

Biologische Wirkungen des Lichtes.

Medizinische Anwendungen.

Balázs Kiss

kissb3@gmail.com



**Myofilament-Mechanobiophysik Forschungsgruppe,
Semmelweis Universität,
Institut für Biophysik und Strahlenbiologie.**

07. November 2023.

Schritte der biologischen Wirkung

Wellenlänge	Abkürzung	Bezeichnung
100–280 nm	UV-C*	(fernes UV)
280–315 nm	UV-B	(Dorno-Strahlung)
315–400 nm	UV-A	(nahes UV)
400–420 nm	VIS	Violett
420–490 nm		Blau
490–540 nm		Grün
540–600 nm		Gelb
600–760 nm		Rot
0,76–1,4 µm	IR-A	(nahes IR)
1,4–3 µm	IR-B	(mittleres IR)
3–1000 µm	IR-C	(fernes IR)

*Unterhalb 180 nm: Vakuum-UV, weil er von N₂ und O₂ Molekülen (Luft) absorbiert wird und deswegen kann sich nur im Vakuum fortpflanzen.

Photophysischer Prozess (Lichtabsorption)

$10^{-17} - 10^{-12} \text{ s}$



Photochemische Reaktion

10^{-10} s

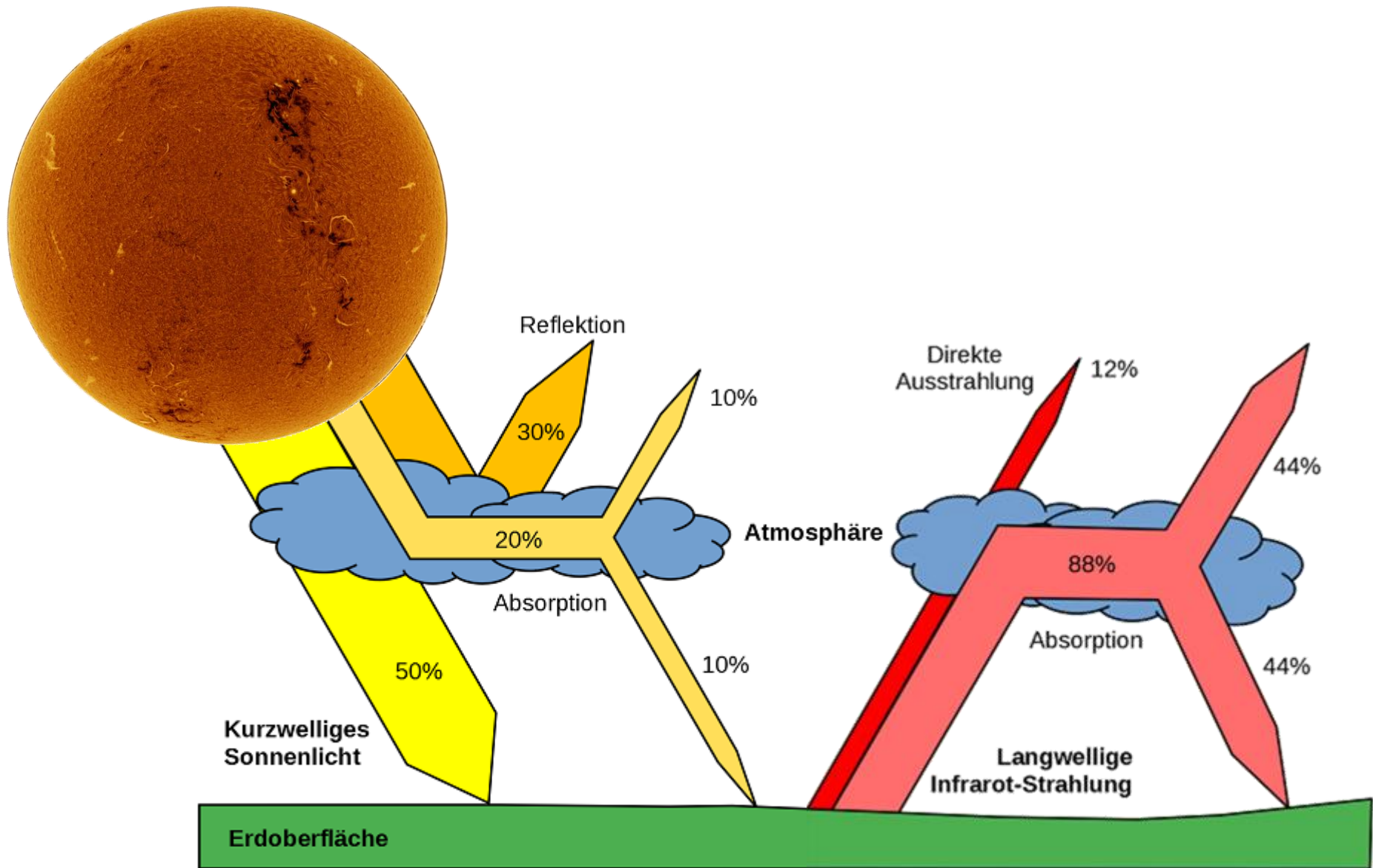


Photobiologische Wirkung

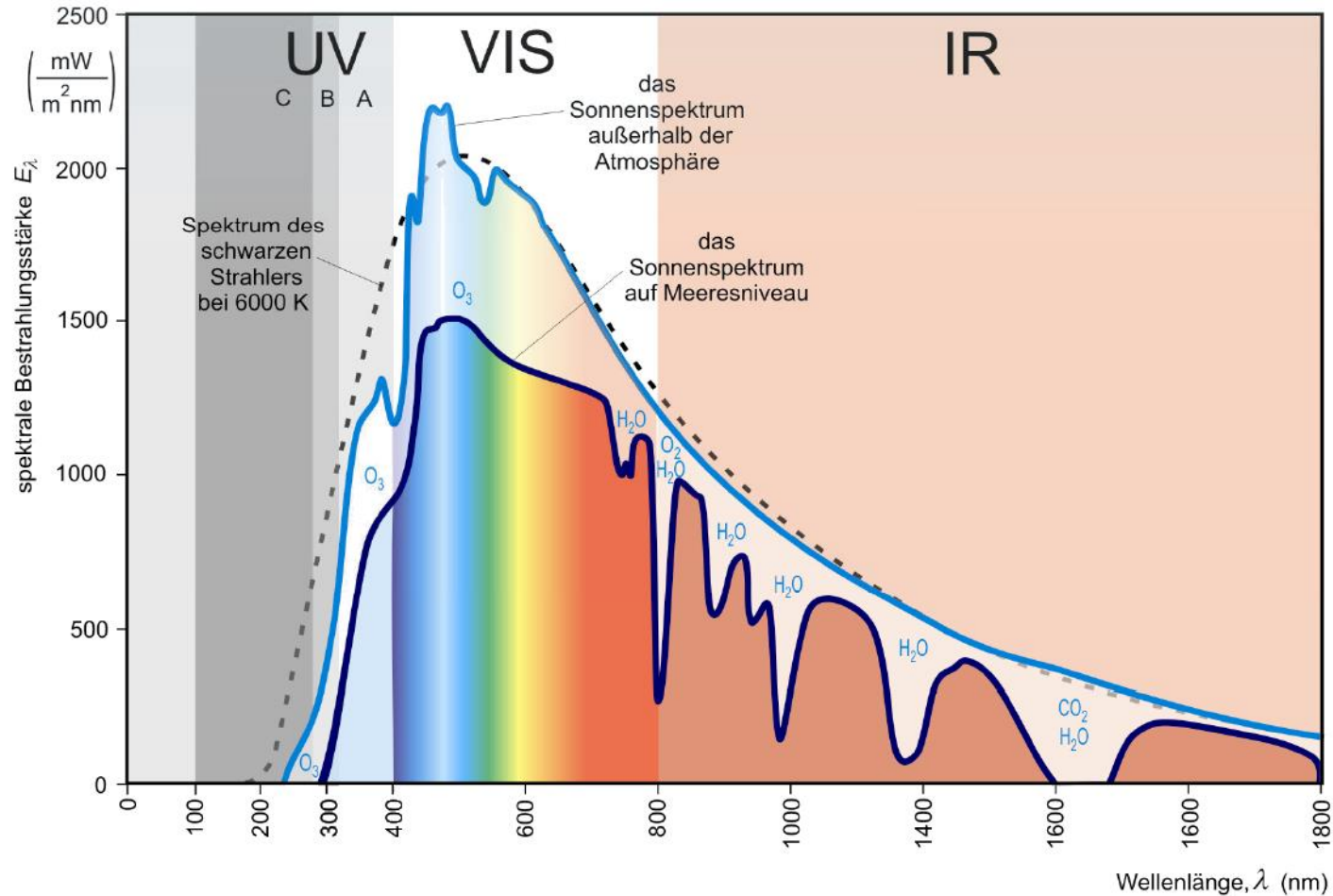
Sekunden, Stunden, Tage, ...

Die Absorption (und dadurch die Energie) des Lichtes ist notwendig zu der photobiologischen Wirkung!

