

Biologische Wirkungen des Lichtes. Medizinische Anwendungen.

Balázs Kiss

kissb3@gmail.com



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

02. November 2021.

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.

Allgemeine Beschreibung

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 sich nur im Vakuum fortpflanzt.

**Photophysischer Prozess
(Lichtabsorption)**

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



Photochemische Reaktion

10^{-10} s

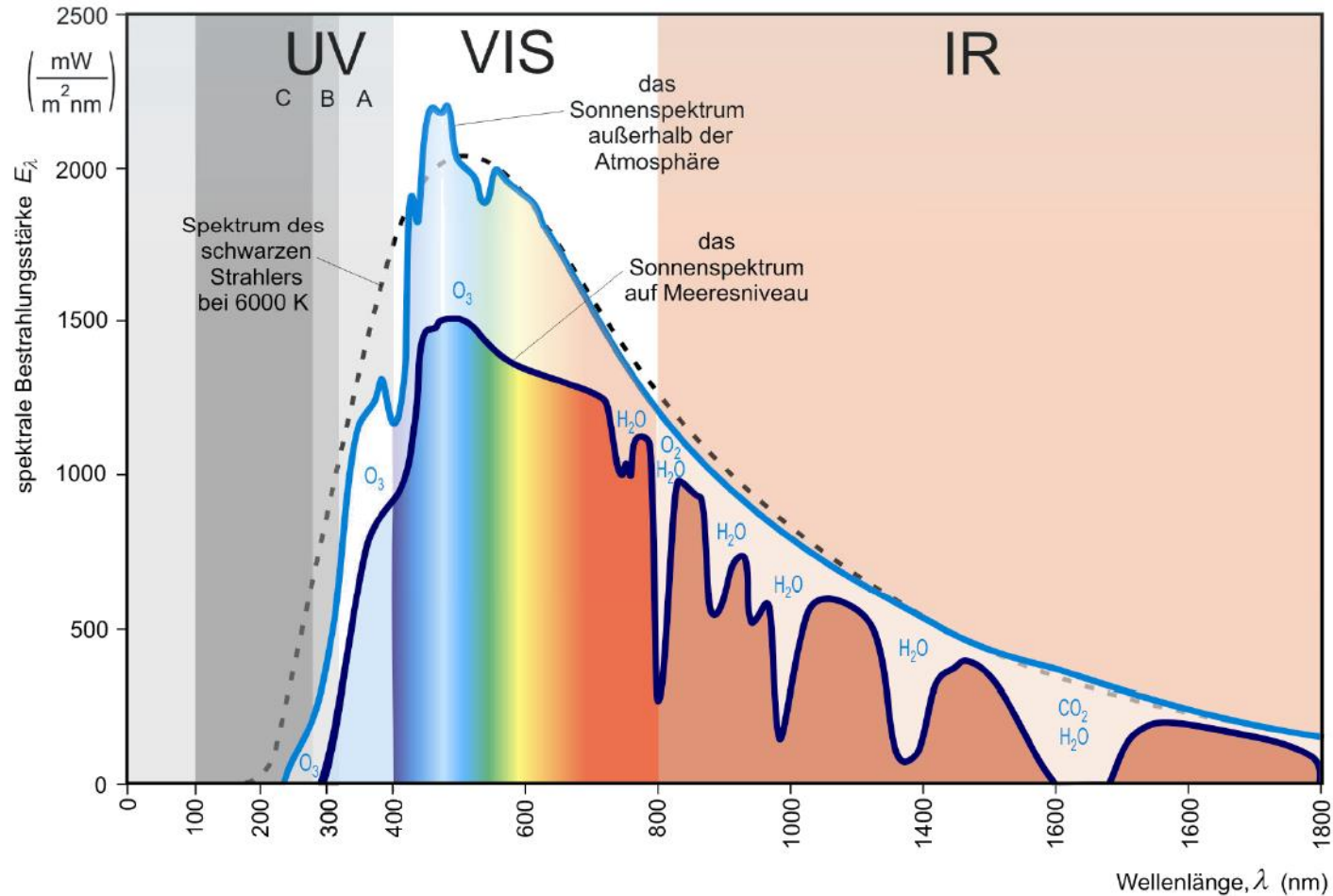


Photobiologische Wirkung

Sekunden, Stunden, Tage, ...

