produktion ausgelöst wird, oder die Behandlungen würden die HSP-Präsentation für die Auslösung einer Immunantwort nutzen. Wir vertreten die Ansicht, dass durch eine schnelle, selektive und kontinuierliche Erwärmung der extrazellulären Matrix durch elektromagnetische Felder eine Zerstörung der Zellmembran und die Induktion einer Immunantwort möglich ist, bevor die Hitzeschockantwort durch die Wärmediffusion ausgelöst wird. Außerdem sind wir der Meinung, dass der Schaden an der Zellmembran nur teilweise auf die absolute Temperatur zurückzuführen ist, wobei ebenfalls der durch den Temperaturgradienten verursachte transmembrane Druck und Ionenströme eine Rolle spielen.

Elektromagnetische Hyperthermieverfahren

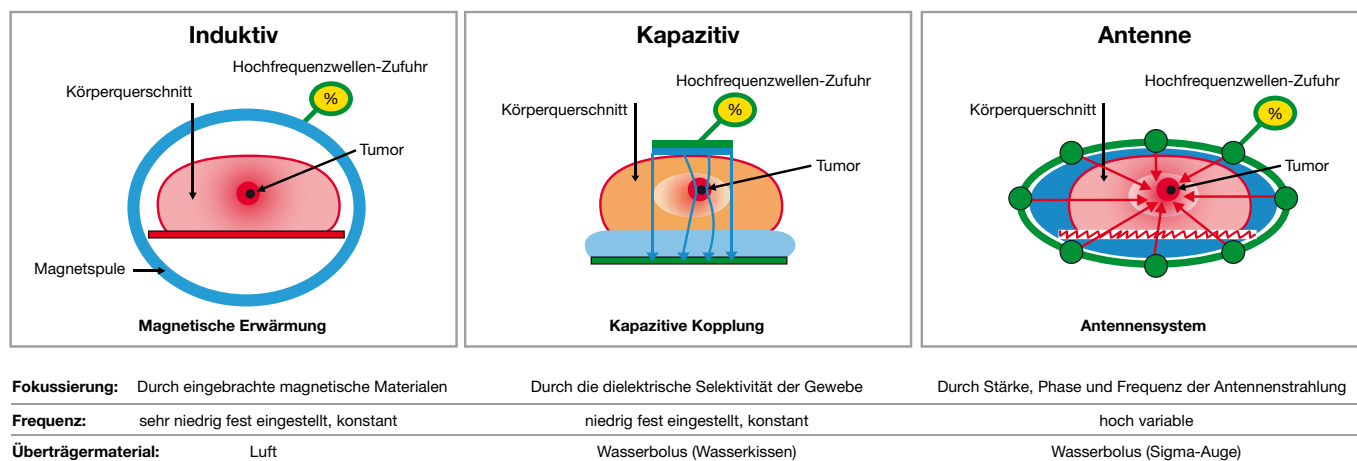
Für die lokale und die systemische Hyperthermie bestehen zahlreiche Erwärmungsverfahren. Wir werden uns in diesem Beitrag auf die elektromagnetische Wärmezufuhr zur Behandlung aller möglichen Malignitäten konzentrieren. Es bestehen drei grundsätzlich verschiedene elektro-magnetische Erwärmungsverfahren: die Energieübertragung mittels eines elektrischen Feldes (kapazitive Kopplung), die Energieübertragung mittels eines Magnetfeldes (induktive Kopplung) und die Energieübertragung durch Strahlung (Strahlungskopplung oder Antennensystem). Einen Überblick über diese Verfahren geben die Abbildungen 2 und 3.

Abbildung 2:
Ein schematischer Resonanzkreis mit magnetischer und elektrischer Kopplung sowie Strahlungskopplung (Poyntingscher-Vektor-Kopplung):



Die kapazitive und die induktive Kopplung können sehr einfach nach der so genannten Nahfeldmethode quantifiziert werden, bei der die Wellenlänge des tatsächlichen Feldes beträchtlich größer als der Abstand zwischen Quelle und Ziel ist. Für elektromagnetische Felder mit Strahlungskopplung, die mit Antennensystemen arbeiten, ist für eine exakte Dosierung eine Fernfeldmethode oder eine Berechnung aufgrund einer gemischten Methode erforderlich. Für Mikrowellenanwendungen ist die Fernfeldnäherung zu verwenden, da die angewandte Wellenlänge weitaus kleiner als die Ziel-entfernung ist. Bei Niederfrequenz-Mikrowellen oder bei Hochfrequenzwellen im oberen Bereich (100 bis 200 MHz) sind die Wellenlänge und der Abstand zwischen Quelle und Ziel vergleichbar, daher erfordert die Fokussierung numerische Näherungen mit nur begrenzter Genauigkeit.

Abbildung 3: Ein Vergleich der Hauptparameter Fokussierfähigkeit, Frequenz und Überträger für die elektromagnetische Hyperthermie.



Kapazitive Kopplung

Die kapazitive Kopplung wurde erstmals 1970 in der onkologischen Hyperthermie eingesetzt und wird seither häufig verwendet. 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. Die kapazitive Kopplung kann für die meisten Tumorerkrankungen angewandt werden, auch bei Lungen- und Hirntumoren. Zahlreiche wissenschaftliche klinische Studien haben ebenfalls ihre Wirksamkeit belegt. 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 Adiposegewebe, 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 [EMV] zu genügen.