Natürliche Lichtquelle: die Sonne

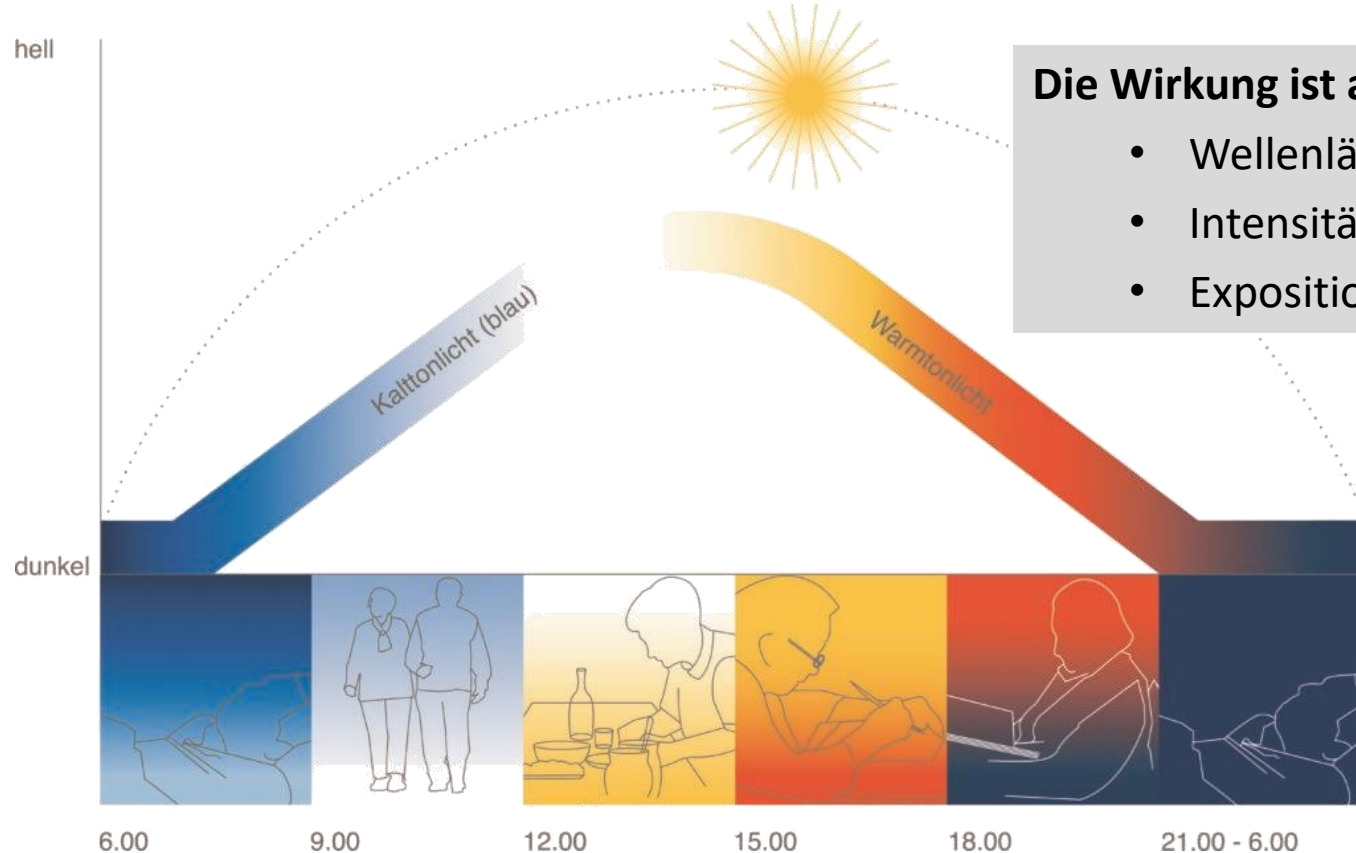


Auf die Erdoberfläche einfallendes Sonnenspektrum



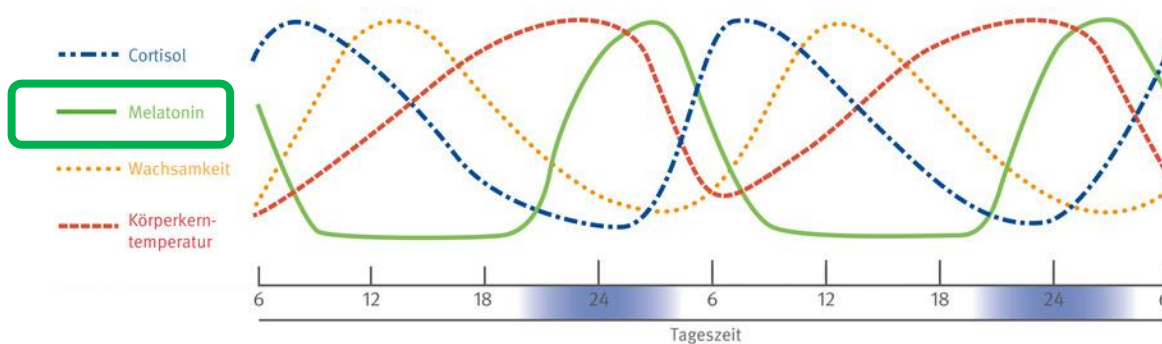
- Ozon (O_3): Herausfilterung der kurzwelligen Komponenten
- H_2O : Herausfilterung der langwelligen Komponenten

Wirkung des Sonnenlichtes auf den Mensch

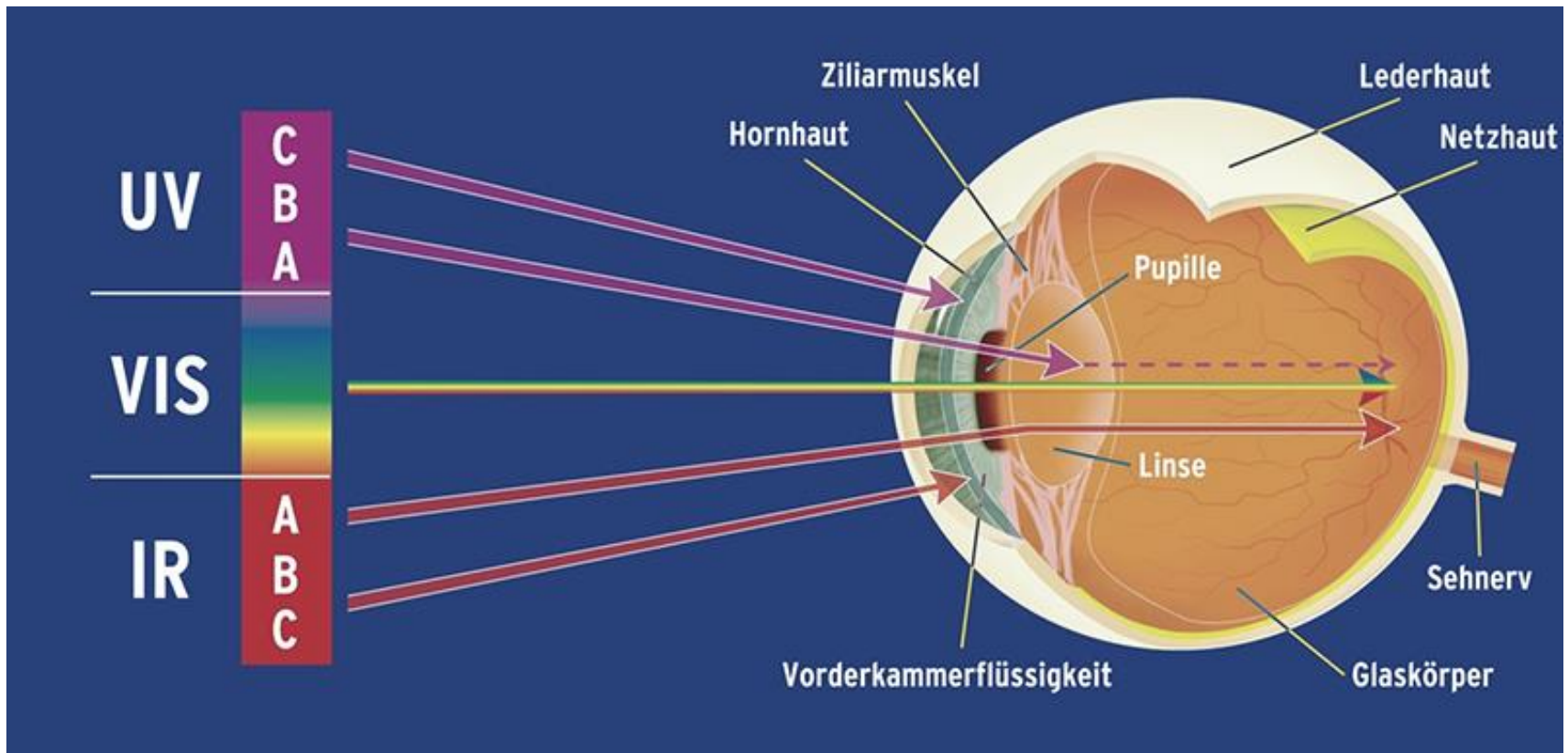


Die Wirkung ist abhängig von:

- Wellenlänge (λ)
- Intensität (J)
- Expositionszeit (t)

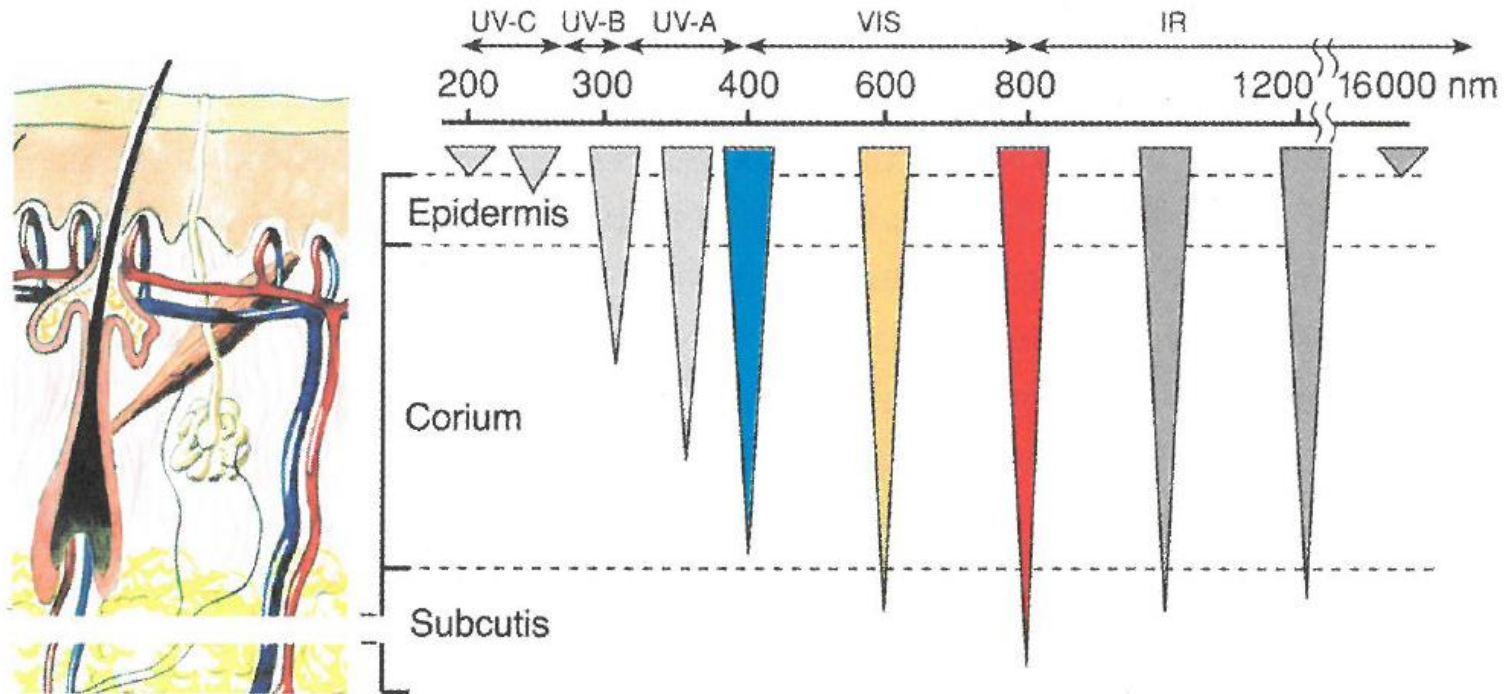


#1 - Zielorgan des Sonnenlichtes: Auge



- Die Eindringtiefe hängt von der Wellenlänge des Lichtes ab
 - Absorption: $A(\lambda)$
 - Reflexion: $\rho(\lambda)$
- Maximale Eindringtiefe: **sichtbares Licht** („VIS“)