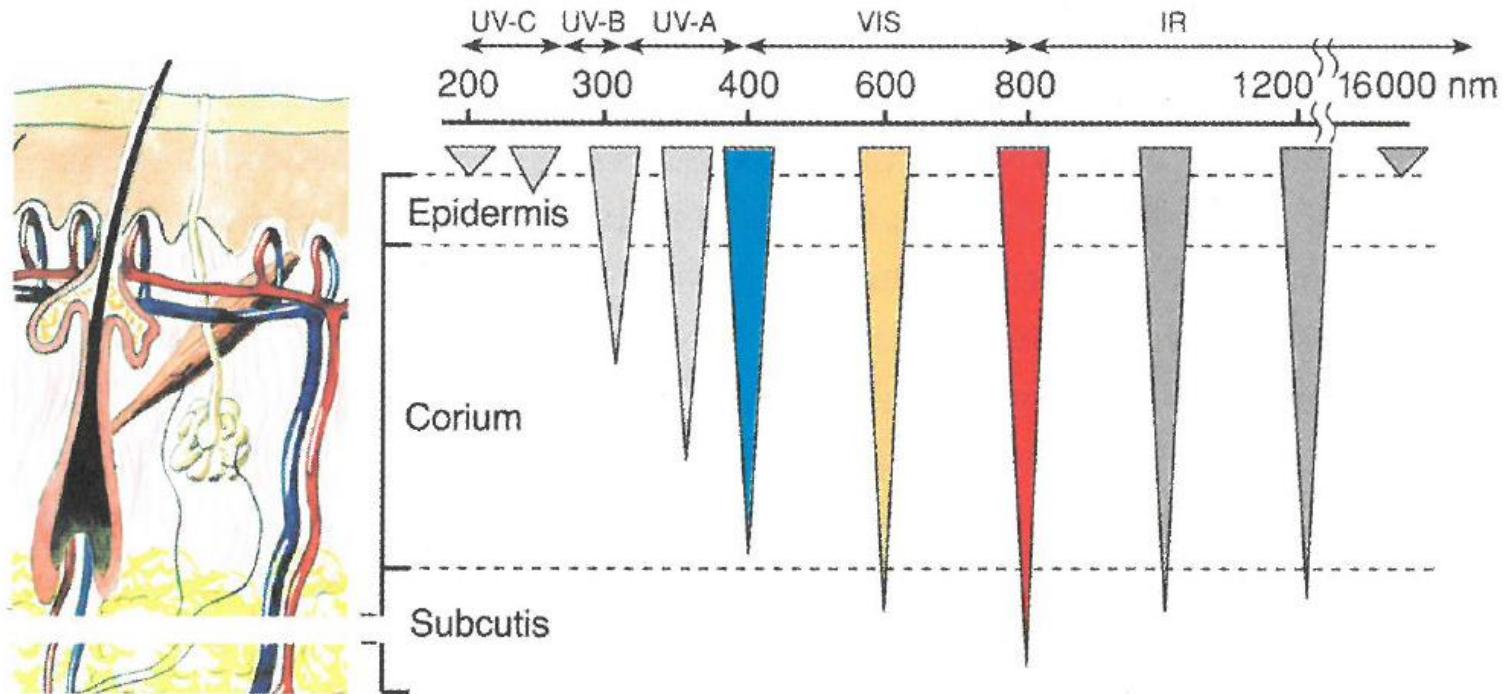
**Die Absorption des Lichtes ist
notwendig zu der photobiologischen
Wirkung!**

