

# Biologische Wirkungen des Lichtes. Medizinische Anwendungen.

Balázs Kiss

kissb3@gmail.com



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

10. November 2020.

## Überblick

### a) Allgemeine Beschreibung:

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

### b) Phototherapie, Photochemotherapie:

- PUVA: Psoralen-UVA,
- PDT: Photodynamische Therapie,
- Blaulichttherapie,
- Zahnmedizinische Anwendungen.

2

## Allgemeine Beschreibung

3

Lehrbuch: S. 127-132.

## Schritte der biologischen Wirkung

### Photophysischer Prozess

#### (Lichtabsorption)

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



### Photochemische Reaktion

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



### Photobiologische Wirkung

Sekunden, Stunden, Tage, ...

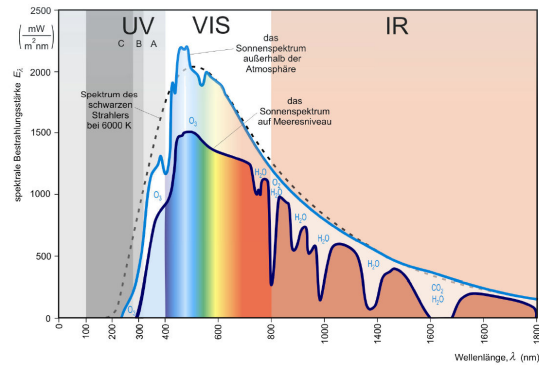
Die Absorption des Lichtes ist  
notwendig zu der photobiologischen  
Wirkung!

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		Violett
420–490 nm		Blau
490–540 nm	VIS	Grün
540–600 nm		Gelb
600–760 nm		Rot
0,76–1,4 $\mu\text{m}$	IR-A	(nahes IR)
1,4–3 $\mu\text{m}$	IR-B	(mittleres IR)
3–1000 $\mu\text{m}$	IR-C	(fernes IR)

\*Unterhalb 180 nm: Vakuum-UV, weil er von Luft absorbiert wird und sich nur im Vakuum fortpflanzt.

4

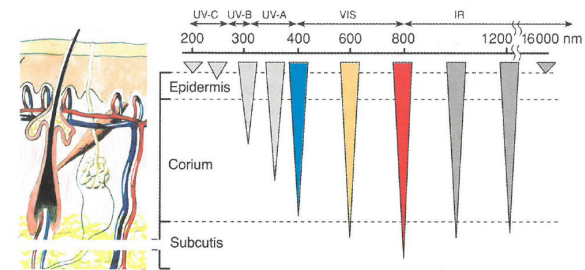
## Auf die Erdoberfläche einfallendes Sonnenspektrum



- Ozon ( $O_3$ ): Filtrierung der kurzwelligen Komponenten
- $H_2O$ : Filtrierung der langwelligen Komponenten

5

## Eindringtiefen in der Haut

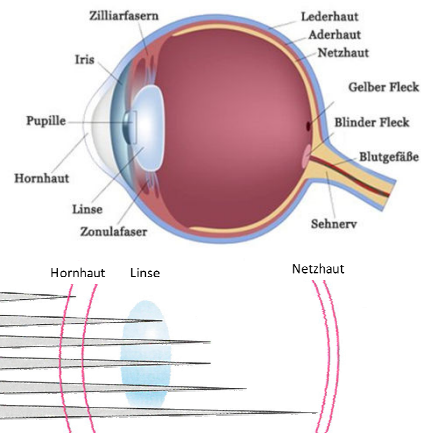


- Die Eindringtiefe hängt von der Wellenlänge des Lichtes ab
  - Absorption:  $A(\lambda)$
  - Reflexion:  $\rho(\lambda)$
- Maximale Eindringtiefe: **rotes Licht**

6

## Eindringtiefen im Auge

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

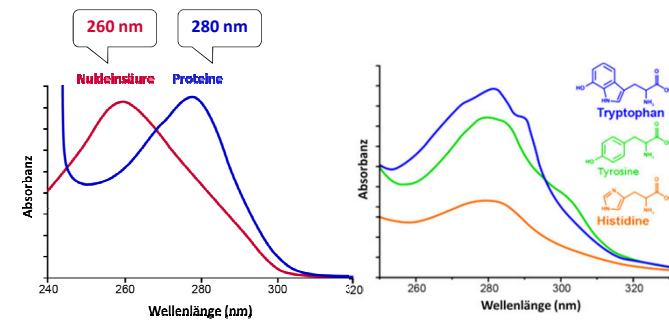


7

## Was absorbiert das Licht? – 1.

Chromophoren...

