

Leitlinie zur Ganzkörper- hyperthermie

Version 1.0 | Oktober 2018

Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie e.V.

DGHT

Inhaltsverzeichnis

Einführung	10
Zielsetzung	10
Verwendungszweck	10
Die Ganzkörperhyperthermie / Allgemeine Definition	12
1. Milde und moderate Ganzkörperhyperthermie	12
1.1. Definition	12
1.2. Technische Anforderung	12
1.2.1. Hyperthermietechnik	12
1.2.2. Temperaturkontrolle / Monitoring	12
1.3. Personelle Anforderung	12
1.3.1. Pflegepersonal	12
1.3.2. Ärztliches Personal	12
1.3.3. Technisches Personal	13
1.3.4. Labor	13
1.4. Indikationen	13
1.5. Kontraindikationen	14
1.6. Durchführung der milden / moderaten Ganzkörperhyperthermie	14
1.6.1. Vorbereitung	14
1.6.2. Temperaturkontrolle	14
1.6.3. Sedierung	14
1.6.4. Chemotherapie	14
1.6.5. Supportivtherapie	15
1.6.6. Nachsorge / Überwachung	15
2. Extreme Ganzkörperhyperthermie	15
2.1. Definition	15
2.2. Technische Anforderung	15
2.2.1. Hyperthermietechnik	15
2.2.2. Temperaturkontrolle / Monitoring	15
2.3. Personelle Anforderung	15
2.3.1. Pflegepersonal	15
2.3.2. Ärztliches Personal	16
2.3.3. Technisches Personal	16
2.3.4. Labor	16
2.4. Patientenauswahl und Indikationssicherung	16

2.5. Kontraindikationen	16
2.6. Durchführung der extremen Ganzkörperhyperthermie	17
2.6.1. Vorbereitung	17
2.6.2. Temperaturkontrolle	17
2.6.3. Anästhesie	17
2.6.4. Chemotherapie	17
2.6.5. Supportivtherapie	17
2.6.6. Hyperthermieverlauf	17
2.6.7. Nachsorge / Überwachung	18
3. Dokumentation und Qualitätssicherung der Ganzkörperhyperthermie.	18
3.1. Erfassung des Therapie- u. Temperaturverlaufs.	18
3.2. Erfassung und Management von Nebenwirkungen	18
3.3. Nachuntersuchungen	18
3.4. Dokumentation von Behandlungsergebnissen	19
4. Ausblick	19
5. Anlagen	20
6. Literaturverzeichnis	23

Abbildungs- und Anlagenverzeichnis

Abbildung 1	Drei Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT) nach „heckel medizintechnik“ und „Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung“ update 01/2018 [4]	11
Abbildung 2	Evidenzgrade modifiziert nach AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) [3]	11
Anlage 1	Publikationsgestützte Behandlungsschemata zur Ganzkörperhyperthermie (GKHT) bei einigen nichtonkologischen Indikationen	20
Anlage 2	Temperatur- und Parameterüberwachung sowie deren automatische Dokumentation IRASoft® in Verbindung mit IRACOM®. Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung [9]	21
Anlage 3	Temperatur- und Parameterüberwachung sowie deren automatische Dokumentation. FebroData®. heckel medizintechnik [8]	21
Anlage 4	Beispiel für Nachsorge- und Überwachungsprotokoll gem. WHO Einteilung. gisunt® Klinik Wilhelmshaven [80]	22

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
CT	Controlled Trial - kontrollierte Studie
DGHT	Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
GKHT	Ganzkörperhyperthermie
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HT	Hyperthermie
i.v.	intravenös
LDH	Laktatdehydrogenase
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule od. TORR
min	Minuten
NIBP	nicht-invasiver Blutdruck (Non-Invasive Blood Pressure)
NYHA	New York Heart Association
Pkt.	Punkt
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPT	Partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Plasmathrombinzeit
RESP	Atemfrequenz
RCT	Randomized Controlled Trial - randomisiert-kontrollierte Studie
sKMT	systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
T	Temperatur
Tsd	Tausend
WBH	Whole-Body Hyperthermia
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach
µl	Mikroliter
5-FU	5-Fluorouracil

Leitlinie zur Ganzkörperhyperthermie

Verfassergruppe

Für den wissenschaftlichen Beirat und Vorstand der DGHT:

Dr. med. Dipl.-Med. Holger Wehner, Professur am Lehrstuhl f. integrative Medizin, Med. Akad. Moskau (RUS)
Chefarzt gisunt® Klinik, Wilhelmshaven

Dr. med. Stephan Wey, Facharzt für Innere Medizin, Naturheilverfahren, Notfallmedizin, Palliativmedizin
Fortbildung: Ernährungsmedizin, Experte für Biologische Medizin (Uni Mailand)

Dr. med. Arno Meyer, Facharzt für Anästhesiologie

Unter Berücksichtigung der Diskussionsbeiträge von:

Dr. rer. nat. Alexander von Ardenne, CEO Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH

Stefan Heckel-Reusser, CEO heckel medizintechnik GmbH

Dr. med. Hüseyin Sahinbas, Facharzt für Strahlentherapie und Radiologie, Palliativmedizin

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann, Facharzt für Radiologie und Strahlentherapie

Christian Wehner, assistant science and economics, gisunt® Klinik

Korrespondenzadresse:

Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie e.V.
Wissenschaftlicher Beirat
Infanterieweg 30 b
26129 Oldenburg
Tel.: 0441-93654586
E-Mail: info@dght-ev.de

Einführung

Die Ganzkörperhyperthermie (GKHT) oder „systemische Hyperthermie“, definiert als gesteuerte Erhöhung der Körperkerntemperatur zu therapeutischen Zwecken, ist eine der ältesten und aus den meisten Kulturkreisen überlieferten Therapieformen der Medizingeschichte mit sehr breitem Indikationsspektrum [1]. Häufig zitiert wird hierzu der Hippokrates zugeschriebene Ausspruch: „Das Fieber ist ein Heilbestreben des Organismus gegen die Krankheit, es reinigt den Körper wie ein Feuer“.

Die GKHT gründet sich u.a. auf die positive Einschätzung des natürlichen, in allen Warmblütern verbreiteten Mechanismus des Infektionsfiebers, bei dem die Erhöhung der Körperkerntemperatur als wesentliche Komponente in der Einleitung und Steuerung einer außergewöhnlichen Immunantwort fungiert. Zahlreiche präklinische Studien bestätigen das therapeutische Potential der gesteuerten Erhöhung der Körperkerntemperatur und erhellen mehr und mehr die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen [2].

In einigen nicht-onkologischen und onkologischen Indikationsbereichen konnte die Wirksamkeit der GKHT durch klinische Studien verschiedener Evidenzstufen nachgewiesen werden. Als Wirkmechanismen sind die mit Erhöhung der Körperkerntemperatur verbundene Steigerung von Perfusion und Stoffwechsel sowie Effekte auf das Hormon- und Immunsystem zu nennen. Dabei erstreckt sich der Bereich der GKHT von milden, auch häuslich durchführbaren Wärmeanwendungen über den Bereich der eigentlichen „Fiebertemperaturen“ bis hin zur intensivmedizinischen extremen GKHT. Dieses Spektrum macht klare Definitionen und Differenzierungen unabdingbar.

Zielsetzung

In voller Anerkennung der langen Tradition und im Rahmen der in der modernen Medizin geforderten Qualitätssicherung steht die heutige GKHT in zweifacher Verpflichtung:

- 1) Definition und Etablierung von Standards zur personellen Qualifikation sowie zur Betreuung und Überwachung der Patienten,
 - die ein hohes Maß an Sicherheit für Patienten und Anwender garantieren und
 - die als Grundlage für Vergütungen durch Kostenträger dienen.
- 2) Prüfung und Optimierung des therapeutischen Potentials der GKHT in den einzelnen Indikationsbereichen durch wissenschaftliche Studien. Sowohl die Vergleichbarkeit von prospektiven Studien als auch die Zusammenführung von Daten aus der Anwendungsroutine in Registerstudien erfordern Standardisierungen, insbesondere in der Terminologie und in der Erfassung von Vitalparametern.

Eine Leitlinie bewegt sich stets in einem Spannungsfeld. Auf der einen Seite steht die beschriebene Notwendigkeit der Standardisierung, auf der anderen Seite ein überlieferter und anzuerkennender methodischer Pluralismus, der die wissenschaftliche Diskussion zur Optimierung therapeutischer Konzepte fördern kann und individuellen Bedürfnissen der Patienten Rechnung trägt.

Diese Leitlinie ist offen für neue wissenschaftliche Erkenntnisse und versteht sich nicht zuletzt als Bezugspunkt kritischer Auseinandersetzungen und Diskussionen zu ihrer eigenen Überprüfung, Fortschreibung und Verbesserung.

Verwendungszweck

Die vorliegende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie e.V. betrifft primär die methodische Durchführung der GKHT. Sie gründet sowohl auf publizierten wissenschaftlichen Daten als auch auf umfangreichen Erfahrungen, besonders ihrer Mitglieder, die auf regelmäßigen Kongressen kommuniziert und diskutiert werden.

Hiermit wird die erste das gesamte Temperatur-Spektrum der GKHT umfassende Leitlinie vorgestellt. Zuvor publizierte Leitlinien zu Teilbereichen der GKHT werden berücksichtigt. Diese Leitlinie umfasst nicht die „Fiebertherapie“, auch „aktive Hyperthermie“ genannt, bei der pyrogene Substanzen zur Erhöhung der Körpertemperatur eingesetzt werden.

Ferner bezieht sich diese Leitlinie nicht auf die Anwendung von milden, kurzzeitigen Ganzkörper-Wärmeanwendungen, bei denen die Erhöhung der Körperkerntemperatur nicht als Ziel der Anwendung definiert und gemessen wird, wie z.B. bei Sauna, Infrarotkabinen und Packungen (Abb. 1, erste Spalte). Damit wird ein medizinischer Nutzen solcher Anwendungen keineswegs negiert, sondern auf die gerade bei der Sauna umfangreiche Forschung und Fachliteratur verwiesen.

Die GKHT mit ihren verschiedenen Intensitätsstufen und Anforderungen ist in der Abb. 1 zusammenfassend dargestellt. Die drei Stufen „mild“, „moderat“ und „extrem“ stellen trotz fließender Übergänge klare Bezugspunkte mit grundsätzlich unterschiedlicher Charakteristik dar. Während die milde und moderate GKHT Temperaturen im subfebrilen und regulären Fieberbereich umfassen, beide auch traditionelle naturheilkundliche Bezugspunkte haben, stellt die extreme GKHT eine moderne intensivmedizinische Maßnahme dar.

Die Bestimmung des Evidenzgrades der in dieser Leitlinie aufgeführten medizinischen Indikationen der GKHT orientiert sich an einer gering modifizierten Empfehlung der „Agency for Healthcare Research and Quality“ [3], wobei aufgrund der aktuellen Datenlage zur GKHT nur zwischen drei Hauptgruppen unterschieden wird (siehe Abb. 2):

- A** hohe Evidenz (Level 1 + 2),
- B** mittlere bis geringe Evidenz (Level 3 + 4) und
- C** niedrige Evidenz (Level 5).

Die Leitlinie umreißt in der Hauptgruppe „niedrige Evidenz“ auch überlieferte Indikationen und Indikationsbereiche der Erfahrungsheilkunde, in denen die GKHT häufig eine wichtige Rolle als Bestandteil von multimodalen, individualisierten Therapiekonzepten darstellt, auch wenn wissenschaftliche Wirkungsnachweise höherer Evidenz (noch) ausstehen.