Auf die Erdoberfläche einfallendes Sonnenspektrum



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

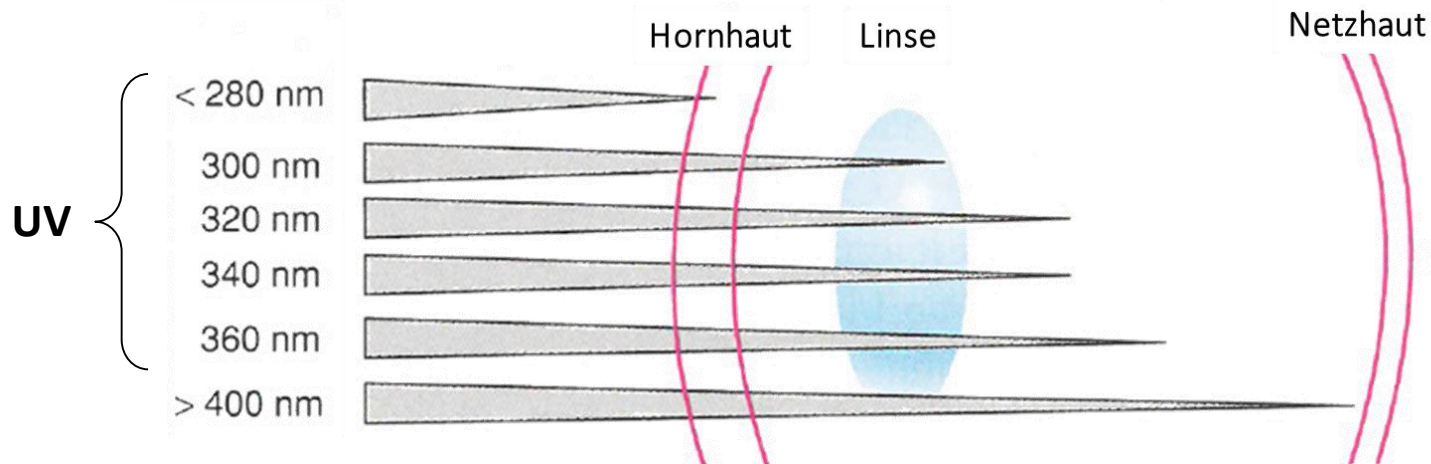
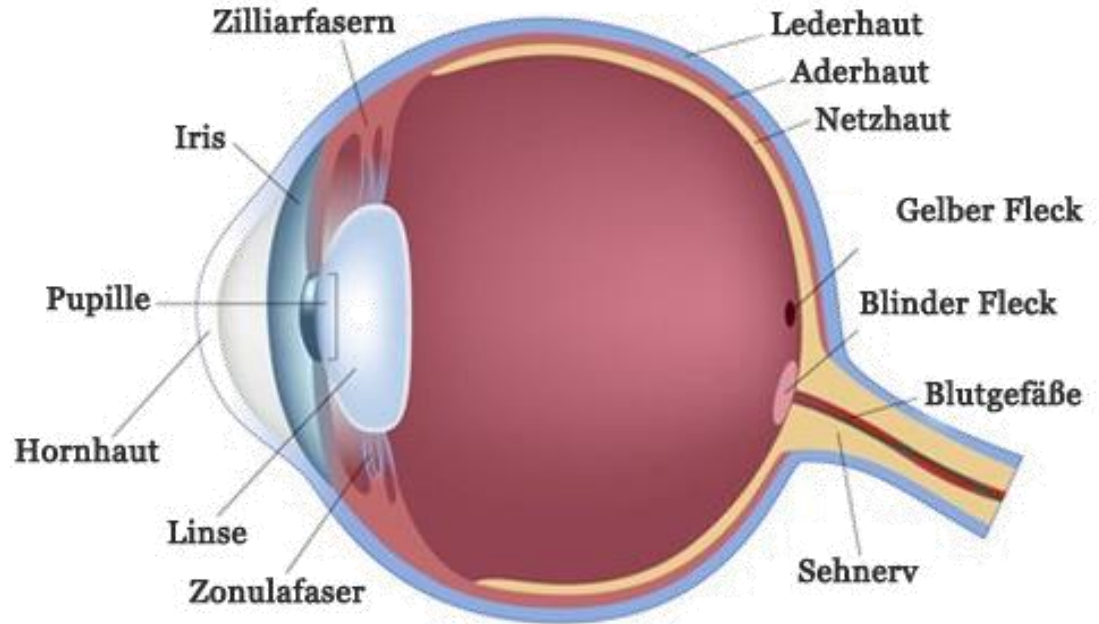
Eindringtiefen in der Haut



