

# Hyperthermie

## Was ist relevant bei der Tumorthherapie?

Durch die immunmodulatorische Wirkung der Hyperthermie lassen sich in der multimodalen Krebsbehandlung positive Effekte erzielen.

**T**rotz der Errungenschaften in den letzten Jahren haben sich zielgerichtete Therapien und Immuntherapien bei der Behandlung vieler Krebsarten nicht konsistent als wirksam erwiesen. Daher wurde die Kombination der Immuntherapie mit anderen Methoden, die die Immunogenität des Tumors erhöhen, wie Chemo-, Radio- und Hyperthermietherapie (HT) eingehend untersucht [1]. Von diesen kombinatorischen Ansätzen eignet sich die HT besonders gut als Unterstützung zu Immun- und „targeted“-Therapien, da sie mit minimaler Toxizität einhergeht. Die HT bewirkt thermisch induzierte Stoffwechselveränderungen, die zur Apoptose führen können, und löst nachweislich eine ausgeprägte antitumorale Immunreaktion aus [2].

### Immunologische Auswirkungen

HT kann je nach Zielorgan als regionale (elektromagnetische Wellen oder Ultraschall), intrakavitäre (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) und Ganzkörperhyperthermie (extern, intern) klassifiziert werden. Basierend auf Temperaturbereichen kann die HT als Temperaturhyperthermie im moderaten Fieberbereich (39–40°C), leichte Temperaturhyperthermie (Hitzeschocktemperatur, 41–43°C) und Thermoablation (zytotoxische Temperatur, > 43°C) eingestuft werden. Wenn Zellen erhöhten Temperaturen ausgesetzt werden, dann kommt es unter anderem zu einer Veränderung der Membraneigenschaften, die zu morphologischen sowie intrazellulären Umwandlungen des Natrium- und Kalziumspiegels sowie des Membranpotenzials führt. Keine dieser Veränderungen steht jedoch in direktem Zusammenhang mit Zytotoxizität. Es gibt aber vermehrt Hinweise darauf, dass die Erwärmung von Tumoren auf 39–

43°C eine Antitumorimmunität bewirkt und besonders in der Kombinationstherapie nützlich sein könnte. Man geht davon aus, dass die direkten zytotoxischen Wirkungen der HT durch die Denaturierung und Aggregation von DNA-Synthese- und -Reparaturproteinen verursacht werden, was zum Stillstand des Zellzyklus und zum Zelltod führt. Weitere Ursachen für die Wirksamkeit der HT betreffen die Tumormikroumgebung und die Modulation des Immunsystems. Es gibt mehrere anerkannte Mechanismen zur Aktivierung der Immunantwort durch eine milde HT:

1. Tumorzellen modulieren die Expression von Oberflächenmarkern und anderen sezernierten Faktoren in Immunzellen, wenn sie Hitze ausgesetzt werden. Dies fördert eine tumorfeindliche, immunogene Reaktion.
2. Hitze veranlasst den Tumor, Hitzeschockproteine (HSP) zu exprimieren, was die Immunreaktion des Wirts aktiviert.
3. Hitze bewirkt eine vermehrte Freisetzung von Exosomen, die Tumorantigene enthalten, was wiederum die Immunantwort des Wirts aktiviert.
4. Hitze kann Immunzellen direkt aktivieren.
5. Die Tumorgefäße werden bei erhöhten Temperaturen permeabler, was zu verstärkter Tumorausbreitung und Einwanderung von Immunzellen in den Tumor führt.

HT induziert direkt und indirekt DNA-Schäden und beeinflusst verschiedene DNA-Reparaturkaskaden dahingehend, dass Mutationen im Tumorgenom zur Bildung von Neoantigenen beitragen, die wiederum immunogen sind und einen immunogenen Zelltod auslösen [3]. HT schafft so eine Blockade von Reparaturmechanismen, die es der Tumorzelle erschweren, sich weiter zu teilen. Darüber

### NATUM

Kooperierende wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für Naturheilkunde, Komplementärmedizin, Akupunktur und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

[www.natum.de](http://www.natum.de)  
Informationen und Kongressankündigungen

**Geschäftsstelle:**  
Karl Heinz Uthof  
Weinbergstraße 10  
34117 Kassel

Tel.: 0561 5104-8144

**E-Mail:**  
[info@natum.de](mailto:info@natum.de)

Die Veröffentlichung der Beiträge dieser Rubrik erfolgt in Verantwortung der NATUM.

hinaus kann die HT die DNA-Schädigung in Tumorstammzellen fördern, die sonst gegen die meisten klassischen Behandlungsschemata resistent sind, und somit die Rezidivhäufigkeit signifikant erhöhen [4]. Die verstärkte Akkumulation irreversibler zellulärer DNA-Schäden unterstützt den HT-Einsatz insbesondere als Ergänzung zur Chemotherapie oder Bestrahlung [5]. Je nach Temperatur induziert HT einen apoptotischen (41–43 °C) oder einen nekrotischen Zelltod (> 43 °C) [6]. Hitze induziert darüber hinaus eine Stresserhöhung des endoplasmatischen Retikulums (ER-Stress), die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) sowie Apoptose. Somit wird eine vom Tumor bewirkte, seinem Wachstum förderliche Mikroumgebung in eine tumorfeindliche umgewandelt [7, 8].