Es wird betont, dass im Rahmen der Therapiefreiheit die Anwender der GKHT selbst für die Indikationsstellung und Therapiedurchführung verantwortlich bleiben und in Einzelfällen von der Leitlinie abweichen können und ggf. auch müssen, wenn es die individuelle Situation des Patienten erfordert.

Die Empfehlungen der Leitlinie, insbesondere bzgl. der Sedierung (s. Pkt. 1.6.3 und 2.6.3), obliegen dem ärztlichen Ermessen und sind in keinem Fall haftungsbegründend.

Indikationsspezifische Leitlinien anderer medizinischer Fachgesellschaften finden in der hier vorliegenden Leitlinie keine Berücksichtigung.

	Milde GKHT		Moderate GKHT		Extreme GKHT
Zieltemperatur Körperkern, T(rektal)	< 38,5 °C^{x)}		38,5 °C – 40,5 °C^{x)}		> 40,5 °C^{x)}
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
Patienten- überwachung	ohne Betreuung	pflegerische Betreuung T(axillär) oder T(rektal) oder T(sublingual) oder T(tympanal)	pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht ^{xx)} kontinuierlich T(rektal) ^{+) ± T(axill/tymp) + HF/SpO2 ± EKG sporadisch ± NIBP („±“ bedeutet wahlweise)}	pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht kontinuierlich T(rektal) ^{+) ± T(axill) + HF/SpO2 ± EKG/RESP sporadisch + NIBP}	ärztlich geleitete Behandlung Intensiv-Überwachung
Indikationsbereich (Auswahl)	Entspannung, Wellness	Rehabilitation, Physiotherapie, Rheumatologie, Orthopädie	Rheumatologie, Dermatologie, 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				
<p>x) Die Temperaturgrenzen zwischen den GKHT-Stufen haben nur orientierenden Charakter, da sie individuellen Schwankungen unterliegen</p> <p>xx) In Deutschland auch unter Aufsicht von Heilpraktikern</p> <p>+) Falls rektale Temperaturmessung nicht möglich ist, kann die Körpertemperatur auch vesikal oder vaginal gemessen werden</p>					

Abbildung 1: Drei Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT) nach „heckel medizintechnik“ und „Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung“ update 01/2018. [4]

Evidenzgrad	
1a	Wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCT's)
1b	wenigstens eine ausreichend große RCT
2a	wenigstens eine Studie ohne Randomisierung CT
2b	wenigstens eine Studie eines anderen Typs, quasi- experimentelle Studie
3	mehr als eine nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien oder klinische Pilotstudien
4	Stellungnahmen von Expertenkommissionen; beschreibende Studien
5	Fallserie oder eine oder mehrere Expertenmeinungen

Abbildung 2: Evidenzgrade modifiziert nach AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) [3].

Die Ganzkörperhyperthermie – Allgemeine Definition

Die GKHT ist die kontrollierte Erhöhung der Körperkerntemperatur durch Energiezufuhr von außen, entsprechend der derzeitig favorisierten, in Abb. 1 wiedergegebenen Einteilung. Sie wird auch als „passive Hyperthermie“ bezeichnet.

1. Milde und moderate Ganzkörperhyperthermie

1.1. Definition

Die milde GKHT umfasst die Erhöhung der Körperkerntemperatur auf Zieltemperaturen bis 38,5 °C. Die Anwendungsdauer teilt sich in zwei zeitliche Intensitätsstufen, kurze Dauer < 30 min und längere Dauer > 30 min (vgl. Abb. 1).

Die moderate GKHT umfasst die Erhöhung der Körperkerntemperatur auf Zieltemperaturen von 38,5 °C bis 40,5 °C. Die Anwendungsdauer im Bereich der angegebenen Zieltemperaturen teilt sich ebenfalls in zwei zeitliche Intensitätsstufen, kurze Dauer < 180 min und lange Dauer > 180 min (vgl. Abb. 1).

1.2. Technische Anforderung

1.2.1. Hyperthermiertechnik

Im Rahmen der GKHT im milden und moderaten Temperaturbereich kommen die Kontaktwärme, z.B. im Wasserbad, und die radiative Erwärmung durch Infrarotstrahlung zur Anwendung. Als besonders verträgliches Verfahren hat sich die Nutzung von wassergefiltertem Infrarot-A aus physikalischer und physiologischer Sicht durchgesetzt, bei der ein erheblicher Anteil der Infrarotstrahlung erst in jener Tiefe absorbiert wird, in der das zirkulierende Blut die absorbierte Wärmeenergie mit dem Blutfluss in alle Regionen des Körpers transportiert [5, 6, 7]. Derzeit in Deutschland am meisten verbreitet sind die Hyperthermie-Techniken nach Heckel (in früheren Systemen mit Infrarot-A+B-Strahlung, im aktuellen System regional mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung und Infrarot-C-Strahlung) [8] und die Anwendung der IRATHERM®-Technik nach von Ardenne (ausschließlich mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung) [9].

Eine Übersichtsarbeit zur GKHT inklusive der angewandten Technik findet sich in [10].

1.2.2. Temperaturkontrolle / Monitoring

Bei der milden GKHT ist eine Temperaturkontrolle ab einer Anwendungsdauer > 30 min obligatorisch. Diese kann axillär, rektal, sublingual, tympanal und zeitlich punktuell erfolgen, wobei die gemessenen Werte einschließlich der angewandten Messtechnik zu dokumentieren sind. Zu bevorzugen sind allerdings Messsysteme mit permanenter Temperaturerfassung, welche PC-dokumentiert erfolgen kann (z.B. IRacom® mit IRAsoft® [9], FebroData® [8], s. Anlagen 2 und 3).

Ab dem Temperaturniveau der moderaten GKHT entsteht mit zunehmender Temperaturhöhe für den Patienten ein thermoregulatorischer Stress, der eine pflegerische Betreuung mit ärztlicher

Aufsicht, wie in Abb. 1 vermerkt, notwendig macht. Ab Temperaturen von 38,5 °C sind als Mindestanforderung eine kontinuierliche rektale Temperaturmessung sowie die Erfassung von Herzfrequenz und SpO2 erforderlich. Es besteht weitgehend Konsens, dass die rektal gemessene Temperatur als Körperkerntemperatur betrachtet wird. Bei zeitlicher Ausdehnung der Anwendungsdauer auf > 180 min über 38,5 °C ist eine sporadische Blutdruckmessung gefordert, eine EKG/RESP-Messung und zweite kontinuierliche Temperaturmessung wahlweise. Sollte eine rektale Messung nicht möglich sein (z.B. bei Anus praeter), kann alternativ eine vesikale oder vaginale Temperaturerfassung in Betracht gezogen werden. Es ist zu beachten, dass die axilläre und stärker noch die tympanal gemessene Temperatur in der späten Aufwärmphase um etwa 0,5 – 1 Grad Celsius von der rektal gemessenen Temperatur abweichen kann.

1.3. Personelle Anforderung

1.3.1. Pflegepersonal

Für die milde GKHT mit einer Anwendungsdauer von > 30 min ist eine pflegerische Betreuung erforderlich. Hierfür sind medizinische Fachangestellte, Arzthelferinnen, Physiotherapeuten und Krankenpflegerinnen geeignet.

Bei der unsedierten/leicht sedierten moderaten GKHT mit einer Anwendungsdauer von ≤ 180 min ist die pflegerische Betreuung mit ärztlicher Aufsicht nach Abb. 1 zu fordern. Pflegerische Betreuung bedeutet als Mindestanforderung die permanente Rufbereitschaft mit Patientenruf sowie die Sicherstellung einer zuverlässigen ununterbrochenen Wahrnehmung von Warn- bzw. Alarmsignalen des Patientenmonitorings. Ärztliche Aufsicht bedeutet dabei die Anwesenheit und Rufbereitschaft eines Arztes in der die GKHT durchführenden Praxis oder Klinik.

Die sedierte moderate GKHT mit einer Anwendungsdauer von > 180 min erfordert die ständige Anwesenheit einer als Intensivpflegefachkraft ausgebildeten Person im Behandlungsraum sowie die sporadische Kontrolle durch den beaufsichtigenden Arzt.

Das Pflegepersonal muss durch den Hersteller, Beauftragten des Herstellers oder in einer die gleiche Technik verwendenden und von der DGHT als Schulungszentrum zertifizierten Praxis/Klinik eingeschult werden. Die Einschulung muss die angeleitete Durchführung zumindest einer, besser von 2–3 GKHT-Behandlungen unter Realbedingungen beinhalten. Die Einschulung ist zu dokumentieren. Auf diese Weise eingeschultes Pflegepersonal kann durch den Betreiber als „Beauftragte Person“ im Sinne der Medizinproduktebetriebsverordnung (MBetriebV) benannt werden und in Zukunft selbst Einschulungen in der eigenen Klinik / Praxis durchführen, die ebenso zu dokumentieren sind. Die Einschulung beinhaltet auch eine ausführliche Aufklärung über die in den Gebrauchsanweisungen der Geräte aufgeführten Risiken und Nebenwirkungen.

1.3.2. Ärztliches Personal

Die unsedierte/leicht sedierte moderate GKHT mit einer Anwendungsdauer von ≤ 180 min kann von einem Arzt beliebiger Fachrichtung beaufsichtigt werden. Zur Durchführung der sedierten moderaten GKHT mit einer Anwendungsdauer von > 180 min bedarf es einer entsprechenden Qualifikation und Erfahrung in der Durchführung von Sedierungen.

Der für die Durchführung der GKHT verantwortliche Arzt muss ebenfalls gemäß dem in Pkt. 1.3.1./letzter Abs. beschriebenen Prozedere eingeschult werden und kann dann als „Beauftragte Person“ im Sinne der Medizinproduktebetrieberverordnung (MBetriebV) fungieren.

Die milde und leicht sedierte moderate GKHT kann auch durch andere zur selbständigen Ausübung der Heilkunde berechtigten Personen (in Deutschland: Heilpraktiker) durchgeführt bzw. beaufsichtigt werden. Die Qualifikation zur Durchführung einschlägiger medizinischer Notfallmaßnahmen wird hierbei vorausgesetzt. Diese Leitlinie beschränkt sich zur Vereinfachung auf die Begriffe „Arzt“ und „ärztlich“, wobei in Pkt. 1 der hier genannte Personenkreis stets mit gemeint ist.

1.3.3. Technisches Personal

Technisches Personal ist für die milde und moderate GKHT nicht erforderlich. Allerdings muss das eingesetzte medizinische Personal durch sachkundige Mitarbeiter oder Beauftragte des Herstellers geschult und eingewiesen sein, um die Technik zuverlässig bedienen zu können.

1.3.4. Labor

Für den Bereich der milden und moderaten GKHT sind keine besonderen Laboruntersuchungen zwingend vorzuschreiben. Laboruntersuchungen vor, während und nach der Hyperthermiesitzung obliegen dem ärztlichen Sachverstand.