#2 - Zielorgan des Sonnenlichtes: Haut

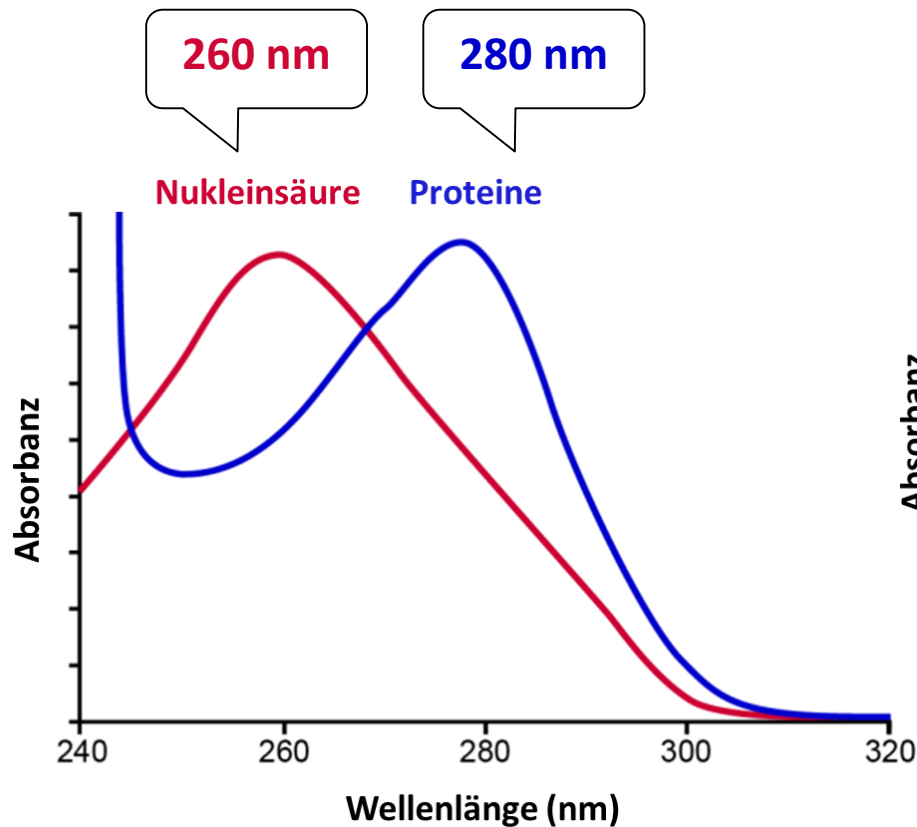


- Die Eindringtiefe hängt von der Wellenlänge des Lichtes ab
 - Absorption: $A(\lambda)$
 - Reflexion: $\rho(\lambda)$
- Maximale Eindringtiefe: **rotes Licht**

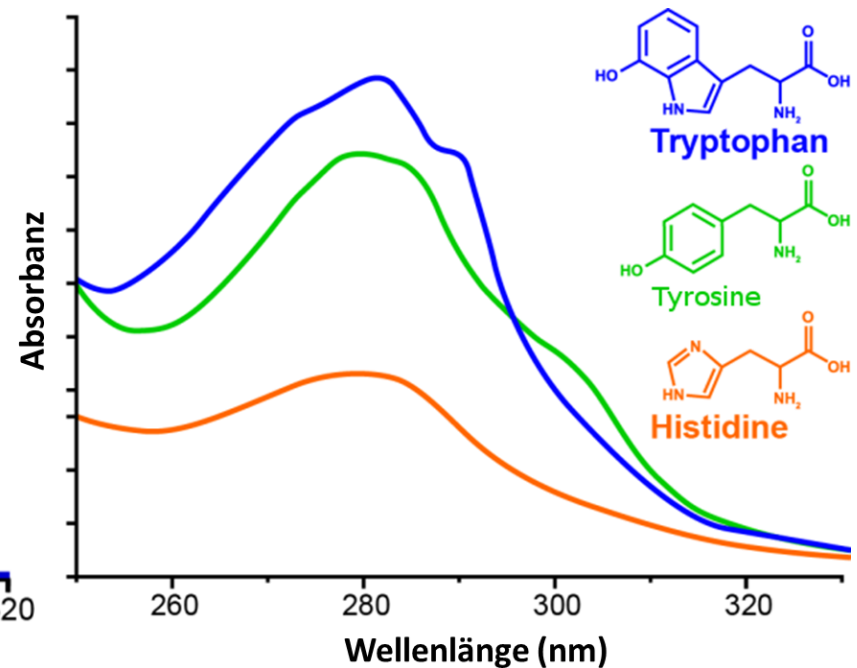
Welche Moleküle absorbieren das Licht?

Die Chromophoren...

Endogene Chromophoren: Nukleinsäuren, Proteine, Melanin, Opsin, Urocaninsäure, ...



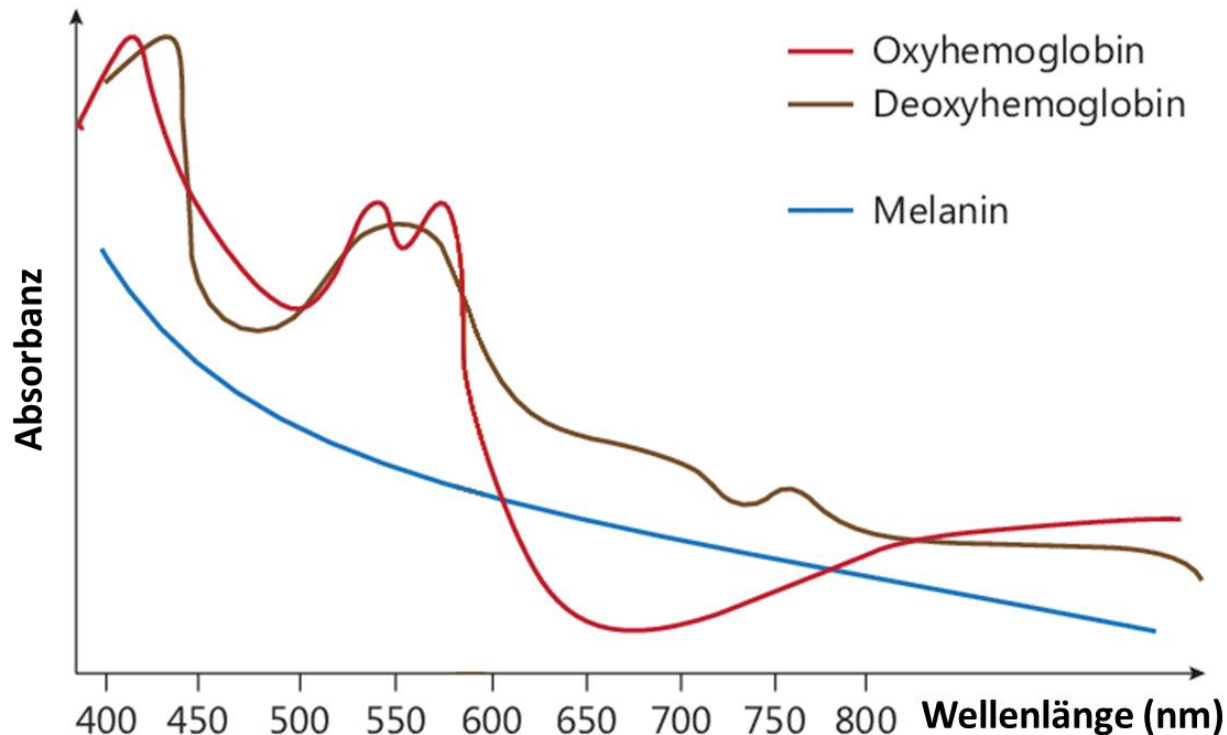
Absorptionsspektren von aromatischen Aminosäuren



Welche Moleküle absorbieren das Licht?

Die Chromophoren...

Endogene Chromophoren (Fortsetzung): ...Melanin, Hämoglobin, β -Karotin.