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

Eindringtiefen im Auge

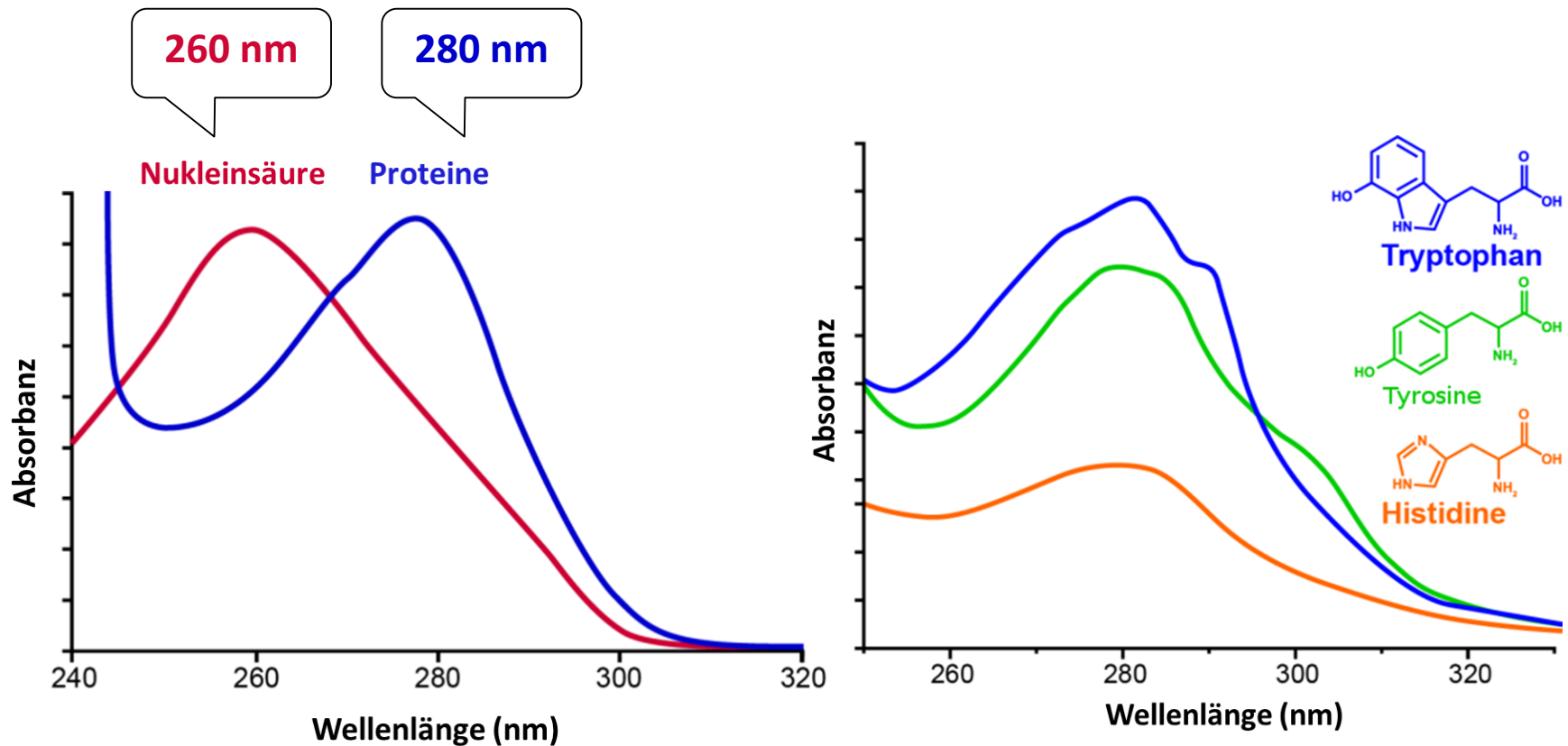
- Die Eindringtiefe hängt von der Wellenlänge des Lichtes ab
 - Absorption: $A(\lambda)$
 - Reflexion: $\rho(\lambda)$
- Maximale Eindringtiefe: **sichtbares Licht („VIS“)**



Was absorbiert das Licht? – 1.

Chromophoren...