1.4. Indikationen

Durch die Einflüsse auf das Immunsystem kann insbesondere die moderate GKHT als unspezifische Therapiemaßnahme für die Behandlung von chronischen Erkrankungen, denen eine Dysfunktion des Immunsystems und/oder Einschränkungen der Gewebepерfusion zugrunde liegen, in Erwägung gezogen werden. Der Indikationsbereich erstreckt sich von chronischen Infektionen, Entzündungen und Schmerzen, Autoimmunerkrankungen und Allergien bis hin zur begleitenden Krebstherapie. Die lange Tradition dieser Therapiemethode und die geringen Risiken und Nebenwirkungen können die Durchführung von GKHT-Behandlungen unter sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen und Abwägung der individuellen Situation und der Therapiealternativen bei vielfältigen Krankheitsbildern rechtfertigen. Nachfolgend sind Indikationen bzw. Indikationsbereiche in drei Hauptgruppen aufgeführt:

Indikation	Studie	Literatur
A Indikationen, basierend auf mindestens CT oder RCT (Evidenzgrade 1 + 2) ¹		
• Fibromyalgiesyndrom	RCT+CT+CT+Pilotstudie	[11, 12, 13, 14]
• Chronische Rückenschmerzen	RCT+Pilotstudie	[15, 16]
• Ankylosierende Spondylitis	RCT+Pilotstudie	[17, 18, 19]
• Axiale Spondyloarthritis	CT	[20]
• Psoriasisarthritis	RCT	[21]
• Arterielle Hypertonie	RCT+Pilotstudie	[22, 23]
• Mittelschwere-schwere Depression	RCT+RCT+Pilotstudie	[24, 25, 26]
B Indikationen, basierend auf Vergleichsstudien, Fall-Kontroll-Studien, klinischen Pilotstudien (Evidenzgrade 3 + 4)		
• Immunkaktivierung	Pilotstudie	[27], [28, 29, 30, 31]
• Krebserkrankung – Wirkverstärkung von Standardtherapien	Pilotstudie	[32]
• Krebserkrankung im Palliativstadium – Linderung von Schmerzen und Fatigue-Syndrom	Pilotstudie	[32]
• Asthma bronchiale	Pilotstudie	[33]
• Osteoarthritis	Pilotstudie	[34]
• Systemische Sklerodermie	Pilotstudie+Pilotstudie	[23, 35, 36]
• Reizdarm	RC Pilotstudie	[37]
C Indikationen und Indikationsbereiche, basierend auf Fallserien oder Expertenmeinungen (Evidenzgrad 5)		
• Erhaltungstherapie nach kurativer Krebstherapie		[38, 39]
• Rhinitis allergica/ Heuschnupfen		[40]
• Chronische Prostatitis		[40]
• Arthrosen		[34]
• Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn		[41]
• Borreliose		[42]
• Posttraumatische Regeneration		[40]
• Detoxifikation		[44]
¹ Zu den in der höchsten Evidenzgruppe A aufgeführten Indikationen sind in Anlage 1 die zugehörigen Behandlungsschemata der durchgeführten GKHT jener Publikation mit der höchsten Evidenz angegeben.		

Bei der regionalen Hyperthermieanwendung konnte im Bereich der Sportmedizin auch eine beschleunigte Regeneration von hochbelasteter Muskulatur nachgewiesen werden [45].

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die vorliegende Leitlinie eine Indikationserweiterung keinesfalls beschränkt. Nicht in der Leitlinie aufgeführte Indikationen gelten nicht als ausgeschlossen oder ungeeignet. Im Gegenteil sollte gerade bei dieser Therapieform altes Erfahrungsgut kritisch rezipiert und ggf. erneut als therapeutische Option in Erwägung gezogen werden. Eine medizinische Übersicht der angewandten Indikationen sowie ein Review der bis dahin veröffentlichten Fachliteratur bietet in ausgearbeiteter Weise Kapitel 2 aus [1]. Ferner finden sich zahlreiche, verschiedenen Temperaturstufen zugeordnete Indikationen in [46].

1.5. Kontraindikationen

Die Kontraindikationen sind abhängig vom Grad der Temperaturerhöhung und orientieren sich vor allem an der Herz-Kreislaufbelastung und an der Möglichkeit einer unerwünschten Aktivierung von Entzündungen sowie einer Destabilisierung labiler Hormon- und Stoffwechselkonstellationen.

Hypertherme Erhöhungen der Körperkerntemperatur über 38 °C hinaus sind bei den nachfolgend aufgeführten Erkrankungen absolut und relativ kontraindiziert. Diese Kontraindikationen gründen auf Publikationen und Erfahrungswerten von in der Hyperthermie tätigen Therapeuten und können künftig sowohl Erweiterungen als auch Reduzierungen erfahren.

Absolute Kontraindikationen:

- arteriosklerotisch-zerebrale Verwirrheitszustände
- schwere zerebrale Mangel durchblutung; erhöhter Hirndruck durch perifokale Ödeme von Hirntumoren und Hirnmetastasen
- unkontrollierte Hyperthyreose
- akute schwere Entzündungen (z.B. von Lunge, Leber, Nieren)
- manifeste Insuffizienz innerer Organe aufgrund von destruktiven Entzündungsprozessen und/oder obstruktiven und destruktiven Neoplasien
- aktive kavernöse Lungentuberkulose, Spätstadien der Leberzirrhose, und Nephrosklerose
- akute thermische Hautschäden (z.B. Sonnenbrand)
- Gravidität

Relative Kontraindikationen:

- Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz (EKG-Überwachung nach kardiologischer Abklärung)
- akute Infektionen
- reduzierte Haut-Thermosensibilität und Mikrozirkulationsstörungen (z.B. diabetische Neuropathie, Chemotherapie)
- erhöhte Haut-Sensibilität (z.B. Applikation von Photosensibilisatoren)
- Neigung zu Fieberkrämpfen
- stark geschwächter oder stark beeinträchtigter Allgemeinzustand

1.6. Durchführung der milden / moderaten Ganzkörperhyperthermie

1.6.1. Vorbereitung

Es wird vorausgesetzt, dass in der täglichen Praxis vor einer Therapie ein Gespräch mit dem Arzt erfolgt und der Patient über die aktuelle Diagnostik und die Therapieoptionen sowie die daraus gestellte Indikation aufgeklärt wird. In dieses Vorbereitungsgespräch gehört auch die Aufklärung über Nebenwirkungen, so über die häufig auftretenden Unruheempfindungen durch thermoregulatorischen Stress, aber auch über das Risiko sehr selten auftretender, aber nicht völlig auszuschließender thermischer Läsionen.

Alle Behandler sind verpflichtet, die Patienten auch über die Kosten der Hyperthermiebehandlung zu unterrichten. Empfohlen wird die Einholung des schriftlichen Einverständnisses des Patienten, insbesondere wegen eventueller späterer juristischer Auseinandersetzungen. Die Vorbereitung des Patienten auf den Therapiebeginn (Kleidung, Lagerung, hygienische Rahmenbedingungen) ist abhängig von der zu applizierenden Thermodosierung (Temperaturhöhe und Wirkzeit) sowie der verwendeten Technik.

1.6.2. Temperaturkontrolle

Die Temperaturkontrolle ist Pflicht bei allen Ganzkörperhyperthermien, um die indikationsbezogene Zieltemperatur anzu steuern zu können (siehe 1.2.2.). Die Intensität sowie die Art und Weise der Dokumentation ist abhängig von der Art der GKHT sowie von Temperaturniveau und Bestrahlungszeit.

1.6.3. Sedierung

Der vom Patienten empfundene thermoregulatorische Stress ist individuell sehr unterschiedlich. Bei moderater Hyperthermie ≤ 180 min (gemäß Abb. 1) ist i.d.R. keine oder nur eine leichte Sedierung, z.B. pflanzliche oder homöopathische Beruhigungsmittel, erforderlich. In seltenen Fällen kann aber auch je nach Bedarf eine stufenweise Sedierung mit Lorazepam per os oder als Zusatz zu einer angelegten Infusion i.v. mit Midazolam erfolgen.

Bei moderater Hyperthermie > 180 min (gemäß Abb. 1) kann eine kontinuierliche Analgosedierung notwendig sein, wobei Midazolam, Fentanyl und Propofol Anwendung finden. Ein hauptsächlich auf Midazolam und Fentanyl basierendes Sedierungsprotokoll ist beschrieben in [32, 47, 48, 49].

1.6.4. Chemotherapie

Eine eventuell additiv zur Hyperthermie durchgeführte Chemotherapie darf nur unter Berücksichtigung der Vorsichtsmaßnahmen und Vorschriften für die Anwendung zytostatischer Chemotherapie unter Anleitung eines erfahrenen Arztes appliziert werden. Die Kombination von GKHT und Chemotherapie bildet ein komplexes Geschehen.

Die angestrebten Wirkmechanismen (Steigerung der Tumorgewebepfusion und Medikamentenanflutung, Steigerung des Metabolismus, immunologische Wirkungen) sind unter Berücksichtigung der Pharmakodynamik zu definieren und daraus das Timing beider Anwendungen abzuleiten.

1.6.5. Supportivtherapie

Vor, während und nach Ganzkörperhyperthermien ist jeder Dehydrierung entgegenzuwirken. Bei unseidierten Behandlungen kann dies durch Trinken oder durch Infusionen erfolgen, bei sedierten Behandlungen und Langzeitbehandlungen gemäß Abb. 1 ist eine Supportivtherapie durch Elektrolytinfusionen obligatorisch.

1.6.6. Nachsorge / Überwachung

Die Nachsorge und Überwachung der Patienten richtet sich nach der Temperaturhöhe und Therapiedauer sowie nach etwaigen Nebenwirkungen, die während der Therapie, der Abkühlungsphase oder der Nachbetreuung auftreten. Bei moderaten Hyperthermiebehandlungen ≤ 180 min und stabilen Kreislaufparametern können 30 Minuten als ausreichende Nachruhe betrachtet werden. Bei Behandlungen > 180 min sind längere Ruhe- und Überwachungszeiten bis zum Eintreten der Kreislaufstabilität erforderlich.

2. Extreme Ganzkörperhyperthermie

2.1. Definition

Die extreme GKHT umfasst die Erhöhung der Körperkerntemperatur auf Zieltemperaturen über $40,5$ °C. Die Anwendungsdauer im Bereich der Zieltemperaturen liegt i.d.R. über 60 min (s. Abb. 1).

In der aktuellen Fachdiskussion zum onkologischen Einsatz der extremen GKHT verdichtet sich die Auffassung, dass zytoreduktive Effekte mindestens $41,5$ °C erfordern und nur unter metabolisch optimierten Bedingungen (Glukose-induzierte Laktacidose und Hyperoxämie/s. sKMT) zu erreichen sind. Metabolisch optimierte Bedingungen sind ferner die Voraussetzung für die Führung von Körperkerntemperaturen oberhalb von 42 °C.

In Deutschland werden mit radiativen Systemen derzeit in praxi etwa drei Temperatur-Zeit-Regime verfolgt: Temperaturen des Hochplateaus oberhalb von $41,5$ °C über ≥ 90 min, oberhalb von $41,8$ °C über 60 ... 90 min, oberhalb von $42,0$ °C über 30 ... 60 min. Die Arbeitsgruppe um von Ardenne führte erstmalig Hochplateau-Temperaturen von $42,3$ °C im Rahmen der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie/sKMT (extreme GKHT + induzierte Hyperglykämie + relative Hyperoxämie) ein [50]. In diesem Prozedere werden heute in praxi regelmäßig Ganzkörperhyperthermien auf einem Temperaturniveau bis $42,5$ °C sicher durchgeführt. Mit einer im Warmwasserbad stattfindenden konduktiven „Heatheal-Methode“ können über wenige Minuten hinweg Temperaturen von über 43 °C realisiert werden [51].

Bezüglich extremer GKHT oberhalb von $41,5$ °C bis $41,9$ °C ist auf die Daten von Robins [52], Kerner [53], Wust [54], Hegewisch-Becker [55], Hildebrandt [56], Bakshshandeh-Bath [57], Atmaca [58], Deja [59], Ismail-Zade [60] Zhao [61] und Herzog [62, 63] zu verweisen. Übersichtsarbeiten mit praktischen Hinweisen zur Durchführung der extremen GKHT in diesem Temperaturbereich und zur Hyperthermiertechnik wurden von Hildebrandt [64] und Rowe-Horwege [10] publiziert.