HSP sind bei den meisten Krebsarten in der Regel mit einer schlechten Prognose verbunden. Die überexprimierten HSP nach HT führen jedoch zu einer verstärkten Immunantwort. HSP werden bei circa 41 °C freigesetzt und erreichen bei 43 °C ein Maximum [9]. Lin et al. fanden heraus, dass die maximale extrazelluläre HSP-Synthese bei 43 °C lag, ebenso wie der maximale modulatorische Effekt für die Tumorregression und die verringerte Metastasierungsrate [10]. HSP binden nach Freisetzung direkt an Antigen-präsentierende Zellen (APC) und induzieren somit eine zelluläre spezifische Immunantwort [11, 12, 13, 14]. Natürliche-Killer(NK)-Zellen können direkt ein Epitop von HSP70 erkennen, was zu einer NK-Zellproliferation führt und die zytotoxische Aktivität erhöht [15, 16].

Es ist bekannt, dass milder thermischer Stress die Aktivitäten von APC und besonders auch von dendritischen Zellen (DC) zur Kontrolle von Infektionen und Tumorwachstum reguliert [17, 18]. Die APC-Aktivierung beeinflusst direkt die tumorspezifische T-Zell-Antwort. HT reguliert hauptsächlich Phagozytose-Checkpoints, indem sie die immunogenen Iss-mich-Signale verstärkt und Iss-mich-nicht-Signale unterdrückt [19]. HT kann unreife APC und/oder APC mit immunsuppressiven Phänotypen in einen relativ reifen Typ umwandeln [20, 21]. Weiter konnte gezeigt werden, dass die

HT im Fieberbereich DC von einem Ruhezustand in einen aktivierten Status überführt [22, 23]. Die Erhitzung auf Fieberniveau kann in vitro Immunzellen auch direkt stimulieren. Die Erhitzung von CD8+ T-Zellen (39,5 °C, sechs Stunden) steigerte die Produktion von IFN- $\gamma$  und verbesserte die Abtötung von Tumorzellen [24]. Abnormale Tumorgefäße sind eine der größten Herausforderungen in der Krebstherapie, da sie den Transport von Therapeutika in das Tumorstroma behindern. Der HT-Einsatz vergrößert den Durchmesser der Tumorgefäße, was zu einer besseren Durchblutung bei Temperaturen unter 43 °C führt [25]. Diese erhöhte Durchblutung verbessert nachweislich die Sauerstoffversorgung und erhöht die Konzentration von Therapeutika im Tumorgewebe [26, 27].

### Fazit

Die HT verändert nachhaltig die immunologische Reaktivität des Tumorstromas. So ist die HT an mehreren Schritten bei der Regulierung von Signalwegen im Krebs-Immunitätszyklus beteiligt: durch die Bereitstellung von Gefahrensignalen, die Reduktion einer hypoxischen Tumorumgebung, die Rekrutierung und Umprogrammierung von Immunzellen in der Tumormikroumgebung, Veränderung der Gefäßstrukturen [28] und der Wärme induzierten Hyperperfusion des Tumorstromas. Die immunmodulatorische Wirkung macht die HT zu einer Behandlung, die in der Lage ist, in einem multimodalen Ansatz therapeutisch positive Effekte in der Krebstherapie zu generieren. Eine Kombination mit einer Immun-, Chemo- und/oder Strahlentherapie erhöht nachweislich die Effektivität der Behandlungen.

### Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15013-023-5237-3> in der Online-Version dieses Beitrags



**Dr. med. Matthias Kraft**  
BioMed-Klinik  
Betriebs GmbH  
Tischbergerstraße 5  
76887 Bad Bergzabern  
m.kraft@  
biomed-klinik.de

### Misteltherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Workshop

Termin: 8. September 2023 (online)

Anmeldung: [karlheinz.uthof@natum.de](mailto:karlheinz.uthof@natum.de)

### Weltkongress Integrative Onkologie (WOCOIO), NATUM-Sitzung

Integrative Onkologie: Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in Klinik und Praxis

Termin: 28. September 2023,

Ort: Schloss Ludwigsburg

Information/Anmeldung:

<https://wocioio.com>

### Ganzheitliche Gynäkologische Onkologie

Modul C (Maligne Erkrankungen der Zervix uteri, Vulva, Vagina und Vorstufen)

Termin: 30. September 2023 (online)

Information/Anmeldung:

[www.natum.de/ggo](http://www.natum.de/ggo)

### NATUM-Tag Baden-Baden

Vortragstagung im Rahmen der Medizinischen Woche 2023

Termin: 5. November 2023

Ort: Baden-Baden

### Intensivkurs Komplementärmedizin

Benigne gynäkologische Erkrankungen

Termin: 11. November 2023 (online)

Information/Anmeldung:

[www.natum.de/intensivkurs-be](http://www.natum.de/intensivkurs-be)

### Intensivkurs Komplementärmedizin

Gynäkologische Onkologie

Termin: 16. März 2024

Ort: Habichtswald-Klinik Kassel

### 12. Warnemünder Tage für Komplementärmedizin

Termin: 12. und 13. April 2024

Ort: Seebad Warnemünde

In all diesen Kursen werden Punkte für das Zertifikat „Ganzheitliche Frauenheilkunde“ vergeben. In den Modul-Kursen und beim NATUM-Tag werden zusätzlich CME-Punkte vergeben.