

Biologische Wirkungen des Lichtes. Medizinische Anwendungen.

Balázs Kiss
kissb3@gmail.com



Myofilament-Mechanobiophysik Forschungsgruppe,
Semmelweis Universität,
Insitut 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 [J/m^2], [Photonen/ m^2]
 - Wirkungsquerschnitt [m^2/J], [$m^2/Photon$]
 - Wirkungsspektrum [Wirkungsquerschnitt(λ)]

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)

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



Photochemische Reaktion

10^{-10} s



Photobiologische Wirkung

Sekunden, Stunden, Tage, ...

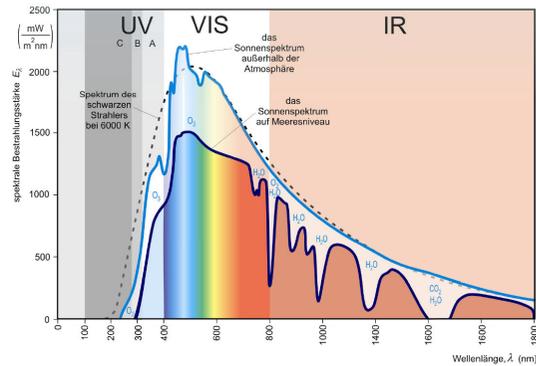
Die Absorption des Lichtes ist
notwendig zu der photobiologischen
Wirkung!

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 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 Luft absorbiert wird und sich nur im Vakuum fortpflanzt.

4

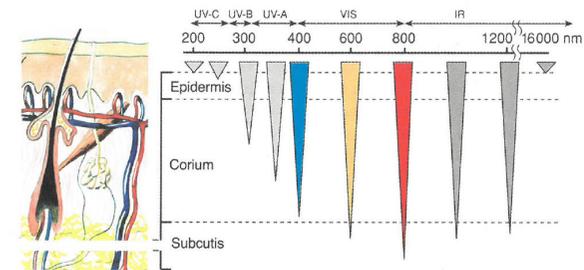
Auf die Erdoberfläche einfallendes Sonnenspektrum



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

5

Eindringtiefen in der Haut

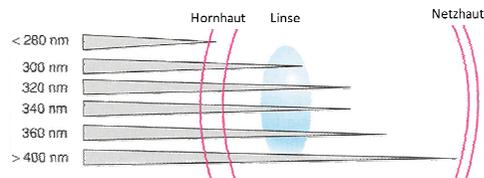
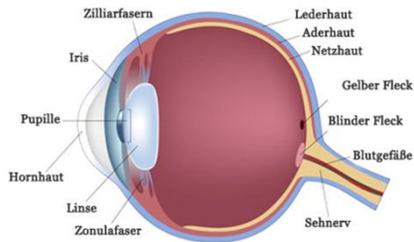


- Die Eindringtiefe hängt von der Wellenlänge des Lichtes ab
 - Absorption: $A(\lambda)$
 - Reflexion: $\rho(\lambda)$
- Maximale Eindringtiefe: **rotes Licht**

6

Eindringtiefen im Auge

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

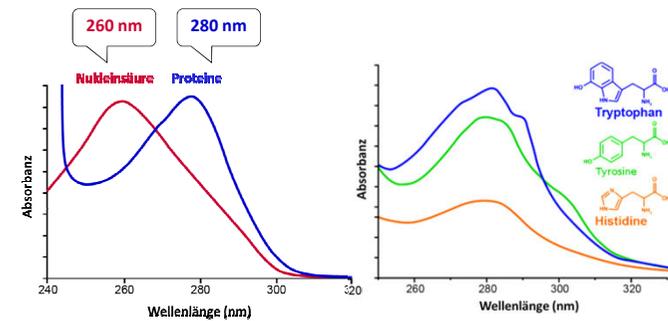


7

Was absorbiert das Licht? – 1.

Chromophoren...