Bezüglich Dokumentationen zu extremer GKHT über 42 °C wird auf die Arbeitsgruppen Steinhausen [65], Krasny [66], Takeuchi [67], von Ardenne [68], Bremer/Meyer [69], Wehner [70], von Ardenne [71] und Suvernev [72] verwiesen.

2.2. Technische Anforderung

2.2.1 Hyperthermiertechnik

Für die extreme GKHT finden die Anlagen IRATHERM[®]2000, Entermics, Aquatherm, heckel-HT3000, IRATHERM[®]1000 sowie Heatheal-WBH-TEC-LCC Anwendung.

2.2.2. Temperaturkontrolle / Monitoring

Bei der extremen GKHT, die unter tiefer intravenöser Anästhesie oder Vollnarkose durchgeführt wird, ist ein kontinuierliches Intensiv-Monitoring obligatorisch. Je nach Hyperthermie-System kommen dabei bis zu vier Temperatursensoren zum Einsatz, rektal oder/und vesikal, axillär und Hautsensoren. Zur lokalen Kontrolle der Hauttemperatur kann ein Handpyrometer mit einstellbarem Emissionskoeffizienten verwendet werden. Temperaturen, Pulsoximetrie und Einstellungen der Bestrahlungsstärke sind permanent per Computer aufzuzeichnen sowie EKG/RESP zur Überwachung beizustellen. Die Blutdruckmessung erfolgt sporadisch und ist zu dokumentieren.

Bei der extremen GKHT mit Kontaktwärme im Wasserbad ist die Temperaturmessung ebenfalls mit mehreren Kanälen obligatorisch, Wassertemperatur, rektal oder vesikal, oesophageal und nasal (vgl. [54]).

Die Temperaturmessungen sind mit entsprechenden Geräten, die dem Medizinproduktegesetz unterworfen sind, durchzuführen. Die Genauigkeit der Temperaturmessung sollte $\pm 0,1$ °C betragen.

Bewährte Beispiele für Monitoring- und Dokumentations-Systeme sind IRacom[®] mit IRAsoft[®] [9] (s. Anlage 2) und FebroData[®] [8] (s. Anlage 3).

2.3. Personelle Anforderung

An die extreme GKHT sind erhöhte personelle Anforderungen zu stellen.

2.3.1. Pflegepersonal

Es wird empfohlen, dass eine Krankenschwester bzw. ein Krankenpfleger mit intensivmedizinischer Erfahrung und/oder Ausbildung in extremer GKHT die Behandlung begleitet. Eine weitere Kraft mit der Qualifikation einer examinierten Krankenschwester bzw. eines examinierten Krankenpflegers sollte sich für Eventualitäten in Bereitschaft halten, d.h. für die therapiebegleitende Pflegekraft unterhalb einer Minute verfügbar sein. Bei Bildung neuer Teams wird die Begleitung der Behandlung durch zwei Pflegekräfte empfohlen.

Für die Heatheal[®]-Prozedur ist neben der intensivmedizinisch erfahrenen Kraft eine zweite pflegerische Kraft für weitere Messungen erforderlich, ferner eine medizinische Kraft (kann auch eine medizinische Fachangestellte/Arzthelferin sein), die für die permanente Dokumentation der mit hoher Geschwindigkeit ablaufenden Therapie verantwortlich ist. Darüber hinaus ist eine weitere eingewiesene Kraft erforderlich, welche die Wassertemperatur an verschiedenen Stellen kontrolliert und die maschinelle bzw. manuelle Verwirbelung zur Homogenisierung der Wassertemperatur durchführt. Eine Anästhesie-Pflegefachkraft für die Assistenz des narkoseführenden Arztes ist unabdingbar.

Das Pflegepersonal muss durch den Hersteller, einen Beauftragten des Herstellers oder in einer die gleiche Technik verwendenden und von der DGHT als Schulungszentrum zertifizierten Praxis / Klinik eingeschult werden. Die Einschulung muss die angeleitete Durchführung von zumindest drei, besser von mehr Behandlungen unter Realbedingungen beinhalten. Die Einschulung ist zu dokumentieren. Auf diese Weise eingeschultes Pflegepersonal kann durch den Betreiber als „Beauftragte Person“ im Sinne der Medizinproduktebetriebsverordnung (MBetreibV) benannt werden und in Zukunft selbst Einschulungen in der eigenen Klinik/Praxis durchführen, die ebenso zu dokumentieren sind. Die Einschulung beinhaltet eine ausführliche Aufklärung über die in den Gebrauchsanweisungen der Geräte aufgeführten Risiken und Nebenwirkungen.

2.3.2. Ärztliches Personal

Für die extreme GKHT ist der hyperthermieführende Arzt nicht nur aufsichtsführend, sondern führt die Therapie aktiv durch und überwacht alle Abläufe. Im Falle einer Intubationsnarkose ist zusätzlich ein Anästhesist erforderlich. Bei der tiefen intravenösen Anästhesie (Neuroleptanalgesie) kann bei entsprechender Erfahrung und/oder Ausbildung der anästhesieführende Arzt auch die Hyperthermie hauptverantwortlich durchführen. Auch für den ärztlichen Bereich ist ein zweiter Arzt in Rufbereitschaft für eventuelle Komplikationen vorzusehen, insbesondere dann, wenn der anästhesieführende Arzt auch die Hyperthermie verantwortlich führt.

Für die Heatheal®-Prozedur sind die Bereiche Hyperthermie und Anästhesie zwingend getrennt durch je einen Arzt zu besetzen. Neben dem hyperthermieführenden Arzt und dem Anästhesisten ist ein weiterer Arzt erforderlich. Infolge der speziellen Problematik der Unterwasserbehandlung (Störung bei der EKG-Ableitung) muss dieser eine Herzfunktionskontrolle sowie Kontrolle der Pulsqualität vornehmen und dem therapieführenden Arzt permanent berichten. Im Bereich der onkologischen Indikation, insbesondere bei synchroner Anwendung der Chemotherapie, sollte der therapieführende Arzt mit dem Umgang mit zytostatischen Chemotherapeutika vertraut sein bzw. ein entsprechender Arzt hinzugezogen werden.

Der für die Durchführung der GKHT verantwortliche Arzt muss ebenfalls gemäß dem in Pkt. 2.3.1. letzter Abs. beschriebenen Prozedere eingeschult werden und kann dann als „Beauftragte Person“ im Sinne der Medizinproduktebetriebsverordnung (MBetreibV) fungieren.

2.3.3. Technisches Personal

Für die extreme GKHT empfiehlt es sich, den Haustechniker mit in das Briefing für die Therapie einzubinden und verfügbar zu haben, sodass technische Störungen bzgl. Strom-, Wasser- und Sauerstoffzufuhr schnell behoben werden können und nicht zum Therapieabbruch bei dem sich in Narkose befindlichen Patienten führen.

Für die Heatheal®-Methode ist die Präsenz des Haustechnikers zwingend erforderlich, falls technische Bedienhandlungen für einen raschen Wasserwechsel notwendig werden.

2.3.4. Labor

Für die extreme GKHT ist eine Laborverlaufskontrolle erforderlich. Diese umfasst mindestens das kleine Blutbild inkl. Hämatokrit, Kreatinin, Elektrolyte, Blut-Glukosespiegel und bei pathologischen Werten

auch Leberwerte zu Beginn der Therapie und am Ende des Hochplateaus, um eine sichere Therapieführung zu gewährleisten. Die Hinzuziehung weiterer Parameter, adaptiert an Komorbidität, Ausgangswerte und Krankheitsbild, obliegt dem verantwortlichen Arzt.

Bei Durchführung der extremen GKHT im Prozedere der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie sind neben engmaschigen Blutglukose- und Laktat-Verlaufskontrollen ggf. pH-Messungen zu empfehlen (letztere nicht zwingend, aber sinnvoll bzgl. Monitoring der Tumorübersäuerung). Außerdem sind zur Verlaufskontrolle der Oxigenierung Blutgasanalysen zu Beginn, vor und nach dem Temperatur-Hochplateau anzuraten. Gleiches gilt für die Laborverlaufskontrolle der Heatheal®-Behandlung.

2.4. Patientenauswahl und Indikationssicherung

Die Patientenauswahl und Indikationssicherung erfolgt nach den bereits publizierten Indikationen und Kontraindikationen für die extreme GKHT, insbesondere stellen die in der Monographie „systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie“ beschriebenen Indikationen und Kontraindikationen [68] eine Orientierungshilfe dar. Voraussetzung für Behandlungen mit der extremen GKHT sind Patienten in einem ausreichenden Allgemeinzustand, Karnofsky-Index $\geq 60\%$, (abweichend von [68] infolge zunehmender Erfahrung mit hohen Patientenzahlen), Alter der Patienten zwischen 3 und 78 Jahren (abweichend von [68] infolge zunehmender Erfahrung), histologische Sicherung und Dokumentation des Tumorstadiums mit Nachweis des aktuellen Stadiums und die schriftliche Einwilligung der Patienten.

Onkologische Indikationen für die extreme Ganzkörperhyperthermie sind therapieresistente metastasierte Karzinome, Sarkome, maligne Melanome, Lymphome und die therapiebedürftige chronische lymphatische Leukämie.

Im nicht-onkologischen Bereich liegen Hinweise zur Wirksamkeit der extremen GKHT in der Behandlung der chronischen Borreliose vor [43].

2.5. Kontraindikationen

Kontraindikationen für die extreme GKHT:

- primäre Hirntumore (Astrozytome / Glioblastome) und gefäßnahe und/oder ventrikelnaher Hirnmetastasen; vor Hyperthermie Computertomographie / Magnetresonanztomographie zwingend erforderlich
- Psychosen, Krampfleiden und Enzephalopathien mit Hirndrucksteigerung
- alle Formen der klinisch manifesten Herzinsuffizienz > Stadium II nach NYHA
- koronare Herzkrankheit, Angina pectoris
- pathologisches Belastungs-EKG, komplexe Herzrhythmusstörungen
- Herzklappenprothesen, frequenzstarre Herzschrittmacher
- Z.n. Apoplexie
- therapeutisch nicht beeinflussbare respiratorische Insuffizienz ($PO_2 \leq 64$ mmHg, $PCO_2 \geq 48$ mmHg)
- ausgewählte Endokrinopathien

- anamnestische oder Disposition zur malignen Hyperthermie
- Gravidität
- höhergradige oder nicht korrigierbare Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
- fortgeschrittene Niereninsuffizienz
- ausgeprägte Leberfunktionsstörungen
- therapeutisch nicht beeinflussbare Hypo- oder Dysproteinämie
- Hämatopoiesestörungen (Hämoglobin-Reduktion um $\geq 30\%$), Leukozytopenie, Thrombozytopenie ≤ 80 Tsd./ μl
- fortgeschrittene Tumorkachexie bei nicht gesicherter Ernährung
- dringend frakturgefährdete Osteolysen im Achsskelett

2.6. Durchführung der extremen Ganzkörperhyperthermie

2.6.1. Vorbereitung

Die Patienten sollten in der Behandlungseinrichtung mindestens einen Tag Akklimatisationsphase hinter sich haben, d.h. der Erstkontakt in der Behandlungseinrichtung sollte 48 Stunden vor Therapiebeginn liegen. Die Laborparameter: Diff.-Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cholinesterase, Lipase, Amylase, Quickwert, PTT, PTZ, Fibrinogen, LDH und Leberwerte sind zu kontrollieren und ggf. zu therapieren. Es sollte am Vortag bereits eine Infusionstherapie im Sinne einer Substitutions- und Supportivtherapie erfolgen. Die Aufklärung des Patienten muss neben der formaljuristischen Belehrung auch umfassend bzgl. Therapieablauf erfolgen. Es ist abzusichern, dass EKG, Lungenfunktion, Thoraxröntgen und Labor den üblichen Vorbereitungen wie für einen operativen Eingriff entsprechen und vorliegen. Auch die Aufklärung über die durchzuführende Anästhesie gehört zu den Vorbereitungen. Eine Prämedikation am Vorabend ist sinnvoll, die Berücksichtigung der Nüchternzeiten bis zum Zeitpunkt der geplanten Anästhesie obligat.