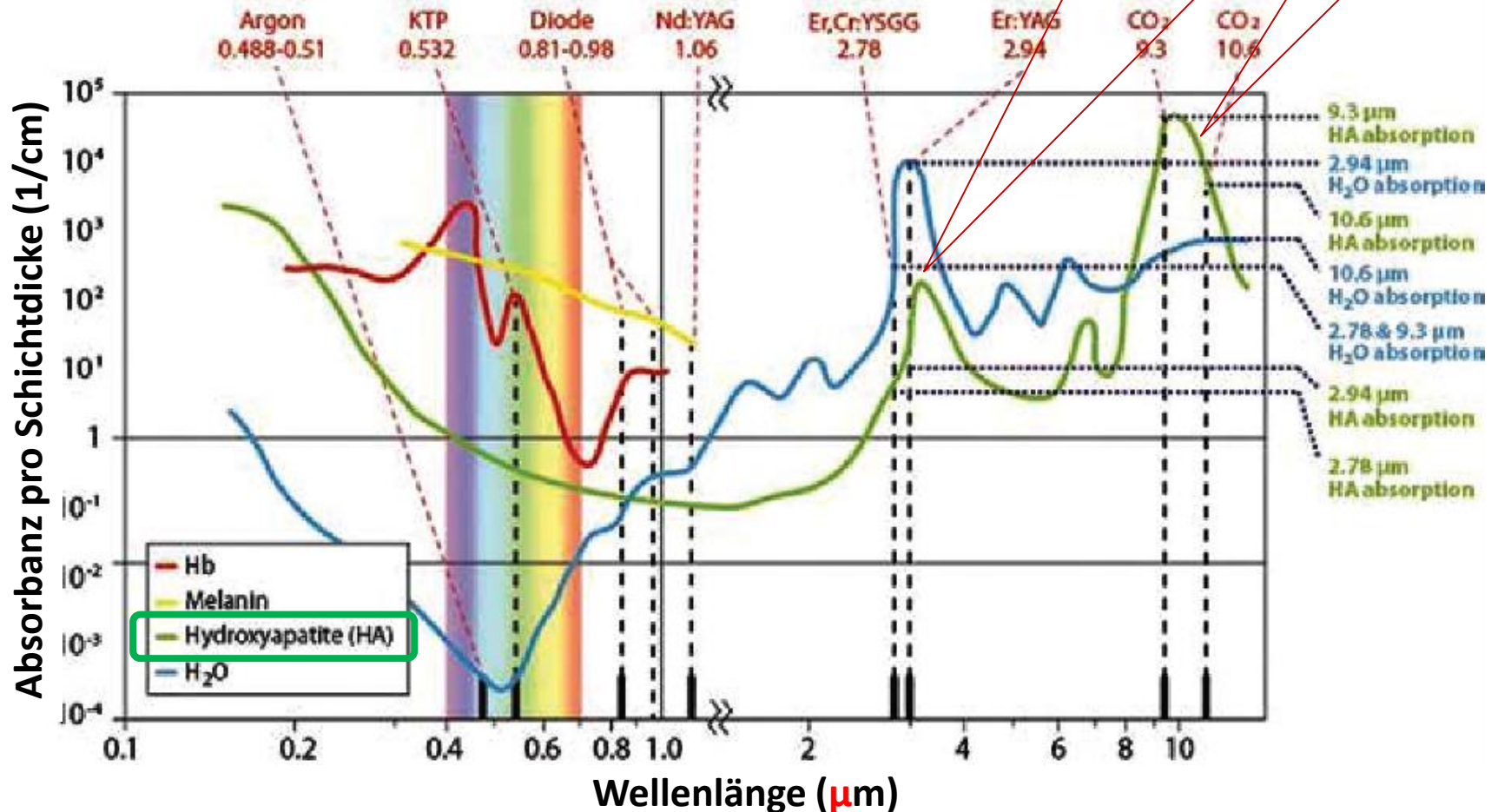


Exogene Chromophoren: Lebensmittelfarbstoffe, Kosmetik, Medikamente...

Was absorbiert das Licht?

Auch Hydroxylapatit...

... stark im infraroten Bereich



Photochemische Reaktionen

Photophysischer Prozess

(Lichtabsorption)

$10^{-17} - 10^{-12} \text{ s}$

Angeregter Zustand

Lumineszenz

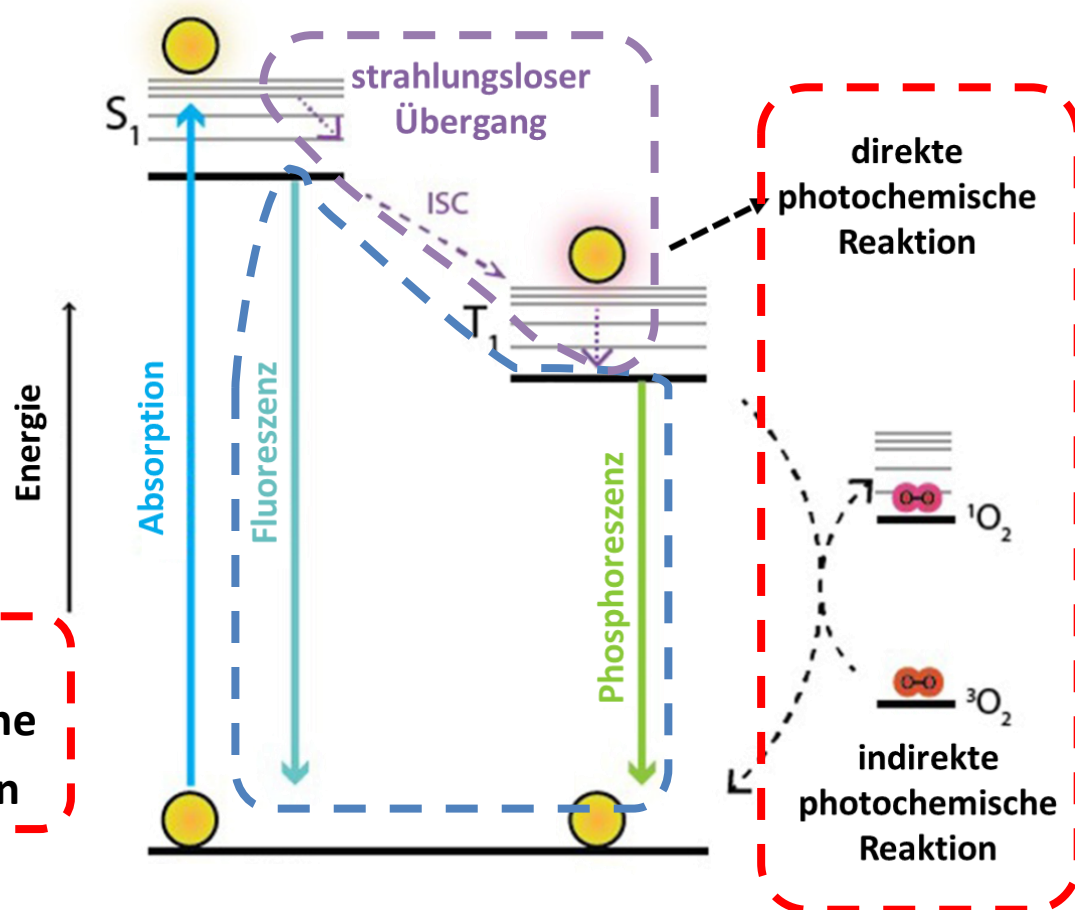
- Fluoreszenz
- Phosphoreszenz

strahlungs-
loser

Übergang

(„thermischer
Übergang“)

photo-
chemische
Reaktion



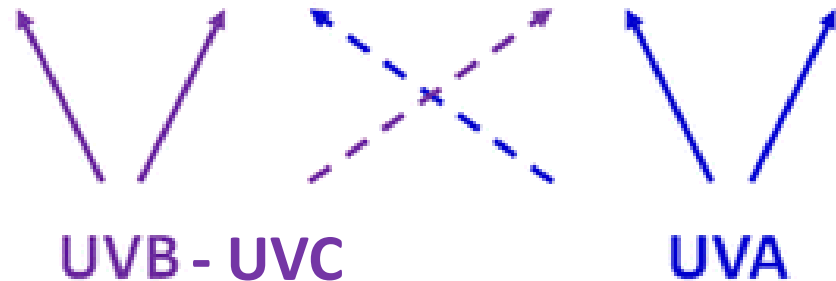
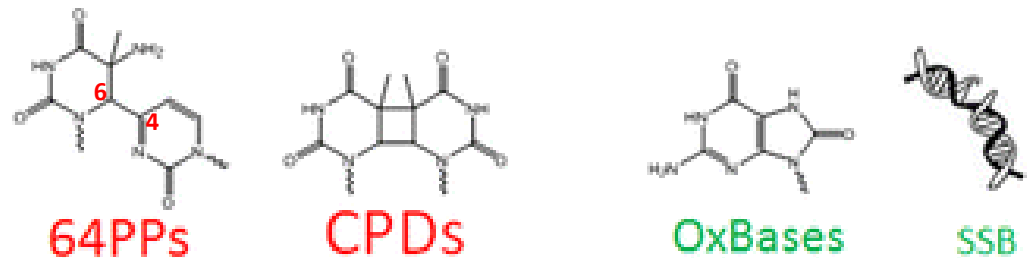
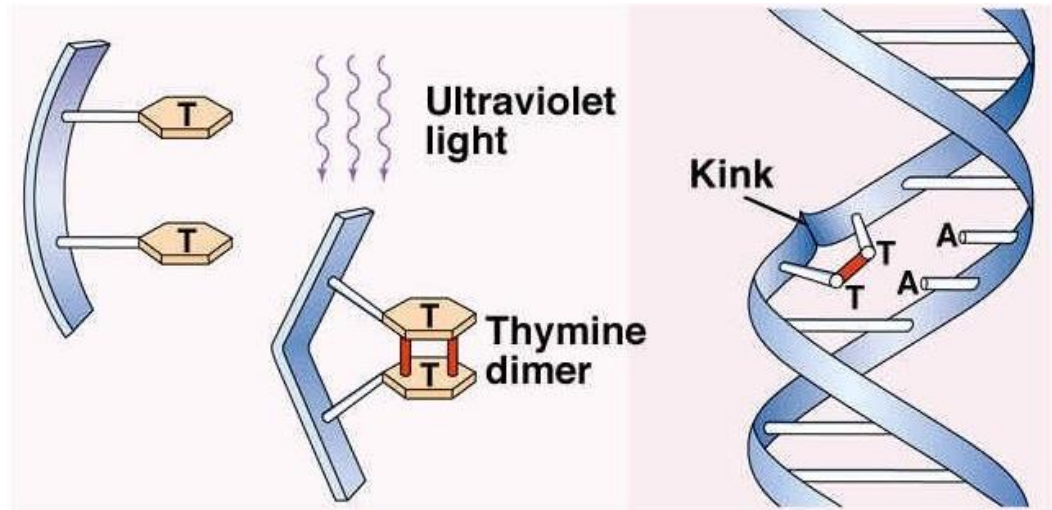
Quantenausbeute, Φ [%]: Wahrscheinlichkeit der einzelnen Prozesse: Reziprok der Anzahl der zum Prozess benötigte absorbierten Photonen. $\Sigma\Phi=1$

Direkte photochemische Reaktion

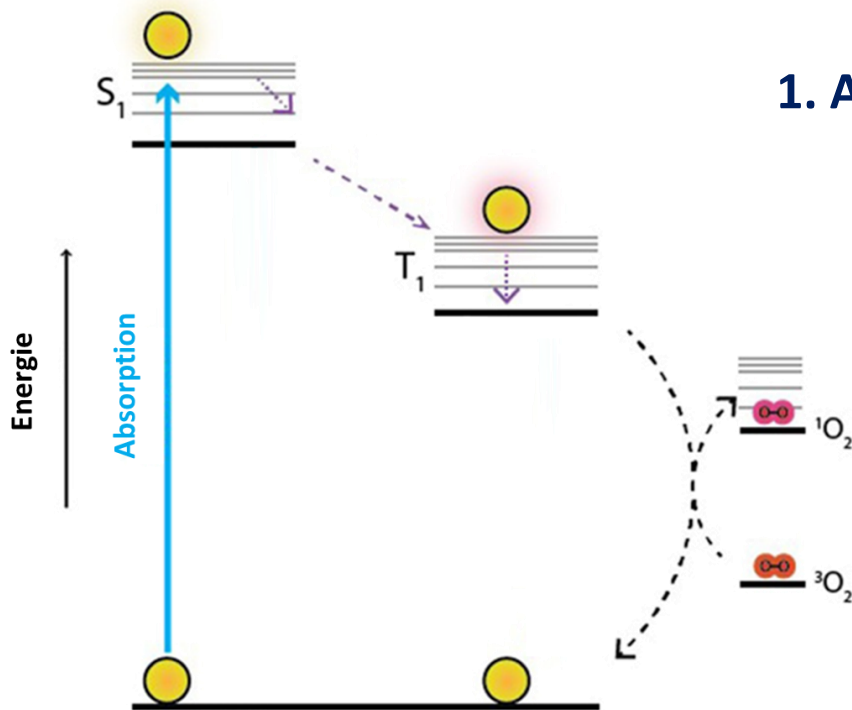
Entstehung von
kovalenten Bindungen.