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

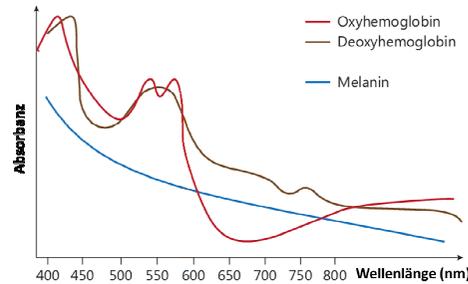


8

Was absorbiert das Licht? – 2.

Chromophoren...

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



Exogene Chromophoren: Lebensmittelfarbstoffe, Kosmetik, Medikamente.

9

Photochemische Reaktionen

Photophysischer Prozess

(Lichtabsorption)

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

Angeregter Zustand

Lumineszenz

strahlungs-

loser

Übergang

(„thermischer

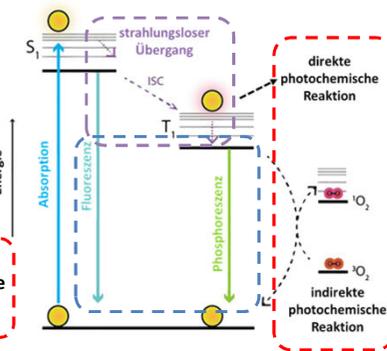
Übergang“)

photo-

chemische

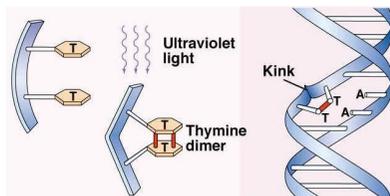
Reaktion

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



10

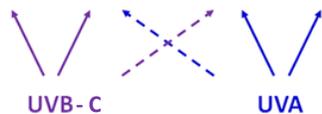
Direkte photochemische Reaktion



Entstehung von kovalenten Bindungen.

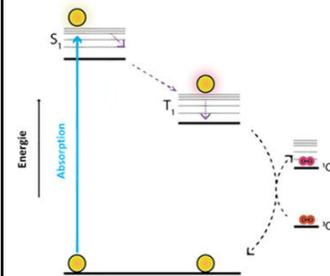
DNS-Schäden:

- 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



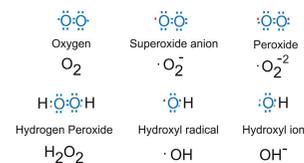
1. Anregung der Photosensibilisatoren

2. Entstehung von freien Radikalen

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

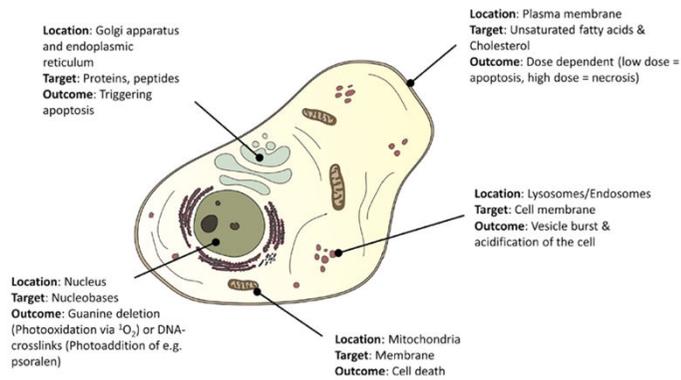
3. Oxidative Schädigung der Makromoleküle

- 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/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]

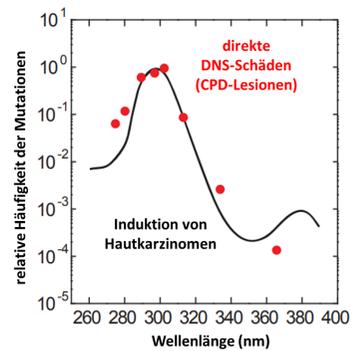
Empfindlichkeit, S: • der Reziprok der minimalen physikalischen Dosis, welche die gegebene biologische Wirkung gerade auslöst [m²/J]