2.6.2. Temperaturkontrolle

Die Temperaturkontrolle erfolgt durch Erfassung von Körperkern-temperatur (rektal oder/und intravesikal) und axillärer Temperatur sowie bis zu zwei Hauttemperaturen (ventral und dorsal). Ferner ist eine berührungslose Kontrolle der Hauttemperatur mittels Handpyrometer unverzichtbar, um Temperaturen in Überhitzungsarealen, z.B. geröteten Arealen, zu überprüfen. Hierbei sollten längerfristige thermische Überlastungen der Haut von über $43,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ vermieden werden. Intraluminale Temperaturmessungen sind möglich, aber nicht zwingend. Die rektale und intravesikale Temperaturmessung sind in der allgemeinen Fachdiskussion anerkannte Methoden zur Erfassung der Körperkerntemperatur. Temperaturmessungen im Rahmen der extremen GKHT mit Kontaktwärme im Wasserbad erfolgen wie unter Pkt. 2.2.2. beschrieben.

2.6.3. Anästhesie

Zur Anästhesie während dieses speziellen Behandlungsverfahrens bietet sich eine tiefe intravenöse Anästhesie (TIVA) in Form der Neuroleptanalgesie unter Erhaltung einer ausreichenden Spontanatmung an. Das Instrumentarium zum sofortigen Wechsel auf assistierte oder kontrollierte Beatmung unter Einsatz von Larynx-

maske bzw. Endotrachealtubus ist zwingend vorzuhalten. Dieses gilt ebenfalls für eine Absaugvorrichtung. Die Prämedikation in der Vorbereitungsphase kann durch Gabe einer Tablette Dormicum (Midazolam 7,5 mg), unmittelbar vor Lagerung in der Hyperthermieanlage, ergänzt durch Diazepam per Infusion (durchschnittlich 30 mg), während Ausrichtung und Verkabelung des Patienten erfolgen. Ab Erreichen von $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ Körperkerntemperatur kann die Neuroleptanalgesie begonnen werden, z.B. mit Disoprivan per Infusion oder mittels Perfusor (Propofol, z.B. 1%ig) und Gabe von Rapifen mittels Perfusor (Alfentanil). Mittels i.v. Applikation über Spritzenpumpen lässt sich der Narkotika-Bedarf individuell an Patient und Therapiesituation anpassen. Es finden Medikamentenkombinationen von Propofol, Midazolam und Fentanyl sowie von Disoprivan und Alfentanil Anwendung [73, 74, 75, 76]). Bei bestimmten Konstellationen oder Notwendigkeiten kann die Anästhesie auch mit Intubationsnarkose durchgeführt werden.

Im Rahmen der extremen GKHT mit Kontaktwärme im Wasserbad, insbesondere bei der Zielsetzung $42,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu überschreiten, ist eine Intubationsnarkose, ggf. mit Jetventilation, erforderlich [51].

2.6.4. Chemotherapie

Eine eventuelle Chemotherapie muss unter den geforderten Vorichtsmaßnahmen bei der Anwendung zytostatischer Chemotherapie von einem damit erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Die Chemotherapie ist nach aktuellem Kenntnisstand vor Erreichen von $41,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu applizieren. Es ist zu berücksichtigen, dass die meisten zytostatischen Chemotherapeutika eine deutliche Wirkverstärkung unter extremer GKHT erfahren, so dass entsprechende Dosisreduktionen vorgenommen werden müssen.

Besondere Vorsicht ist bei Anwendung nephrotoxischer Zytostatika, insbesondere Cisplatin, geboten, da im Gegensatz zu fast allen anderen Zytostatika hier auch die Nebenwirkungen deutlich verstärkt werden. Dieses könnte durch eine Stimulation des antidiuretischen Hormons im hohen Temperaturbereich begründet sein und würde in der Phase der temperaturbedingten Reduktion der Nierenleistung die Aktivität nephrotoxischer Substanzen steigern und schlimmstenfalls zur Dialysepflicht führen. Deshalb besteht bei Anwendung von Cisplatin in der extremen GKHT die Pflicht zur Dosisreduktion und strengen Indikationsprüfung.

2.6.5. Supportivtherapie

Als Supportivtherapie sind insbesondere Elektrolytlösungen, Glukoseinfusionen und eine inhalative O_2 -Applikation erforderlich. Auch wenn die extreme GKHT nicht im Prozedere der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie [77] durchgeführt werden soll, sind Glukoseinfusionen und eine inhalative O_2 -Applikation für eine bessere Toleranz bzw. einen verbesserten therapeutischen Index der Therapie erforderlich. Hierbei sollte zwischen 10 % und 40 %iger Glukose gewählt und eine deutliche Anhebung des paO_2 erreicht werden. Die Elektrolytsubstitution richtet sich nach der durch den Arzt zu verantwortenden vorherigen Kontrolle und berücksichtigt besonders die Spiegel von Magnesium, Kalzium, Kalium und Natrium.

2.6.6. Hyperthermieverlauf

Der Hyperthermieverlauf ist mit Hilfe geeigneter Monitorsysteme permanent zu überwachen.

Körpertemperaturen, Pulsoximetrie, EKG in mehreren Ableitungsmöglichkeiten und Atmung sowie bestrahlungsstärke-assoziierte Daten müssen permanent, der non-invasive Blutdruck sporadisch erfasst und computergestützt oder handschriftlich aufgezeichnet werden.

Alle während der extremen GKHT auftretenden Ereignisse und besonderen Maßnahmen müssen handschriftlich oder durch Computereintragung aufgezeichnet werden.

Die extreme GKHT unterteilt sich im Wesentlichen in die Phasen: Vorbereitung, Temperaturanstieg, Plateauphase und Abkühlphase (Therapiedauer = Temperaturanstieg + Plateauphase + Abkühlphase). In der Vorbereitungsphase sollte die Verkabelung mit allen Überwachungseinheiten sowie die Einbringung eines Blasenverweilkatheters realisiert werden. Bei der Lagerung des Patienten ist sorgfältig auf besonders durch Überhitzung und/oder Auflagedruck gefährdete Areale zu achten (Fersen, Kreuzbein, Schulterblätter, Ellenbogen). Bei der Lagerung sollte der Kopf leicht rekliniert sein und die Möglichkeit zur Kopfwende haben. Die Arme sollten in leicht gewinkelter Stellung in den Ellbogengelenken, die Hand- und Fingergelenke in Greiffunktion positioniert werden. Hüften und Kniegelenke sollten durch eine Knierolle leicht in minimale Beugung gebracht werden. Dabei ist zu beachten, dass die Knierolle nicht das Fibulaköpfchen von hinten drückt, um in der extremen GKHT und Langzeitlagerung keine Peronäusschädigung zu provozieren. Die Fersen sollten z.B. mit einem Fersenschoner versehen auf einer weichen Unterlage gelagert werden. Gleichzeitig ist darauf zu achten, dass einmal pro 40 Minuten eine passive Bewegung der großen Gelenke durch die betreuende Pflegekraft oder den Arzt vorgenommen wird.

Es hat sich in der Praxis, insbesondere bei schweren Patienten, bewährt, zwischenzeitlich die Fersen auch durch weiche Rollenlagerung in Höhe oberhalb des Sprunggelenkes zu entlasten. Gerade bei umfassend 5-FU-behandelten Patienten sind tieferegreifende Hornhautschädigungen zu erwarten, die dann in der Lagerung und Überhitzung zu Störungen führen könnten. Sollten Überhitzungen festgestellt werden, z.B. berührungslos mittels Handpyrometer, empfiehlt sich eine temporäre lokale Kühlung (Kaltwasser-Sprüher).

Lagerungsbesonderheiten bestehen im Rahmen der extremen GKHT mit Kontaktwärme im Wasserbad nicht. Bei dieser Methode wird bei Erreichen der Zieltemperatur der Patient aus dem Wasserbad gehoben und während der Abkühlphase weiter nachbeatmet. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die erreichte Temperatur auch nach dem Verlassen des Wasserbades noch um einige Zehntel Grad Celsius steigen kann.

2.6.7. Nachsorge / Überwachung

Die Nachsorge erfolgt bei der extremen GKHT mit Sitzwache und Monitoring über mehrere Stunden hinweg und richtet sich nach dem individuellen Verlauf der Nachbeobachtungsphase. Besondere Sorgfalt muss der Nierenfunktion gewidmet werden (stündlich Urinmenge messen). In der Nachsorge müssen regelmäßig der Blut-Glukose-Spiegel, wiederholt die Elektrolyte (je nach Verlauf) und kontrollierend das Laktat sowie bei Bedarf das Blutbild einschließlich Hämatokrit kontrolliert werden. Es empfiehlt sich zur Kontrolle auch in der Nachsorge eine Blutgasanalyse. Bei Bedarf sind Flüssigkeitsregulierung, Substitutions- und Supportivtherapie ggf. intravenöser Pufferung durchzuführen. Eine intensivmedizinische Überwachung kann bis zum nächsten Tag erforderlich sein.

3. Dokumentation und Qualitätssicherung der Ganzkörperhyperthermie

3.1. Erfassung des Therapie- u. Temperaturverlaufs

Zur Dokumentation der Hyperthermiebehandlung wird die Anwendung von speziellen Softwareprogrammen empfohlen, die eine automatische Erfassung, übersichtliche Darstellung und sichere Speicherung der therapielevanten Parameter gewährleisten. Medikationen, Nebenwirkungen und andere besondere Ereignisse sollten während der Behandlung eingegeben werden können. Nach Abschluss der Behandlung sollte ein alle gespeicherten Informationen umfassender Bericht zur Verfügung stehen und auch ausgedruckt werden können.

Zur Charakterisierung und für vergleichende Betrachtungen von milden oder moderaten GKHT kann die „Höchste mittlere Temperatur der Hyperthermiesitzung über einen Zeitraum von 60 min“, kurz T60 (oder auch T30, T90 oder T120) herangezogen werden.

Zur Charakterisierung und für vergleichende Betrachtungen einer extremen GKHT wird im Rahmen der „Quality assurance guidelines for ESHO protocols“ die Berechnung der „auf 43 °C bezogenen Thermodosis in Äquivalenzminuten“, kurz EM43, empfohlen [78].

Beispiele für die elektronische Aufzeichnung von Hyperthermiebehandlungen zweier verschiedener GKHT-Systeme sind in Anlage 2 und Anlage 3 wiedergegeben.

3.2. Erfassung und Management von Nebenwirkungen

Alle im Rahmen der Hyperthermiebehandlung auftretenden Nebenwirkungen (s. Tabelle in Anlage 4) müssen entweder handschriftlich oder per Computer-Aufzeichnung umfassend dokumentiert werden. Dies umfasst die Ausprägung, den zeitlichen Verlauf und evtl. notwendig gewordene Maßnahmen. Ein solches Nebenwirkungsmanagement erleichtert die Ursachenfindung und die Entwicklung von Vermeidungsstrategien.