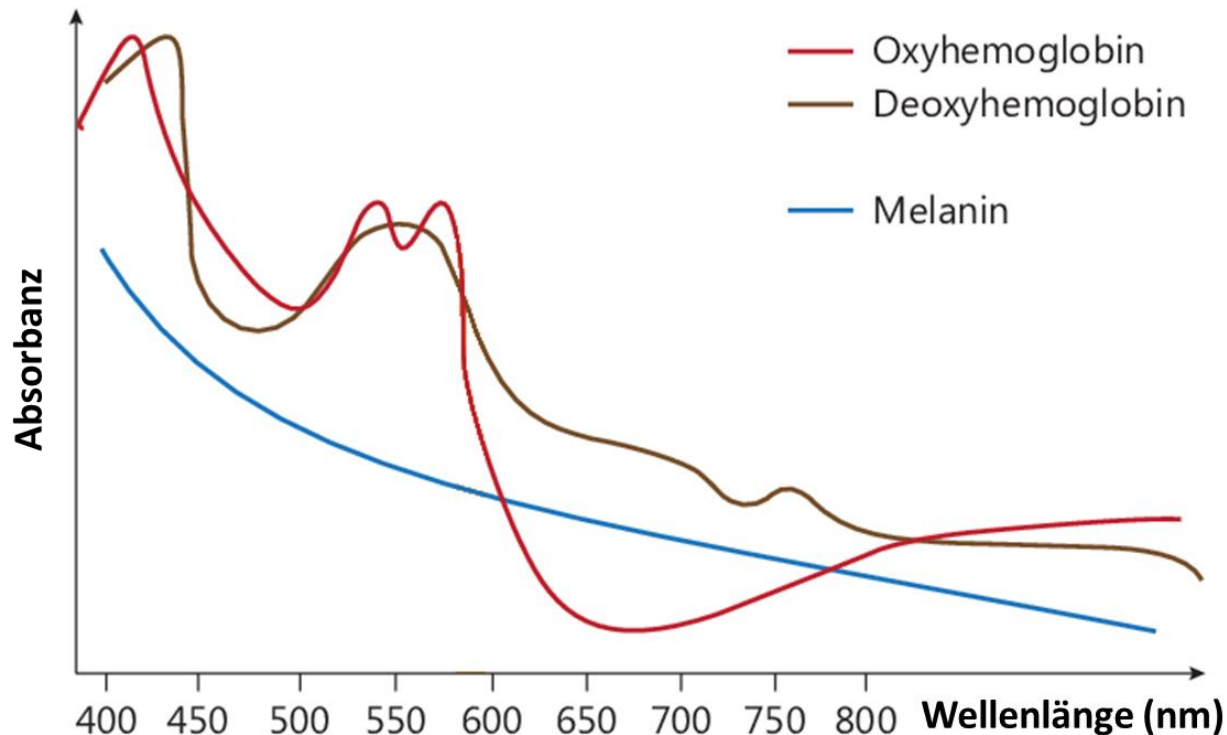
Endogene Chromophoren: Nukleinsäuren, Proteine, Melanin, Opsin, Urocaninsäure, ...



Was absorbiert das Licht? – 2.

Chromophoren...