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

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

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

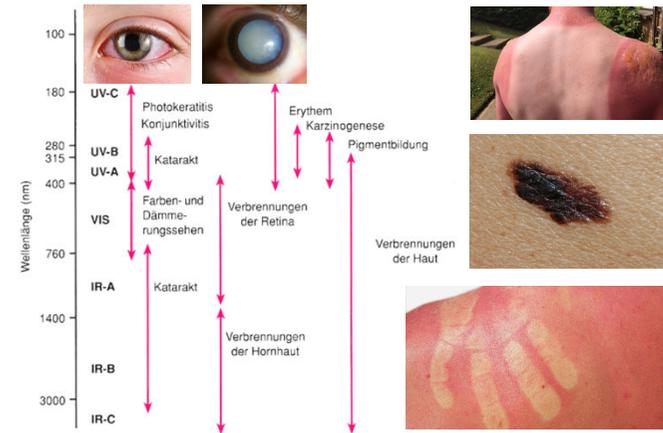
SYSTEMATISCHE

Nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome:

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

17

Biologische Schäden beim Auge und der Haut



18

Phototherapie, Photochemotherapie

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

19

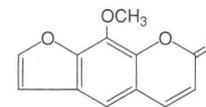
PUVA: Psoralen-UVA

Lehrbuch: S. 537-539.

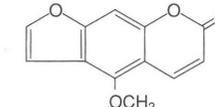


Psoralea Corylifolia

Wirkstoff: Psoralene (exogene Chromophoren)



8-Metoxypsoralene

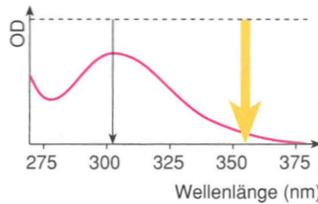


5-Metoxypsoralene

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!

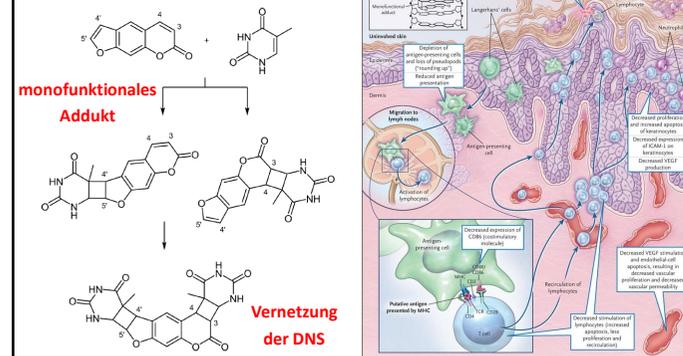
Anwendung: bei der Psoriasis (Schuppenflechte):



21

PUVA: Basis der biologischen Wirkung

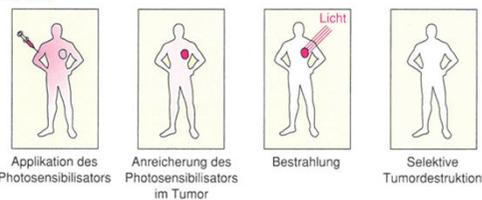
- Reduzierte Expression von Zytokinen
- Immunsuppression



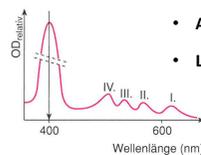
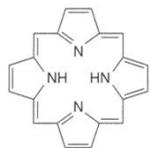
22

PDT: Photodynamische Therapie

Hauptschritte:



Struktur und Absorptionsspektrum der Porphyrine:

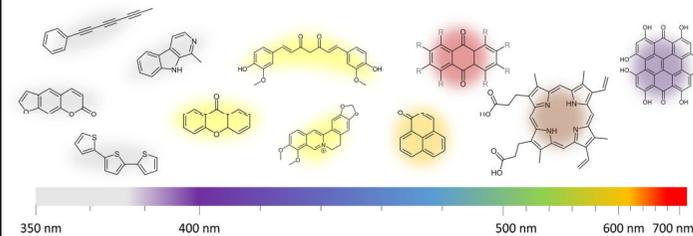


- Absorptionsmaximum bei ~400 nm
- Lokale Maxima im VIS-Bereich
- maximale Eindringtiefe

23

Weitere Photosensibilisatoren

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



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

24

PDT: Basis der biologischen Wirkung

Übergabe von Elektronen

$$D \xrightarrow{h\nu} D^*$$

$$D^* + A \rightarrow D^+ + A^-$$

PDT Type I
- radical formation -

Drug activation via configurational isomerism

Übermittlung von Energie

$$D \xrightarrow{h\nu} D^*$$

$$D^* + A \rightarrow D + A^*$$

PDT Type II
- formation of singlet oxygen -

Drug activation via chemical reaction

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



Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences

27

PDT: Anwendungen – 3.