Zur Verlaufsbeobachtung, Bewertung und zum Vergleich mit anderen medizinischen Einrichtungen und Anwendern kann das in Anlage 4 aufgeführte Protokoll zur Nachsorge und Überwachung als Beispiel dienen, das ein geeignetes Instrument für das Nebenwirkungsmanagement der medizinischen Einrichtung ist. Die Eintragungen von Nebenwirkungen erfolgen vor der extremen GKHT, ihr maximaler Wert nach durchgeführter Hyperthermie und 4 bis 6 Wochen nach der GKHT.

Nebenwirkungen, die durch Fehler seitens der GKHT-Systeme verursacht wurden, müssen umgehend an die jeweiligen Gerätehersteller gemeldet werden. Meldepflichten gegenüber den Behörden gemäß der Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung (MPSV) sind zu beachten.

3.3. Nachuntersuchungen

Die therapeutischen Wirkungen von GKHT-Behandlungen können häufig zeitlich verzögert eintreten, was darauf abgestimmte Nachuntersuchungen erforderlich macht.

3.4. Dokumentation von Behandlungsergebnissen

Zur Erhöhung des Evidenzgrades und damit der Akzeptanz der GKHT ist eine bessere Dokumentation der in der Routineanwendung erzielten Behandlungsergebnisse unabdingbar [79]. Die gewonnenen Daten können als Kasuistiken oder retrospektive Auswertungen publiziert werden oder in multi-institutionelle Registerstudien Eingang finden. Darüber hinaus dienen diese Daten u.a. als Grundlage für die Erarbeitung von Studiendesigns kontrollierter, prospektiver Studien. Bei onkologischen Patienten unter nebenwirkungsreicher Medikation (z.B. mit hohem Fatigue-Risiko) sowie bei Patienten in palliativer Therapiesituation und erheblicher Symptomatik (z.B. Tumorschmerzen) ist die Messung der Lebensqualität mit validierten Instrumenten (z.B. EORTC, FACT, Visuelle Analogskala Schmerz) zu empfehlen.

4. Ausblick

Die lange medizinische Tradition der gezielten Erwärmung des Körperkerns auf Fiebertemperaturen (milde und moderate GKHT) in der Behandlung verschiedener, meist chronischer Erkrankungen bürgt für die sichere Anwendung und das breite therapeutische Potential dieser Therapiemethode, die auf der Anerkennung der Heilkraft des natürlichen Fiebers auf den Organismus gründet. Heute liefert die immunologische Grundlagenforschung mit zunehmender Durchdringung der komplexen immunologischen Wirkmechanismen in wachsendem Maße die Rationale für eine systemische Hyperthermie des menschlichen Organismus.

Neue medikamentöse Therapien im Bereich der Rheumatologie und Onkologie, die auf eine punktuelle Beeinflussung immunolo-

gischer Prozesse abzielen und z.T. erstaunliche Symptomlinderungen und Rückbildungen erreichen, sind teilweise mit erheblichen Risiken und Nebenwirkungen verbunden. Hier lohnt der (Rück)blick auf eine Therapieform, die ebenfalls und in außergewöhnlicher Weise auf das Immunsystem einwirkt, allerdings mit extrem niedrigen Risiken und Nebenwirkungen. Eine geeignete Kombination beider Ansätze sollte Gegenstand künftiger Forschung sein.

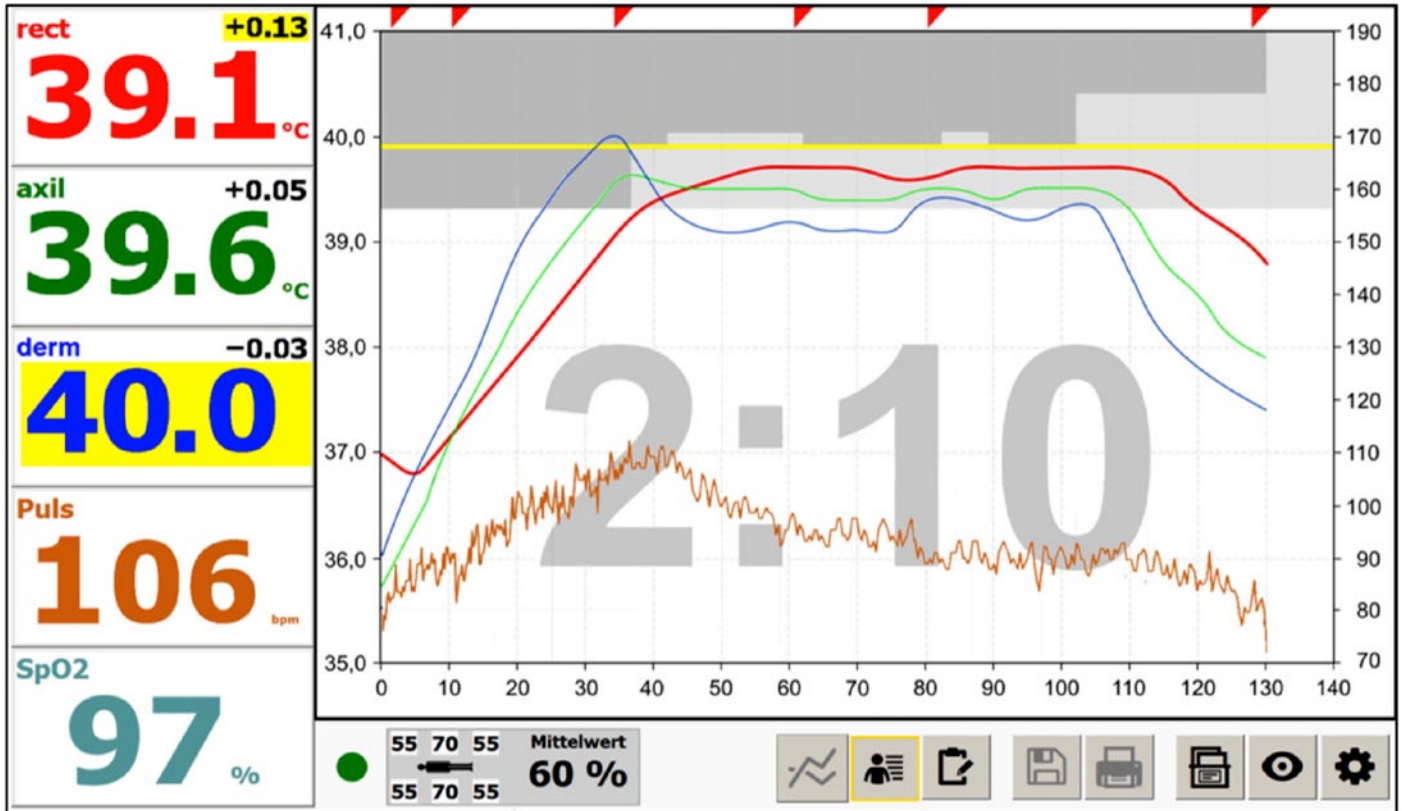
Die milde und moderate GKHT kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden zur Anwendung kommen. Bei einzelnen Indikationen konnten bereits im Rahmen von prospektiven Studien signifikant positive Ergebnisse nachgewiesen werden. Durch sorgfältige Dokumentation von in der Routineanwendung erzielten Behandlungsergebnissen sollten weitere kontrollierte Studien angestoßen werden, welche schrittweise den Evidenzgrad der milden und moderaten GKHT in verschiedenen Indikationsbereichen erhöhen.

Die extreme GKHT hat in der auf wenige Kliniken beschränkten Routineanwendung einen guten Sicherheitsstandard erreicht. In der onkologischen Anwendung steht ein unvoreingenommenes Review der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie/sKMT und ähnlicher Konzepte mit Chemotherapie sowie der damit bis heute erzielten Behandlungsergebnisse noch aus. Zum Einsatz der extremen GKHT in der Behandlung der chronischen Borreliose liegen Publikationen mit hoffnungsvollen Ergebnissen vor, die ebenfalls durch unvoreingenommene Überprüfung bestätigt werden müssen. Prospektive Studien zur Erhöhung des Evidenzgrades und somit der Akzeptanz der Methoden im Bereich der extremen GKHT sind dringend erforderlich.