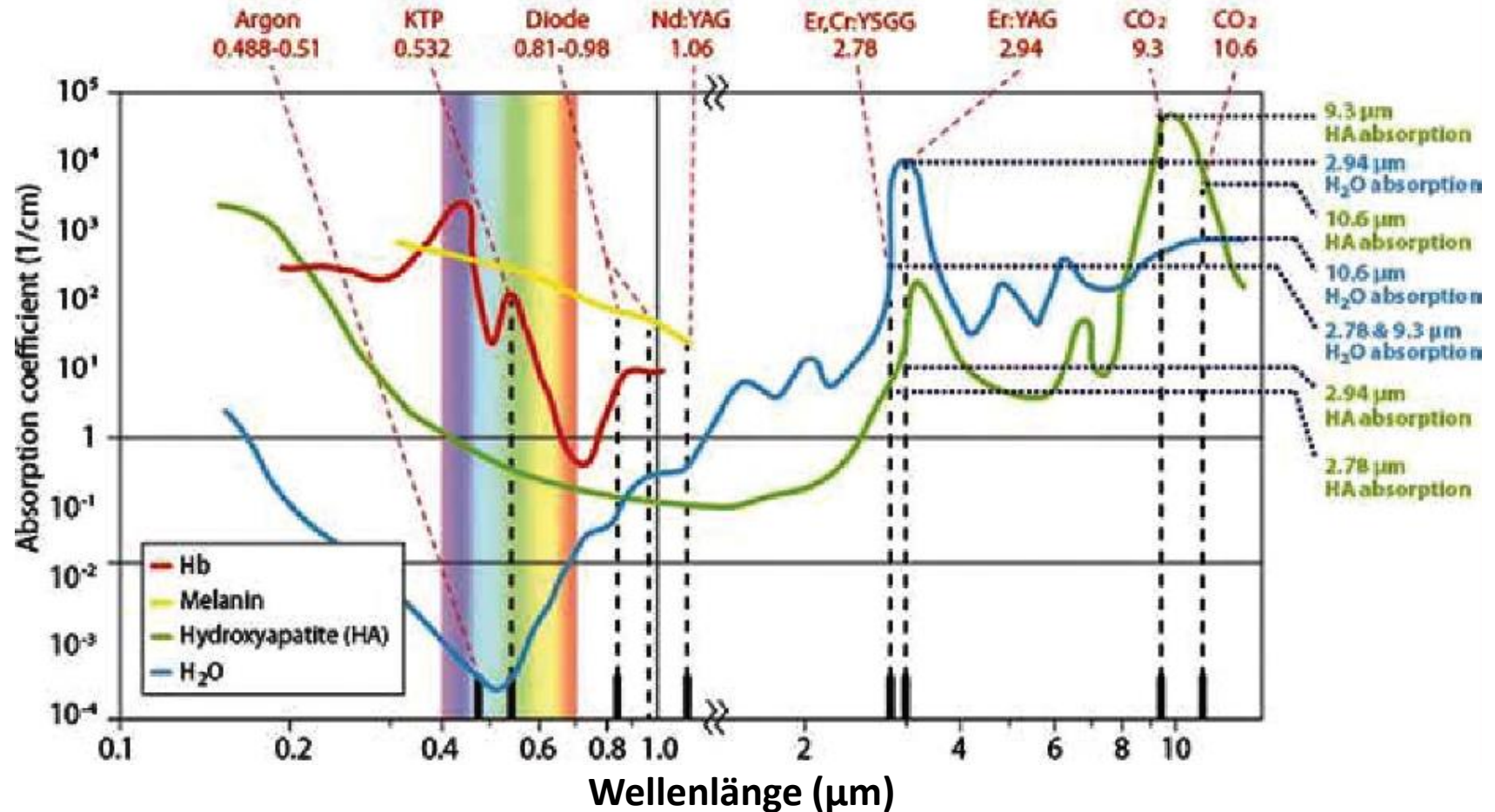
Endogene Chromophoren (Fortsetzung): ...Melanin, Hämoglobin, β -Karotin.



Exogene Chromophoren: Lebensmittelfarbstoffe, Kosmetik, Medikamente...

Was absorbiert das Licht? – 3.

Auch Hydroxylapatit...



Photochemische Reaktionen

Photophysischer Prozess

(Lichtabsorption)