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

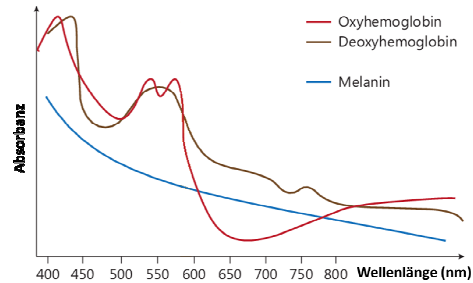


8

## Was absorbiert das Licht? – 2.

Chromophoren...

**Endogene Chromophoren (Fortsetzung):** ...Melanin, Hämoglobin,  $\beta$ -Karin.



**Exogene Chromophoren:** Lebensmittelfarbstoffe, Kosmetik, Medikamente.

9

## Photochemische Reaktionen

Photophysischer Prozess

(Lichtabsorption)

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

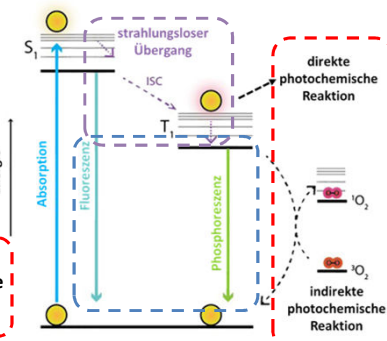
Angeregter Zustand

Lumineszenz

strahlungs-  
loser  
Übergang  
(„thermischer  
Übergang“)

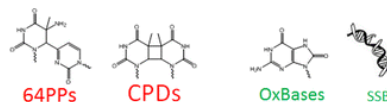
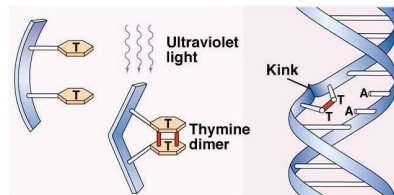
photo-  
chemische  
Reaktion

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



10

## Direkte photochemische Reaktion



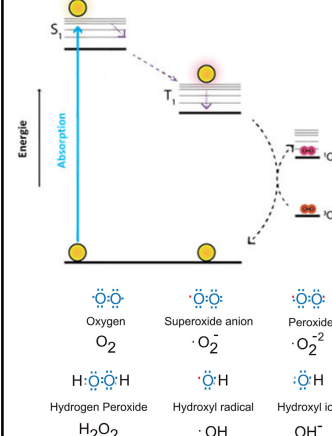
**Entstehung von kovalenten Bindungen.**

**DNS-Schäden:**

- Pyrimidin-(6-4)-Pyrimidon Addukten (6-4 Photoprodukt, 64PP)
- Zyklobutan-Pyrimidin-Dimer (cyclobutane pyrimidine dimer, CPD)
- oxidierte Basen
- Einzelstrangbruch (single-strand break, SSB)

11

## Indirekte photochemische Reaktion



**1. Anregung der Photosensibilisatoren**

**2. Entstehung von freien Radikalen**

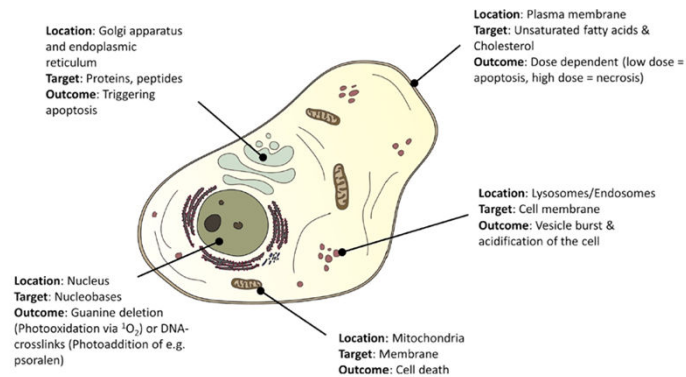
- durch die Übergabe von Elektronen
- durch die Übermittlung von Energie