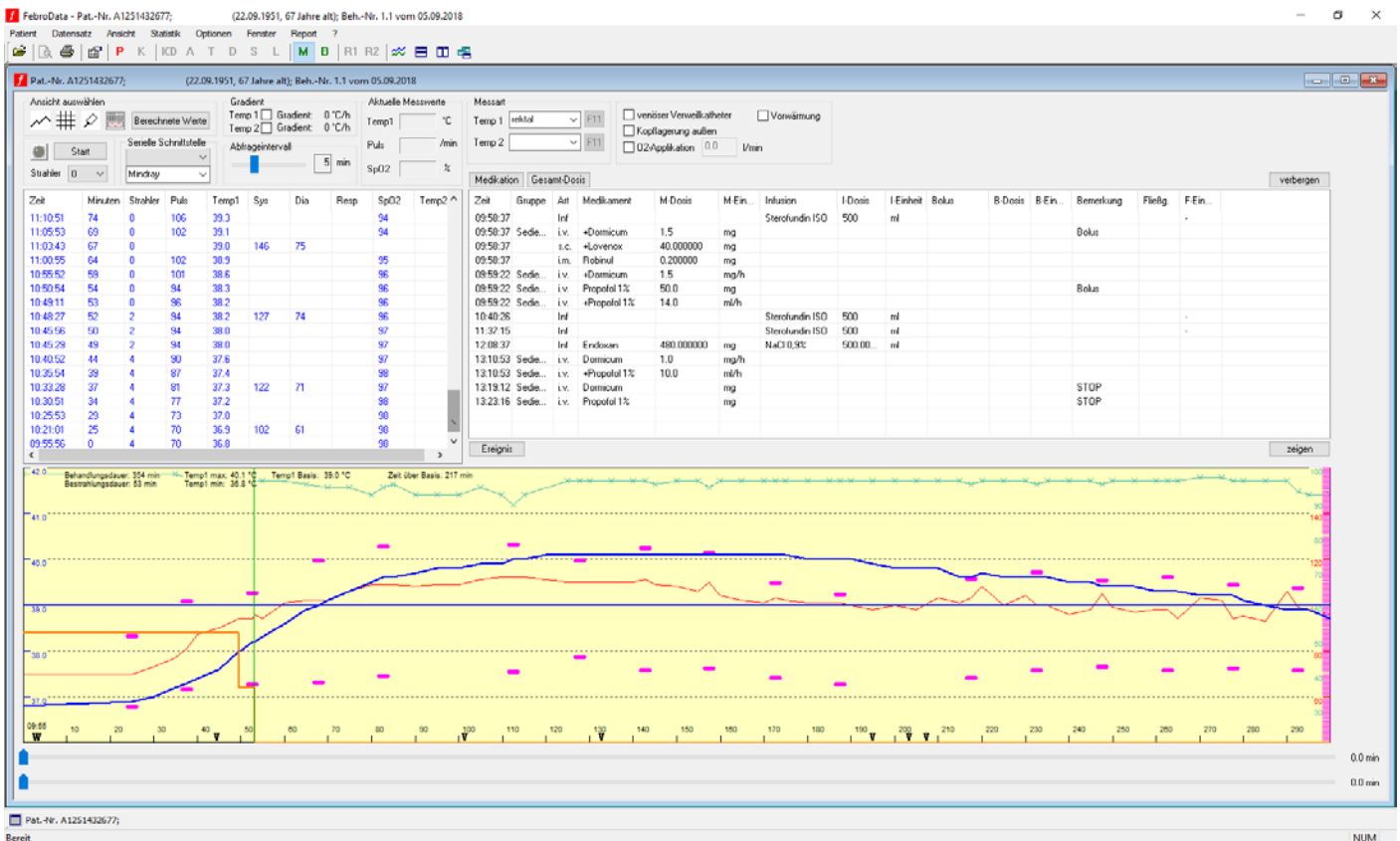
5. Anlagen

Indikation	Zieltemperatur T(rectal)	Aufwärmphase	Plateauphase; Wärmestau	Ruhephase	Sitzungszahl	Monitoring	Bemerkungen	Literatur
	°C	min	min	min				
arterielle Hypertonie	38,3	30	0	30	8 (2 × /Wo) oder 8 (alle 2 Tage)	T(axill), Puls	↓ systolisch um 22 mmHg, ↓ diastolisch um 12 mmHg, 10 % Nonresponder	[22, 23]
chronische Rückenschmerzen	38,5	45	15	30	7 (1 × /Wo)	T(rect), T(axill), Puls	prä/post 1 Jahr: Analgetikaverbrauch < 10 %	[15, 16]
Fibromyalgie-syndrom	38,1	40	15	30	6 (2 × /Wo) oder 6 (alle 2 Tage) oder 6 konsekutive Tage	T(axill), Puls	prä/post 6 Mon 20 % unter Ausgangsschmerz gemäß „Fibromyalgie Impact Questionnaire“ / FIQ	[11, 12, 13, 14]
Psoriasis-arthritis	38,5	45	15	30	6 (in 8 Tagen) oder 6 konsekutive Tage	T(rect), T(axill), Puls	prä/post 6 Mon Schmerzlinderung, ↓ DAS28 bis 3 Mon (DAS28 = Aktivitäts- und Funktions-Parameter)	[21]
Axiale Spondyloarthritis	38	30	15	120 im Bett	6 (2 × /Wo)	T(axill), Puls	prä/post 3 Mon Schmerzreduktion	[20]
ankylosierende Spondylitis	38,5	45	15	30	6 (in 8 Tagen) oder 6 konsekutive Tage	T(rect), T(axill), Puls	prä/post 3 Mon Schmerzreduktion, ↓ Krankheitsaktivitätsindex (BASDAI) 3 Mon ↓ Blutsenkungsgeschwindigkeit 3 Mon ↑ TLR-4, IL-10 (BASDAI = Bath AS Disease Activity Index)	[17, 18, 19]
systemische Sklerodermie	38,5	30	0	30	15 (2 × /Wo) oder 15 (alle 2 Tage)	T(axill), Puls	bei ca. 50 % der Pat. im 2-Jahres- Follow-up Frequenz und Schwere der Raynaud-Anfälle anhaltend und stark vermindert	[23, 35, 36]
mittelschwere-schwere Depression	38,5	110	60	0	1	T(rect), T(axill), Puls	Bereits eine einzelne GKHT- Sitzung hat einen signifikanten antidepressiven Effekt, der bis zur 6. Woche nach Behandlung anhält	[24, 25, 26]

Anlage 1: Publikationsgestützte Behandlungsschemata zur Ganzkörperhyperthermie bei einigen nichtonkologischen Indikationen.



Anlage 2: Temperatur- und Parameterüberwachung sowie deren automatische Dokumentation. IRAsoft® in Verbindung mit IRacom®. Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung [9].



Anlage 3: Temperatur- und Parameterüberwachung sowie deren automatische Dokumentation. FebroData®. heckel medizintechnik [8].

Nebenwirkung	Schweregrad nach WHO					vor sKMT	max. nach *) sKMT	max. 4-6 Wo. nach sKMT
	0	1	2	3	4			
a) hämatolog.								
Leuco	> = 4	3 ... 3,9	2 ... 2,9	1 ... 1,9	< 1			
Thrombo	> = 100	75 ... 99	50 ... 74	25 ... 49	< 25			
Hb	> = 7	6 ... 6,9	5 ... 5,9	4 ... 4,9	< 4			
Blutungen	keine	Petechien	geringer Blutverlust	starker Bl.v.: großflächige Hämatome	kreislaufwirksame Blutung			
b) gastrointest.								
Übelkeit, Erbrechen	kein(e)	Übelkeit	gelegentl. Erbrechen	antiemet. Therapie	lebensbedrohl., Infusionsbedarf			
Diarrhoe	0	bis 2 Tage	> 2 Tage	Therapie nötig	Hämorrhagie			
Obstipation	0	leicht	mäßig	Subileus	Ileus			
Stomatitis	0	Wundgefühl, Rötung	Geschwüre, feste Kost möglich	nur flüssige Kost	Infusion			
c) renal								
Krea	< = 1,25N	< = 2,5N	< = 5N	< = 10N	> = 10N			
Urin	Prot 0	< 3 g/l	< 10 g/l	> 10 g/l	neph. Syndrom			
d) Labor								
Bilirubin	< = 1,25N	< = 2,5N	< = 5N	< = 10N	> 10N			
Gamma-GT	< = 1,25N	< = 2,5N	< = 5N	< = 10N	> 10N			
AP	< = 1,25N	< = 2,5N	< = 5N	< = 10N	> 10N			
e) neurologisch								
periphere N.	0	Parästhesie	schwere P., Muskelschwäche	unerträgliche P., Gangunsicherheit	Paralyse			
andere N.	0							
f) Hautschäden	0	Erythem 24h n. sKMT	Blasen, schmerzhafte Induration	Ulzeration	chirurgische Therapie	IRA: Druck:		
g) Phlebitis	0	lokal	ausgedehnt	Nekrosen				
h) Haarausfall	0	minimal	fleckenförmig	vollständig reversibel	irreversibel			
i) Fieber	0	< 38,0 °C	38,0 ... 40,0 °C	> 40,0 °C	> 40,0 °C, mit Hypotonie			
j) Infektion	0	gering	mäßig	stark	lebensbedrohlich			
k) Schmerzen	0	gering	Therapie notwendig	Morphin nötig				
l) Pulmon. NW	0	leichte Symptome	Belastungs-dyspnoe	Ruhedyspnoe	vollst. Bettruhe notwendig			
m) cardiale NW								
Herzrhythmus	normal	Sinustachycardie < 110	monotope VES	multifokale VES	ventrikuläre Tachykardie			
Herzfunktion	normal	asymptom.	symptomat., keine Therapie	symptomat., Ansprechen auf Therapie	therapierefraktär			
arterielle Hypotonie	keine	keine Therapie notwendig	Flüssigkeitszufuhr oder andere Therapie notwendig	stationäre Therapie notwendig				
n) allerg. Reaktion	keine	Ödeme	Bronchospasmen, keine Therapie notwendig	parent. Therapie notwendig	anaphylaktischer Schock			
o) Arthralgie	keine	Schmerz gering, einseitig	Schmerz stark, doppelseitig	Bewegungseinschränkung	Schwellung, Erguss			

Anlage 4: Beispiel für Nachsorge- und Überwachungsprotokoll gem. WHO Einteilung. gisunt® Klinik Wilhelmshaven [80].

*) maximaler Beobachtungszeitpunkt nach sKMT, wenn Zeitpunkt "4-6 Wo. nach sKMT" wegen Unerreichbarkeit des Patienten nicht realisierbar ist.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Schmidt K L. Hyperthermie und Fieber, Wirkungen bei Mensch und Tier. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1987
- 2 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015; 6:335-49
- 3 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2018. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Evidenzgrad>
- 4 Heckel-Reusser S, Ardenne A von. Die drei Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT) 2018. Heckel Medizintechnik und Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung
- 5 Bachem A, Reed CI. The penetration of light through human skin. *Amer J Physiol* 1931; 97:86-91
- 6 Witte E. Über die qualitativen und quantitativen Unterschiede in den Strahlungen von Natursonne und therapeutisch genutztem Kunstlicht sowie über eine neue Lampe zur künstlichen Herstellung praktisch sonnengleichen Lichtes. *Strahlentherapie* 1937; 58:113-24
- 7 Vaupel P, Stofft E. Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung im Vergleich zu konventioneller Infrarotstrahlung oder Fango-Paraffin-Packungen: Temperaturprofile bei lokaler Wärmetherapie. In: Vaupel P, Krüger W, eds. Wärmetherapie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung. 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1995:135-147
- 8 Heckel-Hyperthermiertechnik; heckel medizintechnik GmbH, Olgastrasse 25, D-73728 Esslingen; 2018. URL: <http://www.hyperthermie.de>
- 9 Von Ardenne-Hyperthermiertechnik; Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH, Zeppelinstr. 7, 01324 Dresden; 2018. URL: <http://www.IRATHERM.de>
- 10 Rowe-Horwege RW. Hyperthermia, Systemic. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, 2nd Ed., edited by John G. Webster, John Wiley & Sons 2006:42-62
- 11 Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbächer M, Resch KL. A Randomized Controlled Trial on the Effectiveness of Mild Water-Filtered Near Infrared Whole-body Hyperthermia as an Adjunct to a Standard Multimodal Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia. *Clin J Pain* 2007; 1:67-75
- 12 Walz J, Hinzmann J, Haase I, Witte T. Ganzkörperhyperthermie in der Schmerztherapie - eine kontrollierte Studie an Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 2013; 1:38-45
- 13 Romeyke T, Stummer H. Multi-modal pain therapy of fibromyalgia syndrome with integration of systemic whole-body hyperthermia - effects on pain intensity and mental state: A non-randomised controlled study. *J Musculoskel Pain* 2014; 4:341-55
- 14 Schleenbecker HG, Schmidt KL. Zur Wirkung einer iterativen milden Ganzkörperhyperthermie auf den Fibromyalgieschmerz. *Phys. Rehab. Kur Med* 1998; 8:113-117
- 15 Ettrich U, Konrad B, Prate K, Seifert J, Krummenauer F. Milde Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit stationärer multimodal orientierter Schmerztherapie - Evaluation bei Patienten mit chronischem unspezifischem lumbalem Rückenschmerz. *Orthopäde* 2014; 2:165-74
- 16 Weller E, Ullrich D. Infrarot-A-Hyperthermie-Anwendung bei Patienten mit Analgetica-Abusus wegen chronischer Rückenschmerzen. Vortrag auf dem 95. Kongress der Gesellschaft für Phys Med und Rehab 5.10.1990
- 17 Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei ankylosierender Spondylitis - eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Akt Rheumatol* 2017; 2:122-28
- 18 Zauner D, Quehenberger F, Hermann J, Dejaco C, Stradner MH, Stojakovic T, Angerer H, Rinner B, Graninger WB. Whole body hyperthermia treatment increases interleukin 10 and toll-like receptor 4 expression in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. *Int J Hyperthermia* 2014; 6:393-401
- 19 Tarner IH, Ladner UM, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009; 4:397-402
- 20 Stegemann I, Hinzmann J, Haase I, Witte T. Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis. *Orthopädie & Unfallchirurgie Praxis* 2013; 10:458-63
- 21 Lange U, Schwab F, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Arthritis psoriatica - eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Akt Rheumatol* 2014; 5:310-16
- 22 Mischke M. Wirkungen einer einmaligen bzw. seriellen Infrarot-A-Hyperthermie bei Patienten mit arterieller Hypertonie der WHO-Stadien I und II. Diss. Humboldt-Universität Berlin 18.07.1991
- 23 Meffert H, Scherf HP, Meffert B. Milde Infrarot-A-Hyperthermie: Auswirkungen von Serienbestrahlungen mit wassergefilterter Infrarotstrahlung auf Gesunde und Kranke mit arterieller Hypertonie bzw. systemischer Sklerodermie. *Akt Dermatol* 1993; 19:142-48
- 24 Janssen CW, Lowry CA, Mehl MR, Allen JJB, Kelly KL, Gartner DE, Medrano A, Begay TK, Rentscher K, White JJ, Fridman A, Roberts LJ, Robbins ML, Hanusch KU, Cole SP, Raison CL. Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depressive Disorder - A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 8:789-95
- 25 Naumann J, Grebe J, Kaifel S, Weinert T, Sadaghiani C, Huber R. Effects of hyperthermic baths on depression, sleep and heart rate variability in patients with depressive disorder: a randomized clinical pilot trial *BMC Complement Altern Med* 2017; 17:172
- 26 Hanusch KU, Janssen CH, Billheimer D, Jenkins I, Spurgeon E, Lowry CA, Raison CL. Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depression: Associations With Thermoregulatory Cooling. *Am J Psychiatry* 2013, 170:7
- 27 Kobayashi Y, Ito Y, Ostapenko VV, Sakai M, Matsushita N, Imai K, Shimizu K, Aruga A, Tanigawa K. Fever-range whole-body heat treatment stimulates antigen-specific T-cell responses in humans. *Immunology Letters* 2014; 162:256-61
- 28 Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, Repasky EA. Effector CD8+T cell IFN-γ production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia. *Int J of Hyperthermia* 2012; 1:9-18
- 29 Gaipal U. Immunologische Wirkungsmechanismen der Hyperthermie. 22. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie 16.06.2016. Mannheim
- 30 Weigelin B. Activating serial killers of cancer cells with artificial fever: Hyperthermia as supporting strategy for immunotherapy of cancer. Symposium - Modern Hyperthermia 14.11.2015. Krakow
- 31 Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 6: 550-58
- 32 Bull JMC, Scott GL, Strebel FR, Nagle VL, Oliver D, Redwine M, Rowe RW, Ahn CW, Koch SM. Fever-range whole-body thermal therapy combined with cisplatin, gemcitabine and daily interferon-α: A description of a phase I-II protocol. *Int J Hyperthermia* 2008; 8:649-62
- 33 Zaltenbach G. Erfahrungen bei Asthma bronchiale und anderen Atemwegserkrankungen mit Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie und Hyperthermie. *Erfahrungsheilkunde* 1988; 2:79-82
- 34 Brockow T, Beck I, Müller H, Resch KL. Applicability auf effectiveness of mild infrared whole body hyperthermia in symptomatic osteoarthritis - a pilot study. Abstract, 9th Annual Symposium on Complementary Health Care, 4th - 6th December 2002 Exeter, UK
- 35 Förster J, Fleischanderl S, Wittstock S, Storch A, Meffert H. Letter to the Editor: Infrared-Mediated Hyperthermia is Effective in the Treatment of Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon. *J Investig Dermatol* 2005; 6:1313-16
- 36 Förster J, Storch A, Fleischanderl S, Wittstock S, Pfeiffer S, Riemekasten G, Worm M. Neutrophil respiratory burst is decreased in scleroderma and normalized by near-infrared mediated hyperthermia. *Clin Exp Dermatol* 2006; 6:799-806
- 37 Sachse C. Studie der Charité Berlin: Ganzkörperhyperthermie bei Reizdarmsyndrom. VII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2016:11
- 38 Wey S. Mammakarzinom - komplementäre Praxis. *EHK* 2017; 66:302-14
- 39 Wey S. 14 Jahre Fiebertherapie/Ganzkörperhyperthermie in der onkologischen Rezidivprophylaxe. Abstract VII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2016
- 40 Heckel M, Heckel I. Beobachtungen an 479 Infrarot-Hyperthermie-Behandlungen - Beitrag zur Methode der Ganzkörperüberwärmung. *Med Welt* 1979; 30:971-75