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

Angeregter Zustand

Lumineszenz

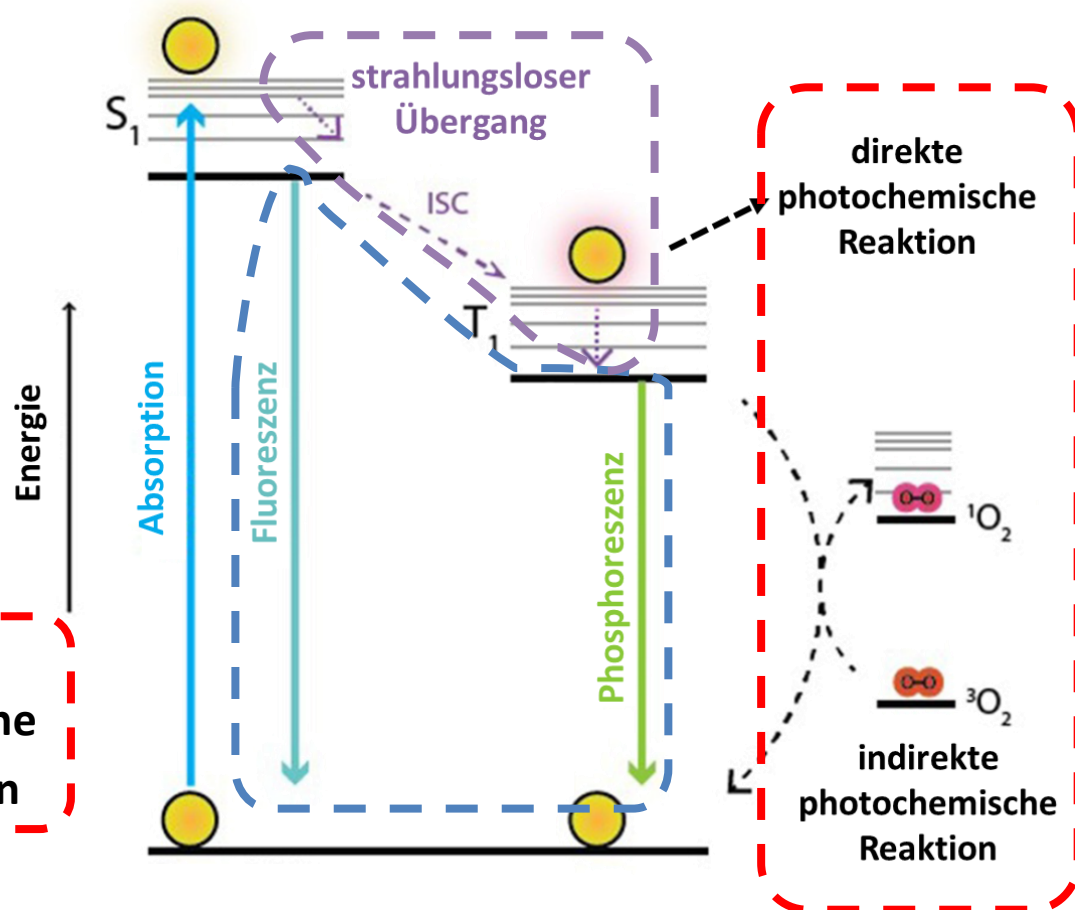
- Fluoreszenz
- Phosphoreszenz

strahlungs-
loser

Übergang

(„thermischer
Übergang“)

photo-
chemische
Reaktion



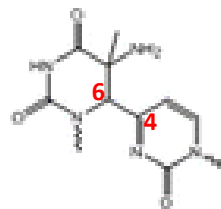
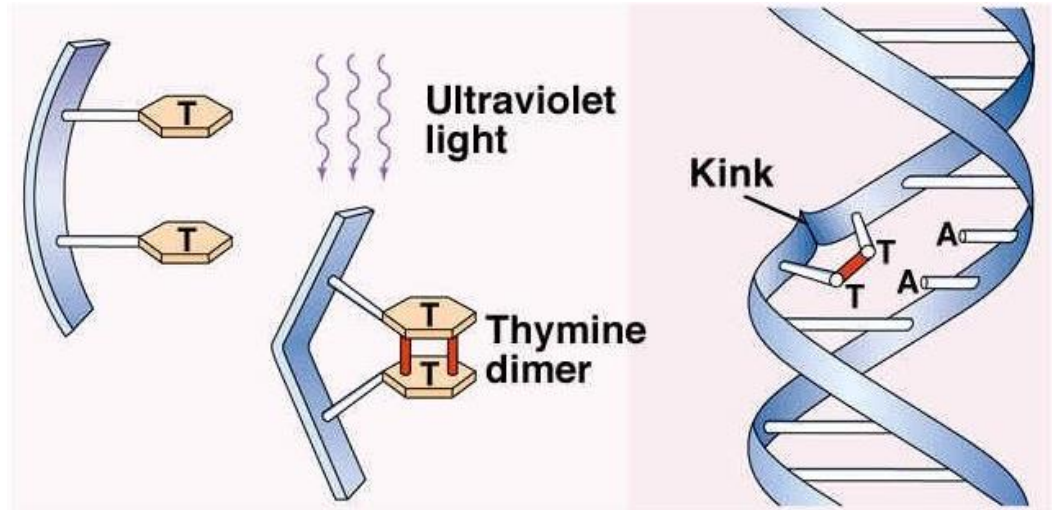
Quantenausbeute, Φ [%]: Wahrscheinlichkeit der einzelnen Prozesse: Reziprok der Anzahl der zum Prozess benötigte absorbierten Photonen. $\Sigma\Phi=1$

Direkte photochemische Reaktionen

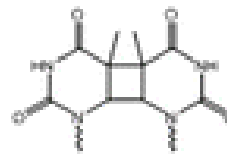
Entstehung von
kovalenten Bindungen.