Die induktive Kopplung wird aufgrund der äußerst geringen magnetischen Permeabilität lebender Systeme nur selten eingesetzt. Eine induktive Erwärmung wird in der Regel mit Eddy-Strömen mit niedrigem Wirkungsgrad erzielt. Um die Absorption magnetischer Energie im Zielgewebe zu steigern, werden meist magnetische Materialien wie z. B. Mikropartikel und Ferritstäbe in die Zielregion eingebracht. Ferritstäbe („Seeds“) wurden ebenfalls für nicht-onkologische Abtragungstherapien verwendet. Nach dieser Methode wurde ein neues „intrazelluläres Hyperthermieverfahren“ entwickelt, die Wirksamkeit dieser Methode ist jedoch noch umstritten.

Die Antennenkopplung mit Mikrowellen oder Hochfrequenzwellen (engl. „radiofrequency“, Abk. RF) ist die dritte Methode der Zufuhr elektro-magnetischer Energie. Die Antennen, die um den Körper angeordnet sind, liefern eine festgelegte Feldstärke, Phase und Frequenz ausgestrahlter elektromagnetischer Wellen, um die Energiezufuhr auf die Zielposition zu fokussieren. Die bei dieser Methode verwendete höhere Frequenz ist für eine genaue Fokussierung erforderlich, diese Frequenzen liegen jedoch außerhalb der europäischen EMV-Standards und erfordern daher eine Abschirmung. Außerdem wirken die typischerweise angewandten Hochfrequenzantennen mit 80 bis 160 MHz in einer Nahfeldanordnung (die Entfernung zwischen Quelle und Ziel ist mit der Wellenlänge der angewandten Strahlung vergleichbar), daher sind die Genauigkeit und Wirksamkeit nicht optimal und die Behandlung wird effektiv zu einer kapazitiv gekoppelten Behandlung. Dennoch haben mehrere kontrollierte klinische Prüfungen ebenfalls die Wirksamkeit dieser Methode bewiesen.

Jede dieser Methoden kann für lokale Anwendungen und Ganzkörperanwendungen für oberflächliche und tiefer liegende Läsionen eingesetzt werden. Es wird eine Vielzahl an Frequenzen und Leistungseinstellungen verwendet, vom Gleichstrom bis zu Infrarotlasern, mit einer Leistung von nur wenigen Watt bis hin zu einigen Kilowatt. Für typische lokale Behandlungen tiefer gelegener Ziele werden 8 bis 200 MHz und 100 bis 1000 W verwendet.

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 so genannte extrazelluläre Hyperthermie oder Elektrohyperthermie, 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 rein auf der Temperatur basierenden Behandlungstheorie verantwortlich sind.

Die Elektrohyperthermie beruht auf einer kapazitiv gekoppelten Energie-Übertragung bei einer Frequenz, die die Zellmembran nicht durchdringen kann und daher vorwiegend in der extrazellulären Matrix absorbiert wird. 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/m² erzeugen, der deutlich über dem natürlichen Wärmefluss (20 nW/m²) durch die Zielzellmembranen liegt. Dieser Gradient und der sich daraus ergebende Wärmefluss kann Ströme von 150 pA/m² durch die Membran bewirken, in erster Linie durch Einströmen von Na⁺ in die Zelle; diese Ströme sind signifikant stärker als der typische vorhandene Natriumstrom von 12 pA/m² aus der Zelle. Hierdurch wird die Membran depolarisiert und somit destabilisiert und die Na⁺/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 K/nm kann daher einen Druck von bis zu 1,32 MPa aufbauen. Da maligne Zellen in der Regel aufgrund der höheren Phospholipidkonzentrationen relativ starre Membranen aufweisen, zerstört ein erhöhter Druck selektiv die malignen Zellen, bevor er sich auf die gesunden Zellen auswirkt.

Interessanterweise hat sich ebenfalls die Anwendung eines elektrischen Feldes ohne Temperaturerhöhung (mit weniger als 5 W) gegen Krebs als wirksam erwiesen. Die elektrische Tumorbehandlung, die von B. Nordenström vom Karolinska Institutet, Schweden, eingeführt wurde, wird in Japan und China häufig angewandt, über ihre Ergebnisse wird in mehreren wissenschaftlichen Fachzeitschriften berichtet und es werden Tagungen zu diesem Thema abgehalten, dennoch befassen sich nur wenige Studien mit den biologischen Mechanismen, die an der durch elektromagnetische Felder induzierten Hyperthermie beteiligt sind.

Schlussfolgerungen und Perspektiven

Die Hyperthermie ist eine neue wirksame Behandlungsmethode in der Onkologie. 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. Dennoch steckt die Hyperthermie noch in den Kinderschuhen.

Es fehlen Standards und ein wissenschaftlicher Konsens über ihre Wirkungen auf maligne und gesunde Gewebe, und die heutigen Verfahren zur Behandlung von Patienten variieren beträchtlich, von Methoden, bei denen die elektromagnetische Energiezufuhr über Antennensysteme fokussiert wird, bis hin zu nichtthermischen Anwendungen elektrischer Ströme mit niedriger Leistung. Damit die Hyperthermie allgemein akzeptiert wird und auf breiter Front klinische Anwendung findet, muss die Methode noch umfassend weiter erforscht und standardisiert werden.