- 41 Lexer G. Hyperthermie bei entzündlichen Darmerkrankungen. Abstract „Hyperthermie einst und heute – Symposium aus Anlass des 80. Jahrestages der Verleihung des Nobelpreises für Medizin an Julius Wagner-Jauregg. GAMED Wien, 2007
- 42 Zais ODA. Hyperthermie und Borreliose – Verschiedene Therapiestrategien. Abstract VIII. Hyperthermie-Symposium der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2017:6
- 43 Douwes F. Komplextherapie der chronischen Borreliose (Lyme Disease) – Ein neuer Therapieansatz: die Antibiotika augmentierte Thermoeradikation (AAT). OM & Ernährung 2018 | Nr. 164, S. F10-F15
- 44 Kleef R. Hyperthermie und Entgiftung. OM & Ernährung 2011; 135:7
- 45 Hoffmann G. Prävention durch Bewegung und Sport. Dt Ärzteblatt 2002; 9:A577-80
- 46 Heckel M. Ganzkörper-Hyperthermie und Fiebertherapie, Grundlagen und Praxis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1990
- 47 Dancsak T, Figueroa G, Ottosen M, Bull J, Koch S. Management of conscious sedation for patients undergoing fever-range whole body thermal therapy for advanced and metastatic malignancies. Poster Abstract ICHO 2008, 9.-12.04.2008
- 48 Scott GL, Bull GMC, Koch SM. Management of conscious sedation for the comfort and control of physiological/hemodynamic factors of patients with advanced/or metastatic malignancies undergoing fever-range whole-body hyperthermia (FR-WBH) thermo-chemo-bio-therapy. In: 9th Int Congr on Hyperthermic Oncology 2004 April 20. St. Louis Missouri, 2004:89
- 49 Kraybill WG, Olenki T, Evans SS, Ostberg JR, O’Lery KA, Gibbs JF, Repasky EA. A phase I study of fever-range whole-body hyperthermia (FR-WBH) in patients with advanced solid tumours: correlation with mouse models. Int J Hyperthermia 2002; 3: 253-66
- 50 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997:110 ff
- 51 WBH TEC LLC High Level Whole Body Hyperthermia, P.O. Box 32267, Washington, D.C., 20007, USA
- 52 Robins HI, Cohen JD, Schmitt CL, Tutsch KD, Feyerabend C, Arzoomanian RZ, Alberti D, Oleire F, Longo W, Heiss C, Rushing D, Love R, Spriggs D. Phase-I Clinical trial of carboplatin and 41.8 °C whole-body hyperthermia in cancer patients. J Clin Oncol 1993;11:1787-94
- 53 Kerner T, Deja M, Ahlers O, Löffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H. Whole-body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies. Intensive Care Med 1999; 25:959-65.
- 54 Wust P, Riess H, Hildebrandt B, Löffel J, Deja M, Ahlers O, Kerner T, von Ardenne A, Felix R. Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM2000. Int J Hyperthermia 2000; 4:325-39
- 55 Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK. Whole-body hyperthermia (41.8 degrees C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. Ann Oncol 2002; 8:1197-1204
- 56 Hildebrandt B, Dräger J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Stroczyński C, Ahlers O, Felix R, Riess H, Wust P. Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne’s systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a phase I/II study. Int. J. Hyperthermia 2004; 3:317-33
- 57 Bakhshandeh-Bath A, Stoltz AS, Homann N, Wagner T, Stölting S, Peters SO. Preclinical and clinical aspects of carboplatin and gemcitabine combined with whole-body hyperthermia for pancreatic adenocarcinoma. Anticancer Res 2009 A; 8:3069-77
- 58 Atmaca A, Al-Batran SE, Neumann A, Kolassa Y, Jäger D, Knuth A, Jäger E. Whole-body hyperthermia (WBH) in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian cancer – a phase II study. Gynecol Oncol 2009; 2:384-8
- 59 Deja M, Ahlers O, Macguill M, Wust P, Hildebrandt B, Riess H, Kerner T. Changes in hepatic blood flow during whole body hyperthermia. Int J Hyperthermia 2010; 2:95-100
- 60 Ismail-Zade RS, Zhavrid EA, Aleinikova OV, Potapnev MP, Belevtsev MV, Isaikina Ial, Vashkevich EP, Savitskii VP. Use of LAK-cells and systemic chemotherapy with hyperthermia in the management of chemo-resistant tumors. Vopr Onkol 2010; 6:681-6
- 61 Zhao C, Dai C, Chen X. Whole-body hyperthermia combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of stage IV advanced gastric cancer. Int J Hyperthermia 2012; 8:735-41
- 62 Herzog A. Extreme Ganzkörperhyperthermie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Abstract VII. Hyperthermie-Symposium der DGHT Berlin Sept 2016:14
- 63 Herzog A. Prolonged survival times in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer after chemotherapy in combination with hyperthermia, Abstract ICHO, 11.-15.04.2016
- 64 Hildebrandt B, Hegewisch-Becker, Kerner T, Nierhaus A, Bakhshandeh-Bath A, Janny W, Zumschlinge R, Sommer H, Riess H, Wust P. Current status of radiant whole-body hyperthermia at temperatures > 41.5 °C and practical guidelines for the treatment of adults. The German ‘Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia’. Int J Hyperthermia 2005; 2:169-183
- 65 Steinhausen D, Meyer WK, Ardenne Mvon. Evaluation of systemic tolerance of 42.0 degrees C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia – A Phase-I study. Strahlenther Onkol 1994; 6:322-34
- 66 Krasny SA, Mavrichev AS, Zhavrid EA, Sukonko OG, Polyakov SL. Combined treatment of renal cancer invading renal vein or vena cava interior. Experimental Oncology 1995; 17:318-322
- 67 Takeuchi T, Takeuchi A, Yokoyama M. Clinical experiences of far-Infrared WBH by the use of RHD 2002, In: Proc. of the 7th Int. Congr on Hyperth Onc, Roma, April 9-13 1996, Volume II:272-74.
- 68 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1997
- 69 Bremer K, Meyer A, Lohmann R. Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasized pretreated progressive breast, ovarian and colorectal carcinomas. Tumordiagn u Ther 2001; 22: 115-20
- 70 Wehner H, Ardenne Avon, Kaltofen S. Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. Int J Hyperthermia 2001; 17:19-30
- 71 Ardenne Avon, Wehner H. Extreme whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation. In: Baronzio GF, Hager ED, eds. Locoregional radiofrequency-perfusional and whole-body hyperthermia in cancer treatment: New clinical aspects. Georgetown: Landes Bioscience; 2005
- 72 Suvernev AV, Ivanov GV, Novozhilov SYu, Yefremov AV. Intensive hyperthermia therapy. Novosibirsk: Siberian Research Institute of Hyperthermia – Academic Publishing House GEO; 2011
- 73 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997:186
- 74 Gaworek J, Mayer CT. Tödliche Hitze für Tumorzellen. Pflegezeitschrift 2003;1:15-18
- 75 Reichel M, Scheeren T, Douwes O, Konrad RM. Tief intravenöse Analgosedierung zur extremen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie. Forum Komplementäre Onkologie, In: Die Naturheilkunde 2004;3:4-8
- 76 Gaworek J, Douwes F. Tödliche Hitze für Tumorzellen – extreme Ganzkörperhyperthermie in der Onkologie (Teil 1). Forum Komplementäre Onkologie In: Die Naturheilkunde 2004;5:5-7. (Teil 2). Forum Hyperthermie, In: Die Naturheilkunde 2005;1:5-9
- 77 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997:182
- 78 Hand JW, Legendijk JJW, Bach AJ, Bolomey JC. Quality assurance guidelines for ESHO protocols. Int J Hyperthermia 1989; 5:421-28
- 79 Heckel-Reusser S. Increasing the level of evidence – achievements and failures. Abstract VIII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2017
- 80 Wehner H. Nachsorge- und Überwachungsprotokoll gem. WHO Einteilung. gisunt® Klinik, Mühlenweg 144; 26384 Wilhelmshaven 2017. URL: <http://www.gisunt-klinik.de>