Behandlung von Gingivitis: Lichtbestrahlung durch optischen Fasern

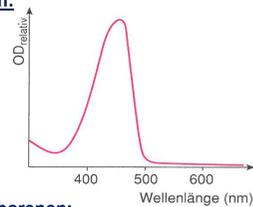
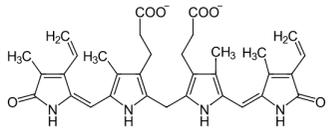


Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences

28

Blaulichttherapie

Struktur und Absorptionsspektrum von Bilirubin:



Behandlung der Gelbsucht (Ikterus) von Neugeborenen:

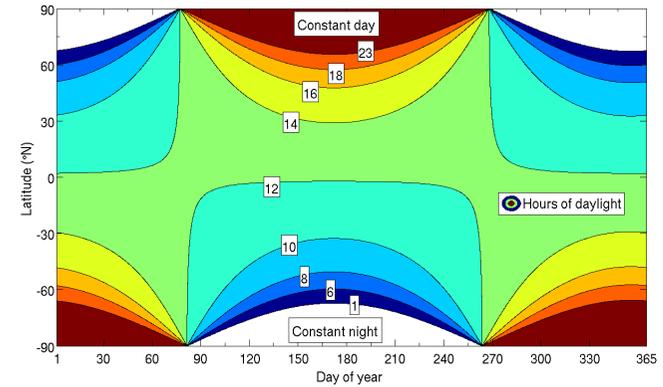


- hohe Zahl von kurzlebigen Erythrozyten
- Zerfallsprodukt: Gallenfarbstoff Bilirubin
- Ausscheidung durch Leber (bei Neugeborenen: inaktiv)
- hohe Blutkonzentration: Bilirubin-enzephalopathie
- **Blaulicht-Therapie mit der wirksamen Wellenlänge von 455 nm**

29

Winterdepression – 1.

SAD: Seasonal Affective Disorder



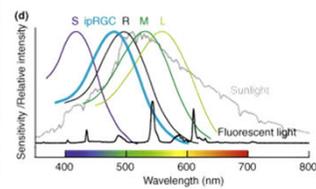
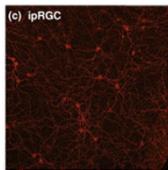
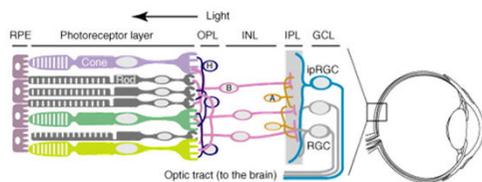
Die breitengrad- und sonnenstandabhängige Dauer des lichten Tags beeinflusst die circadiane Rhythmik von Lebewesen.

30

Winterdepression – 2.

SAD: Seasonal Affective Disorder

Ursache: Störungen der Serotonin-Melatonin-Stoffwechsel



- **Kurzwelliges (blaubetontes) 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

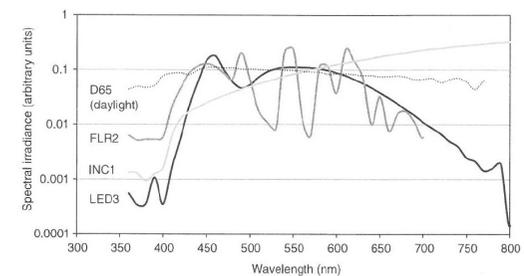


Figure 2 Typical spectra of seasonal affective disorder (SAD) lamps, sunrise simulators and daylight bulbs for light emitting diodes (LED3), fluorescent (FLR2), incandescent (INC1) lamps and the CIE standard illuminant D65,²⁴ representing natural daylight. The spectra are normalised for equal illuminance,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

32