**3. Oxidative Schädigung der Makromoleküle**

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

12

## Zielorganelle der Zellen



13

## Physikalische Größen

**Bestrahlungsstärke, E:**  $E = \frac{\Delta P}{\Delta A}$  • auf eine Flächeneinheit des bestrahlten Körpers einfallende Leistung [W/m<sup>2</sup>]

**spektrale Bestrahlungsstärke, E<sub>λ</sub>:**  $E_\lambda = \frac{\Delta E}{\Delta \lambda}$  Maßeinheit: W/(m<sup>2</sup>·nm)

**physikalische Dosis, D:**  $D = E \cdot t$  • auf die Flächeneinheit des Körpers fallende Energie [J/m<sup>2</sup>]

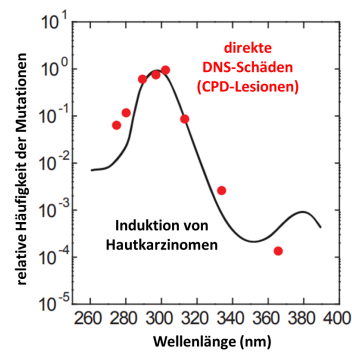
**Empfindlichkeit, S:** • der Reziprok der minimalen physikalischen Dosis, welche die gegebene biologische Wirkung gerade auslöst [m<sup>2</sup>/J]  
**oder Wirkungsquerschnitt**

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

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

14

## Wirkungsspektrum



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

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

15

## 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.)

16

## 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

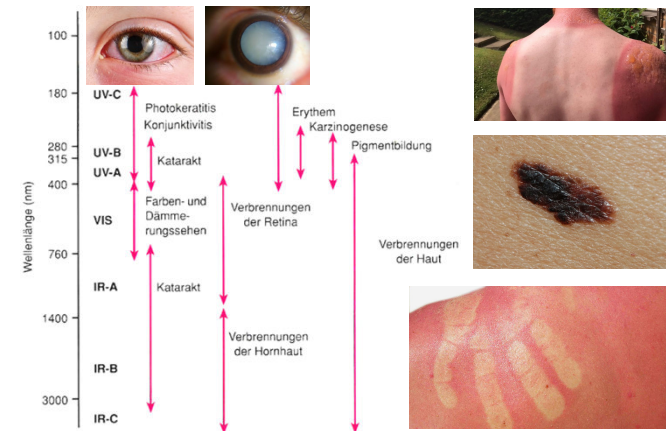
### SYSTEMATISCHE

### Nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome:

- |                    |   |                    |   |
|--------------------|---|--------------------|---|
| <b>KURZFRISTIG</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonnenbrand</li> <li>• Immunsuppression</li> </ul> | <b>LANGFRISTIG</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorzeitige Faltenbildung</li> <li>• abnormale Pigmentbildung</li> <li>• Hautkrebs</li> </ul> |
|--------------------|---|--------------------|---|

17

## Biologische Schäden beim Auge und der Haut



18

## Phototherapie, Photochemotherapie

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Chromophor</u>: <b>endogen</b></li> <li>• <u>Therapeutische Mittel</u>: <b>das Licht</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Chromophor</u>: <b>exogen</b></li> <li>• <u>Therapeutische Mittel</u>: <b>ein Medikament</b> was Licht absorbiert</li> </ul> |
|---|--|

19

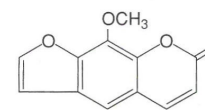
## PUVA: Psoralen-UVA

Lehrbuch: S. 537-539.