DNS-Schäden:

- **64PP: 6-4
Photoprodukt**
(Pyrimidin-(6-4)-
Pyrimidon Addukt)
- **CPD: Zykelobutan-
Pyrimidin-Dimer**
- **oxidierte Basen**
- **Einzelstrangbruch**
(single-strand break,
SSB)



Indirekte photochemische Reaktion



1. Anregung der lichtempfindlichen Molekülen



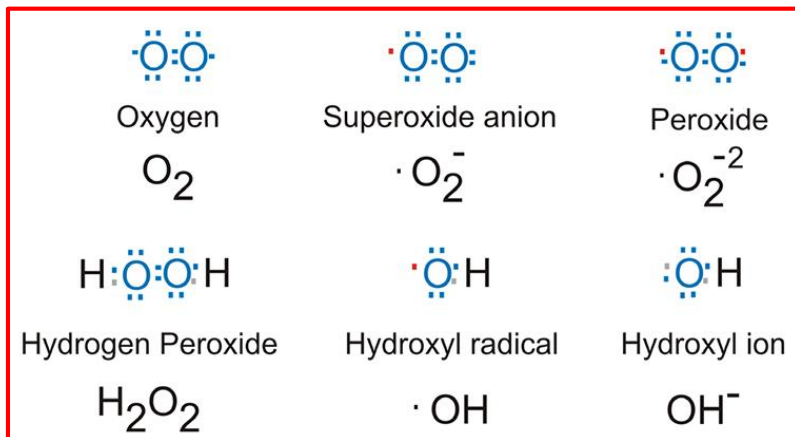
2. Entstehung von freien Radikalen

- durch die Übergabe von Elektronen
- durch die Übermittlung von Energie



3. Oxidative Schädigung der Makromoleküle

- Zellmembran
- Golgi-Apparat
- Nukleus
- Mitochondrium
- Endosomen/Lysosomen



Physikalische Größen

Bestrahlungsstärke, E: $E = \frac{\Delta P}{\Delta A}$ • auf eine Flächeneinheit des bestrahlten Körpers einfallende Leistung [W/m²]

spektrale Bestrahlungsstärke, E_λ: $E_{\lambda} = \frac{\Delta E}{\Delta \lambda}$ Maßeinheit: W/(m²·nm)

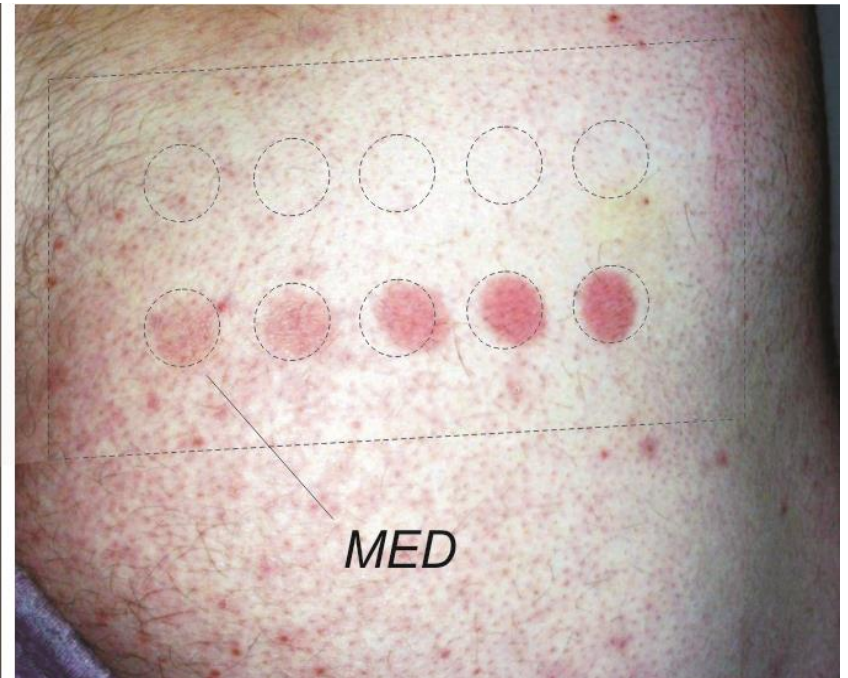
physikalische Dosis, D: $D = E \cdot t$ • auf die Flächeneinheit des Körpers fallende Energie [J/m²]

Empfindlichkeit, S: $S = \frac{1}{D_{min}}$ • der Reziprok der minimalen physikalischen Dosis, welche die gegebene biologische Wirkung gerade auslöst [m²/J]
o. Wirkungsquerschnitt

biologisch wirksame Dosis, H: $H = S \cdot D = S \cdot E \cdot t$

minimale Erythemdosis
(Minimal Erythema Dose): MED • die minimale physikalische Dosis, die gerade eine Rötung der Haut verursacht

Messung der minimalen Erythemdosis



MED: die Dosis, die eine gerade wahrnehmbare Hautröte auslöst



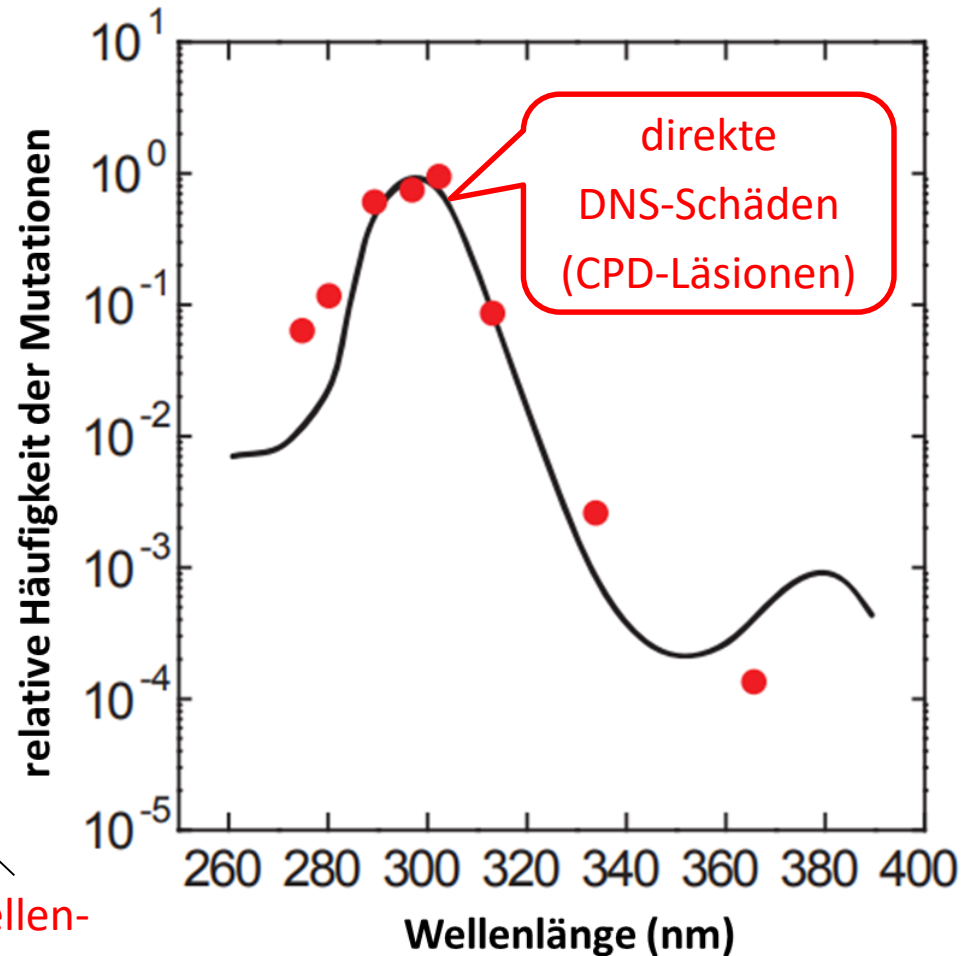
Durch UV-Strahlung verursachte allergische Reaktion bei überempfindlicher Haut. (An den bestrahlten Stellen ist die Haut wegen der Ödeme heller.)

Wellenlängeabhängigkeit: Wirkungsspektrum

- Die biologische **Wirkung ist von der Wellenlänge abhängig**
- Beispiel: die im DNS absorbierten Photonen sind höchstwahrscheinlich verantwortlich für die biologische Wirkung (z. B. Hautkarzinom)
- **allgemeine Definition der biologisch wirksamen Dosis:**

$$H = t \cdot \sum_{i=1}^n S(\lambda_i) \cdot E_{\lambda}(\lambda_i) \cdot \Delta\lambda$$

Zeit spektrale Empfindlichkeit spektrale Bestrahlungsstärke Wellenlänge



Aufteilung der biologischen Wirkung

Nach seiner Wirkung auf den menschlichen Körper:



- Sehen
- Bildung von Vitamin-D
- Pigmentbildung
- Periodische biologische Funktionen
- therapeutische Anwendungen



- Sonnenbrand
- Bildung von Falten
- abnormale Pigmentbildung
- Entwicklung von Hautkrebs
- Immunsuppression

Nach der Lokalisation der Symptome:

- LOKALE**
- Auge
 - Haut
 - für therapeutische Zwecke
ausgewählten Bereich

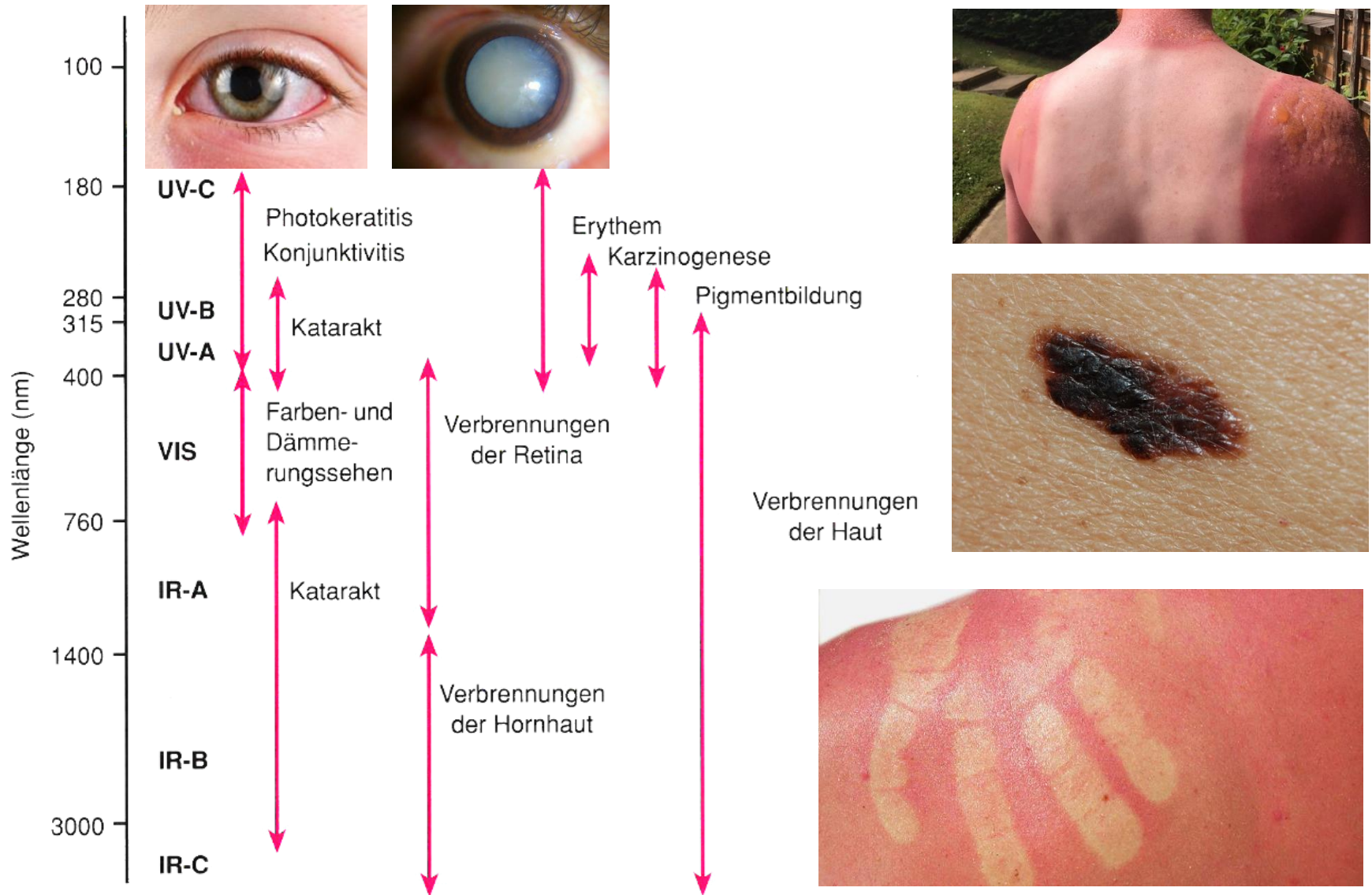
SYSTEMATISCHE

Nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome:

- KURZFRISTIG**
- Sonnenbrand
 - Immunsuppression

- LANGFRISTIG**
- vorzeitige Faltenbildung
 - abnormale Pigmentbildung
 - Hautkrebs

Biologische Schäden beim Auge und der Haut



Phototherapie, Photochemotherapie



- Chromophor: **endogen**
- Therapeutisches Mittel: **das Licht**
- Chromophor: **exogen**
- Therapeutisches Mittel: **ein Medikament** was Licht absorbiert

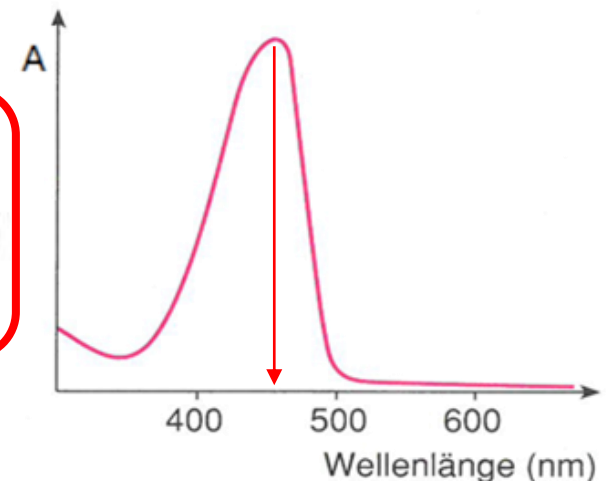
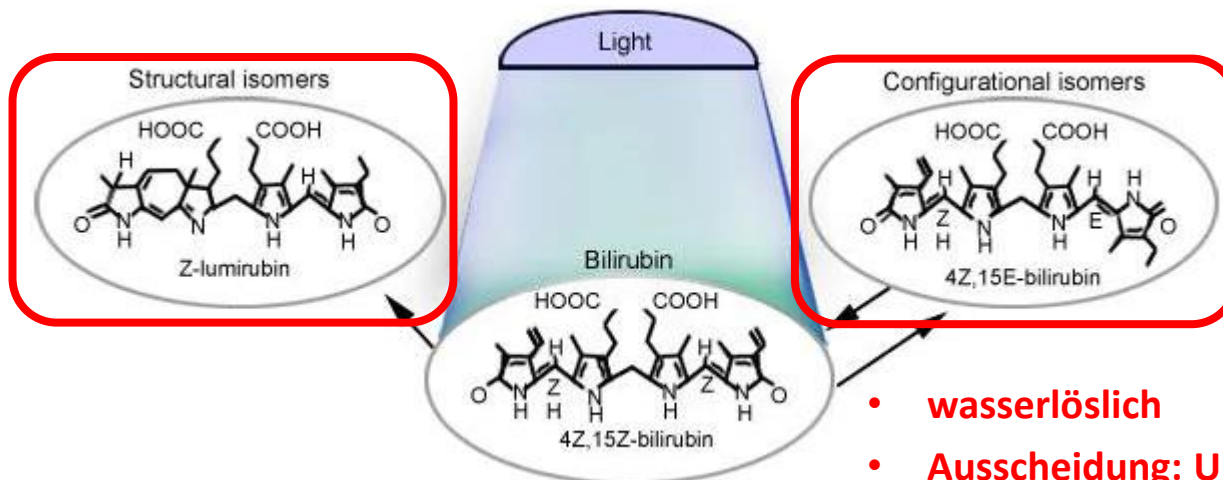
Phototherapie: Blaulichttherapie

Behandlung der Gelbsucht (Ikterus) von Neugeborenen:



- hohe Zahl von kurzlebigen Erythrozyten
- Zerfallsprodukt von **Hämoglobin**: Gallenfarbstoff **Bilirubin**
- Ausscheidung durch Leber (bei Neugeborenen: inaktiv / schwach)
- hohe Blutkonzentration: Bilirubinzephalopathie
- **Blaulicht-Therapie mit der wirksamen Wellenlänge von 455 nm**

Bilirubin: Struktur und Absorptionsspektrum

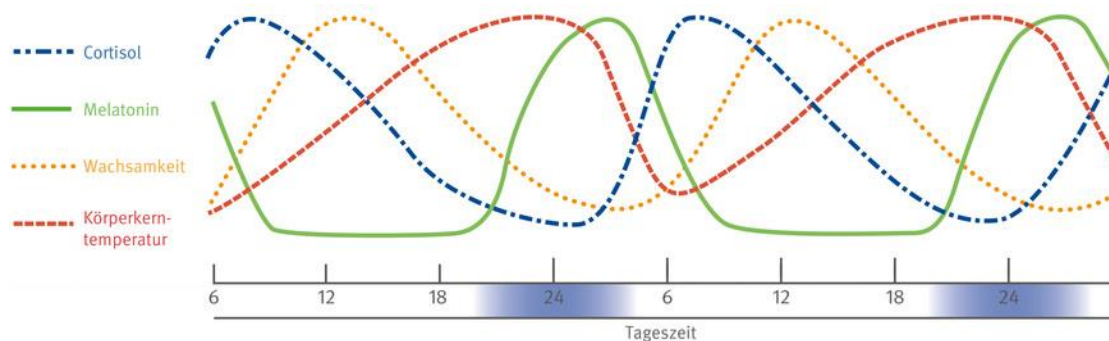


- **wasserlöslich**
- **Ausscheidung: Urin, Galle**

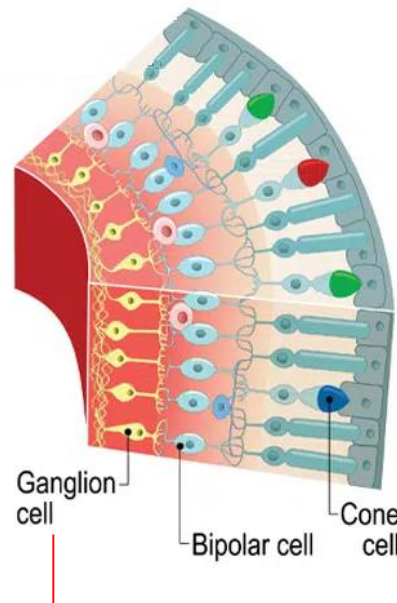
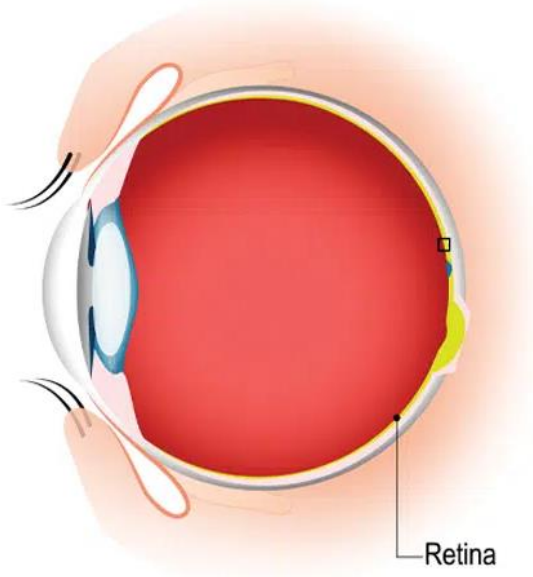
Phototherapie: Winterdepression – #1

(SAD: Seasonal Affective Disorder)

Ursache: **Störungen der Serotonin-Melatonin-Stoffwechsel**



Was ist der Rezeptor?