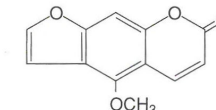


*Psoralea Corylifolia*

### Wirkstoff: Psoralene (exogene Chromophoren)



8-Metoxypsoralene

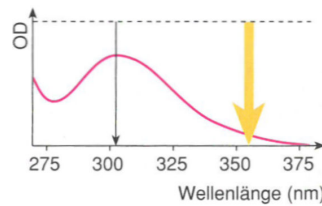


5-Metoxypsoralene

20

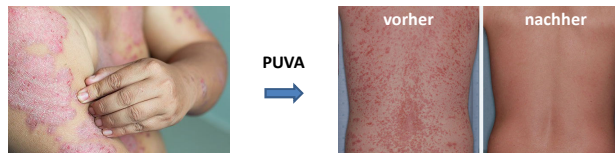
## PUVA: Psoralen-UVA

### Absorptionsspektrum der Psoralene:



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

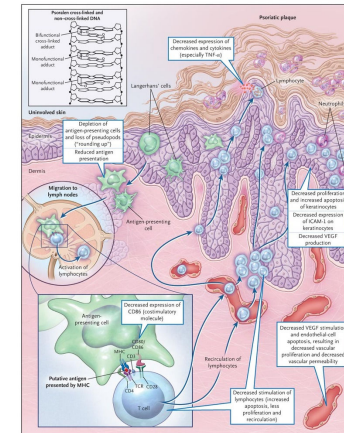
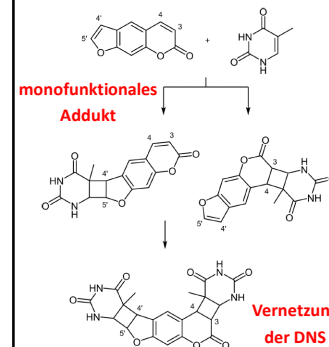
### Anwendung: bei der Psoriasis (Schuppenflechte):



21

## PUVA: Basis der biologischen Wirkung

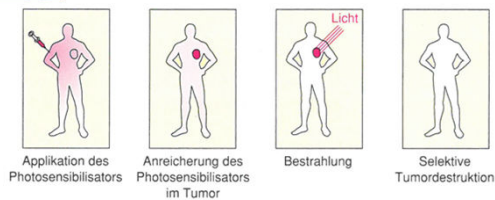
- Reduzierte Expression von Zytokinen
- Immunsuppression



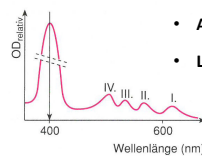
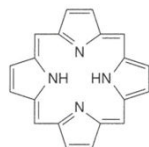
22

## PDT: Photodynamische Therapie

### Hauptschritte:



### Struktur und Absorptionsspektrum der Porphyrine:

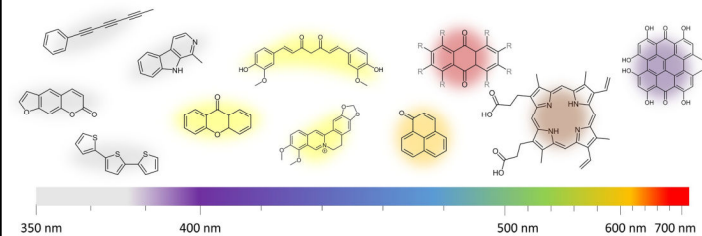


- Absorptionsmaximum bei ~400 nm
- Lokale Maxima im VIS-Bereich
- maximale Eindringtiefe

23

## Weitere Photosensibilisatoren

The photoactivity of natural products – An overlooked potential of phytomedicines?  
Siewert und Stuppner, 2019.

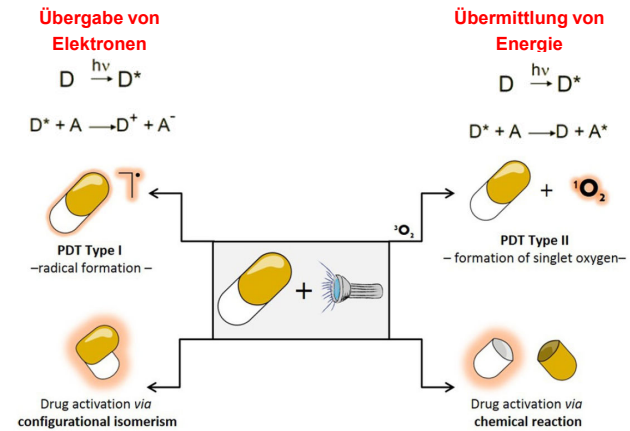


- Die Wellenlängenskala gibt das Absorptionsmaximum an.
- Die Hintergrundfarbe jeder Kernstruktur gibt die Farbe der natürlichen Produkte an.

24



## PDT: Basis der biologischen Wirkung



25

## PDT: Anwendungen – 1.

### Geeignet zur Behandlung von:

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

26

## PDT: Anwendungen – 2.

### Behandlung von Gingivitis: Anwendung von PS



27

## PDT: Anwendungen – 3.

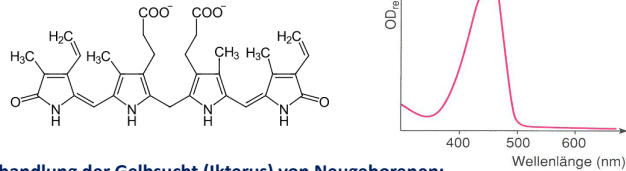
### Behandlung von Gingivitis: Lichtbestrahlung durch optischen Fasern



28

## Blaulichttherapie

### Struktur und Absorptionsspektrum von Bilirubin:



### Behandlung der Gelbsucht (Ikterus) von Neugeborenen:

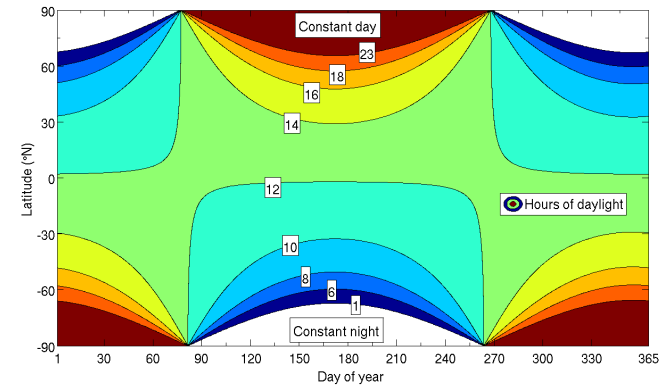


- hohe Zahl von kurzlebigen Erythrozyten
- Zerfallsprodukt: Gallenfarbstoff Bilirubin
- Ausscheidung durch Leber (bei Neugeborenen: inaktiv)
- hohe Blutkonzentration: Bilirubin-enzephalopathie
- **Blaulicht-Therapie mit der wirksamen Wellenlänge von 455 nm**

29

## Winterdepression – 1.

SAD: Seasonal Affective Disorder



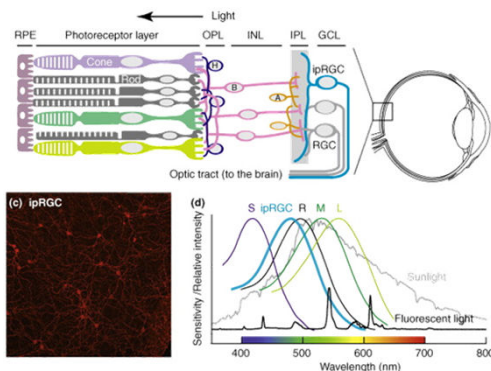
Die breitengrad- und sonnenstandabhängige Dauer des lichten Tags beeinflusst die circadiane Rhythmik von Lebewesen.

30

## Winterdepression – 2.

SAD: Seasonal Affective Disorder

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



- **Kurzwelliges (blau-betontes) Licht: vermehrte Bildung von Melanopsin**
- Melanopsin: photosensitive Ganglienzellen (ipRGC) senden Signale in das Gehirn
- innere Uhr des Organismus wird auf Tagesaktivität eingestellt

31

## Winterdepression – 3.

SAD: Seasonal Affective Disorder

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

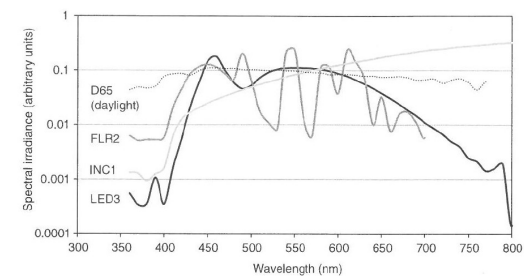


Figure 2 Typical spectra of seasonal affective disorder (SAD) lamps, sunrise simulators and daylight bulbs for light emitting diodes (LED3), fluorescent (FLR2), incandescent (INC1) lamps and the CIE standard illuminant D65,<sup>24</sup> representing natural daylight. The spectra are normalised for equal illuminance, and plotted in 10-nm steps

32