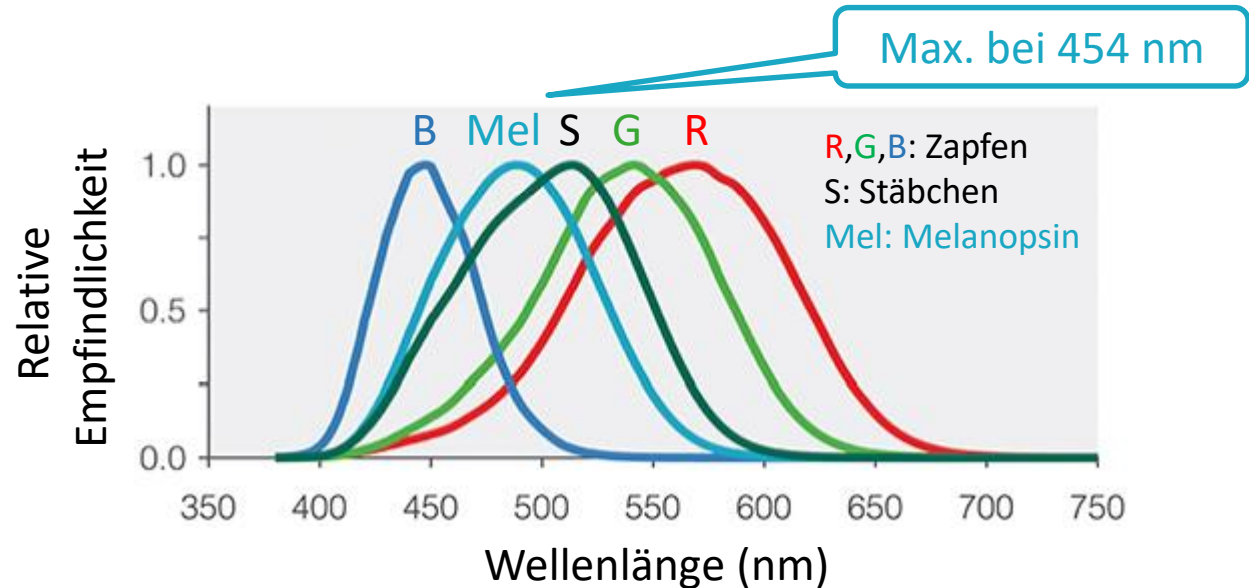
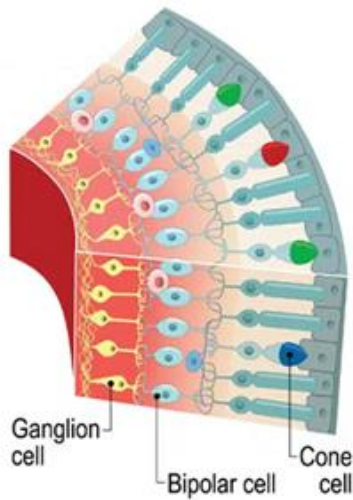


manche sind

**photoempfindliche
Ganglienzellen**

intrinsically photosensitive
retinal ganglion cells,
ipRGC

Phototherapie: Winterdepression – #2



- Die photoempfindliche Ganglienzellen enthalten Melanopsin
- **Kurzwelliges (blau-betontes) Licht: vermehrte Bildung von Melanopsin**
- Melanopsin: Signalmolekül in Richtung Gehirn (ZNS)
- innere Uhr des Organismus wird auf Tagesaktivität eingestellt
- Kein Licht → kein Melanopsin → kein Wachsamkeit

Behandlung: Lichttherapie (sichtbares Spektrum) möglichst **bei 454 nm**

Ist es gesund...?



 **frontiers**

Frontiers in **Endocrinology**

TYPE Original Research
PUBLISHED 20 June 2023
DOI 10.3389/fendo.2023.1190445

 Check for updates

OPEN ACCESS

Is blue light exposure a cause of precocious puberty in male rats?

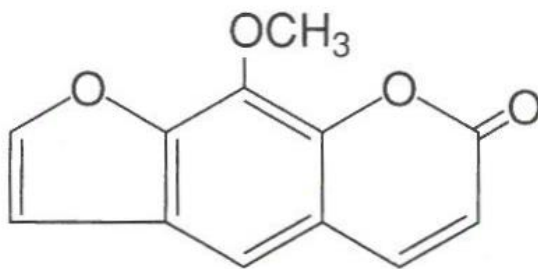
Photochemotherapie: PUVA (Psoralen-UVA)



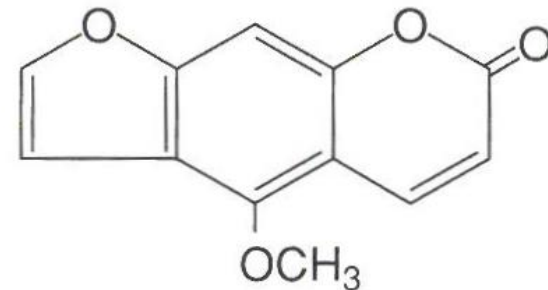
Psoralea Corylifolia

Wirkstoff: **Psoralene** (exogene Chromophoren)

Furocumarine



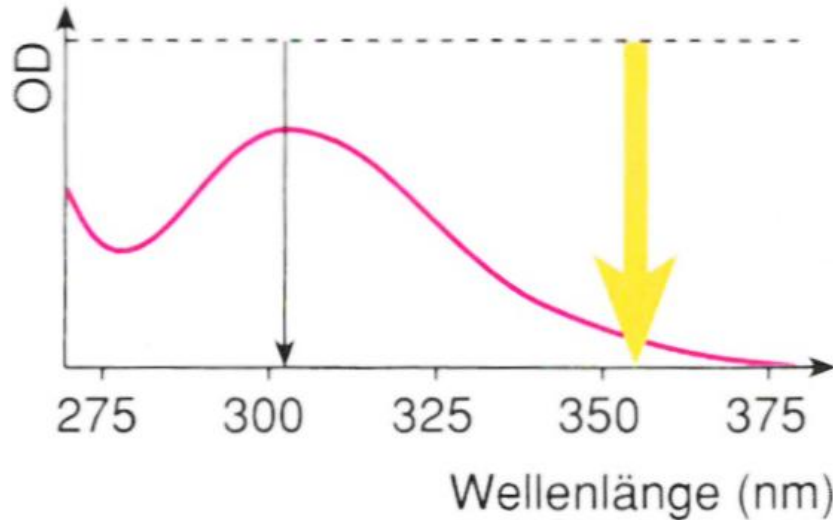
8-Metoxypsoralene



5-Metoxypsoralene

Photochemotherapie: PUVA (Psoralen-UVA)

Absorptionsspektrum der Psoralene:



- verzögerte „Schulter“ im UV-A Bereich
- Absorptionsmaximum bei ~300 nm
- Wellenlänge der Bestrahlung: ~350 nm
 - Lokalisation: Haut
 - Eindringtiefe berücksichtigen!

Anwendung: bei der **Psoriasis** (Schuppenflechte):

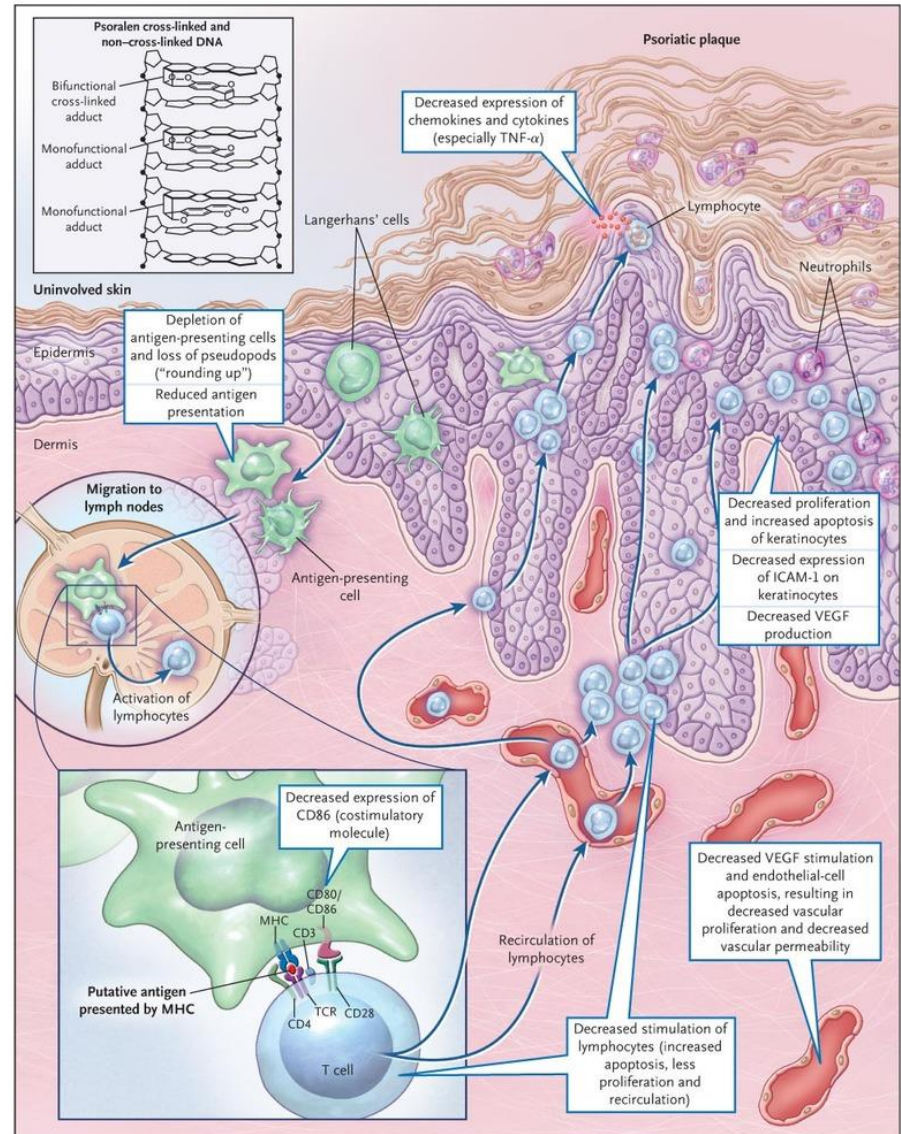
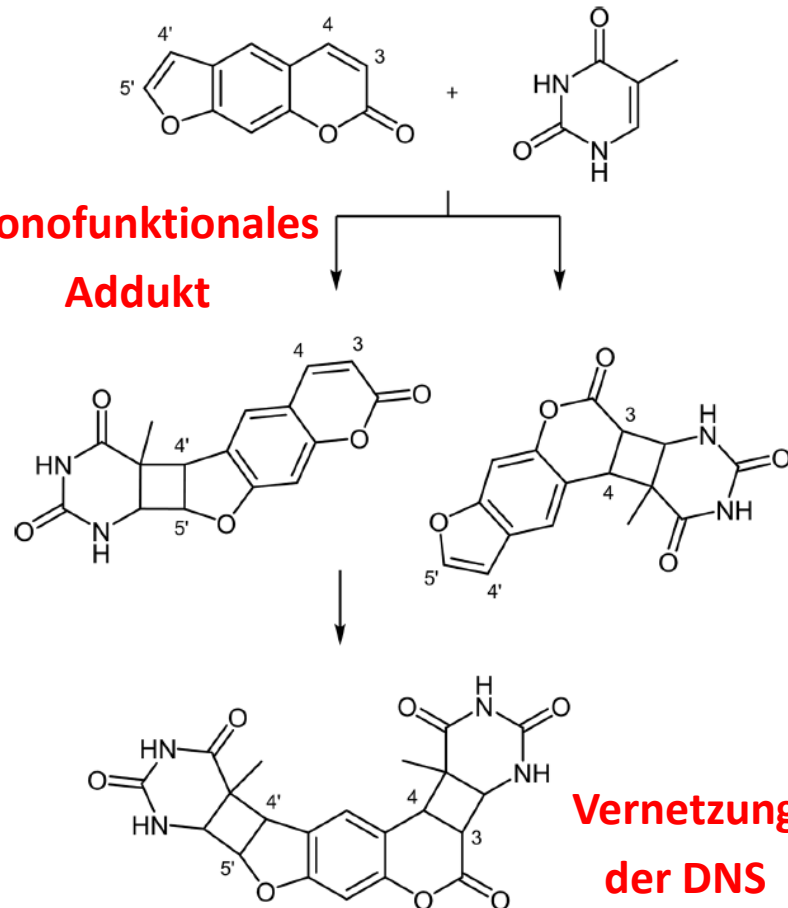


PUVA



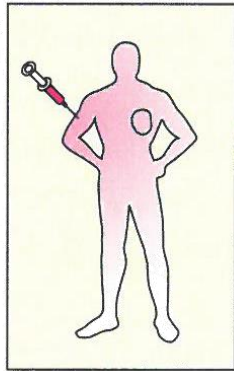
PUVA: Basis der biologischen Wirkung

- Reduzierte Expression von Zytokinen
- Immunsuppression

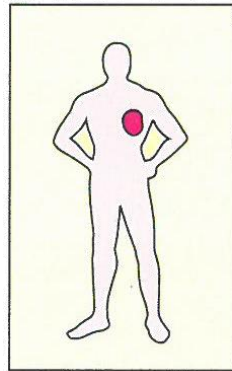


PDT: Photodynamische Therapie

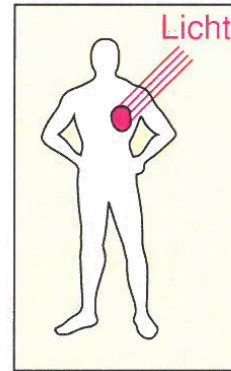
Hauptschritte:



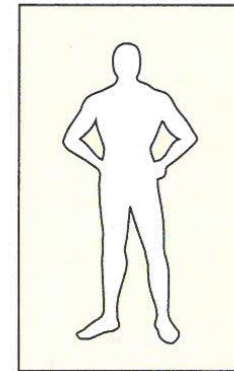
Applikation des Photosensibilisators



Anreicherung des Photosensibilisators im Tumor

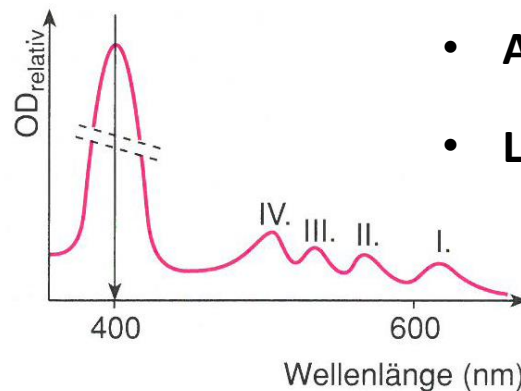
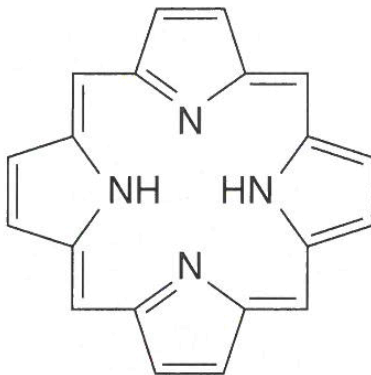



Bestrahlung



Selektive Tumordestruktion

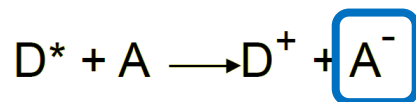
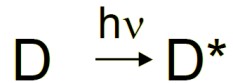
Angewandte Moleküle: Porphyrine



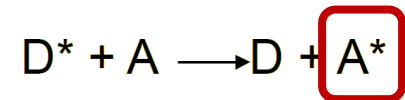
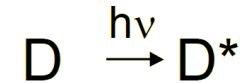
- **Absorptionsmaximum bei $\sim 400\text{ nm}$**
 - **Lokale Maxima im VIS-Bereich**
 - **maximale Eindringtiefe bei 800 nm**
- 
- The graph shows a curve representing a property (likely absorption or penetration depth) as a function of wavelength. The curve starts at the origin (0,0), rises to a peak at 400 nm , and then shows a local maximum at 800 nm before decreasing. The x-axis is labeled with 0 and 400 nm .

PDT: Basis der biologischen Wirkung

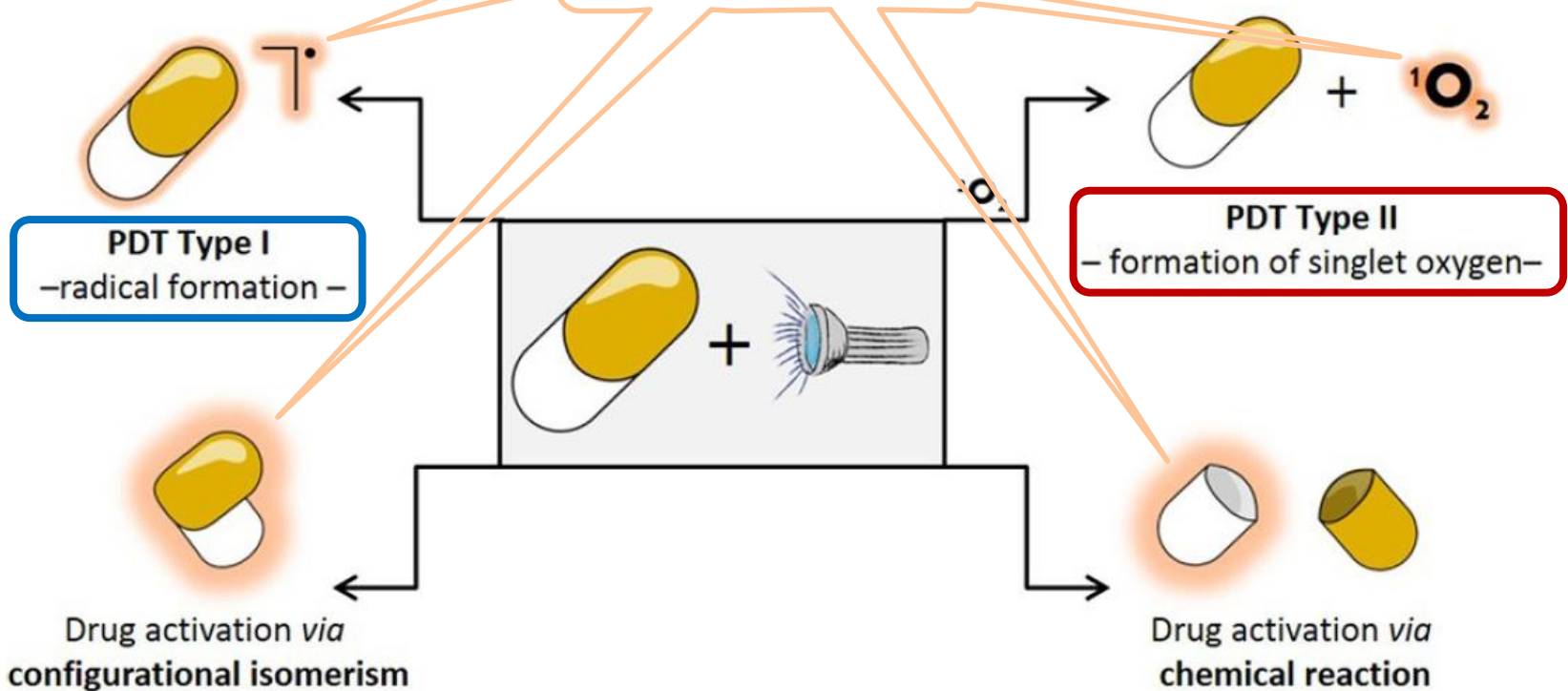
Übergabe von Elektronen



Übermittlung von Energie



pharmakologisch
aktive Substanzen



PDT: Anwendungen – #1

Geeignet zur Behandlung von:

- bösartige Tumoren (z. B. Haut, Lunge, Magen, usw.),
- gutartigen Wucherungen auf der Hautoberfläche,
- Reduktion von atherosklerotischen Plaquen,
- Inaktivierung von Mikroorganismen.

Behandlung von Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma, SCC):



Anfangszustand



m-THPC PDT, 24 Stunden



m-THPC PDT, 4 Monaten

5,10,15,20-Tetrakis(3-hydroxyphenyl)chlorin (**mTHPC**, **Temoporfin**)

PDT: Anwendungen – #2

Behandlung von Periodontitis:

Anwendung von **Photosensitizer (PS)**



Lichtbestrahlung

durch optischen Fasern



Zustand nach 6 Monaten

„Stichwörter“

Allgemeine Beschreibung:

- Eindringtiefe und Wirkung des Lichtes auf das Auge und die Haut,
- Direkte und indirekte photochemische Reaktionen,
- Physikalische Größen:
 - Quantenausbeute [%]
 - physikalische Dosis [J/m^2], [$\text{Photonen}/\text{m}^2$]
 - Wirkungsquerschnitt [m^2/J], [m^2/Photon]
 - Wirkungsspektrum [$\text{Wirkungsquerschnitt}(\lambda)$]

Phototherapie, Photochemotherapie:

- Blaulichttherapie,
- Phototherapie von Winterdepression,
- PUVA: Psoralen-UVA,
- PDT: Photodynamische Therapie.