DNS-Schäden:

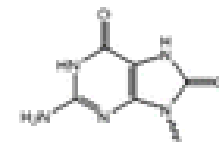
- **64PP: 6-4
Photoprodukt**
(Pyrimidin-(6-4)-
Pyrimidon Addukt)
- **CPD: Zykllobutan-
Pyrimidin-Dimer**
- **oxidierte Basen**
- **Einzelstrangbruch**
(single-strand break,
SSB)



64PPs



CPDs



OxBases



SSB

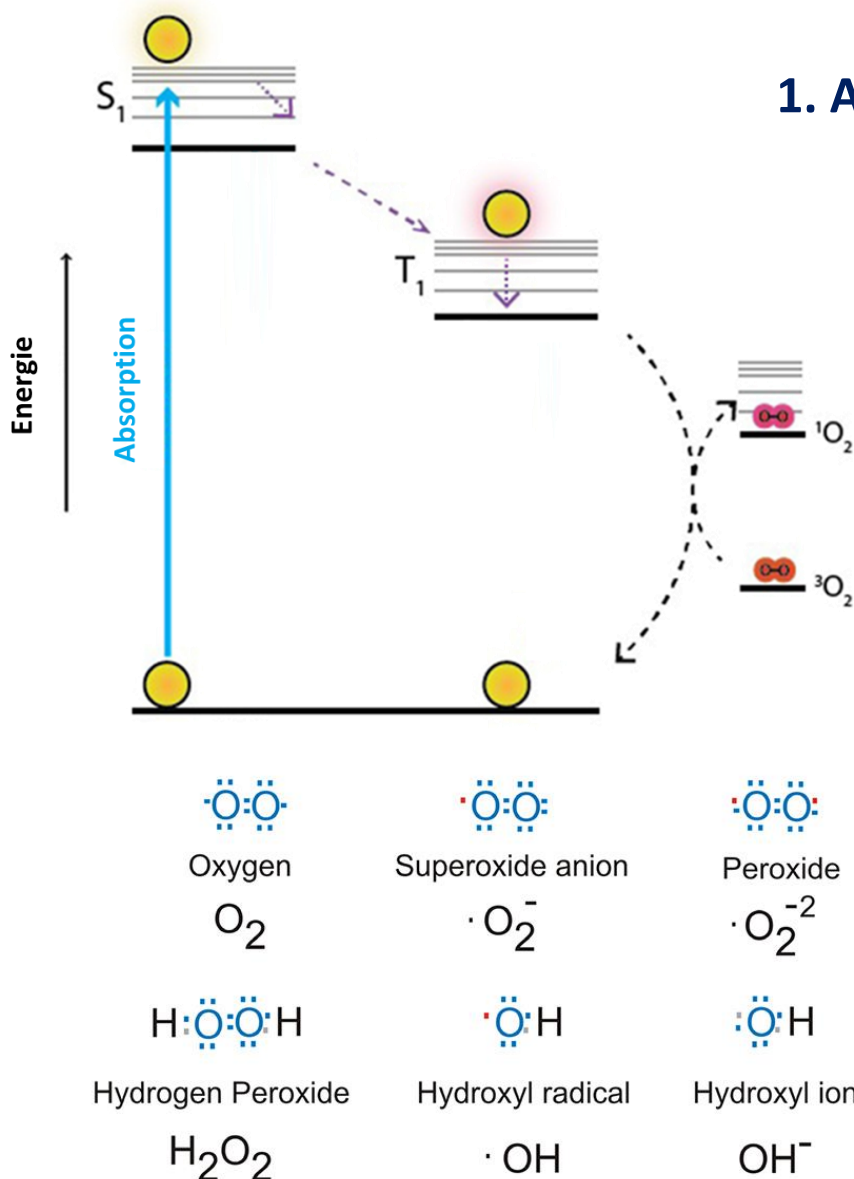


UVB - C



UVA

Indirekte photochemische Reaktionen



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

Zielorganelle der Zellen

Ort: Golgi Apparat und Endoplasmatisches Retikulum

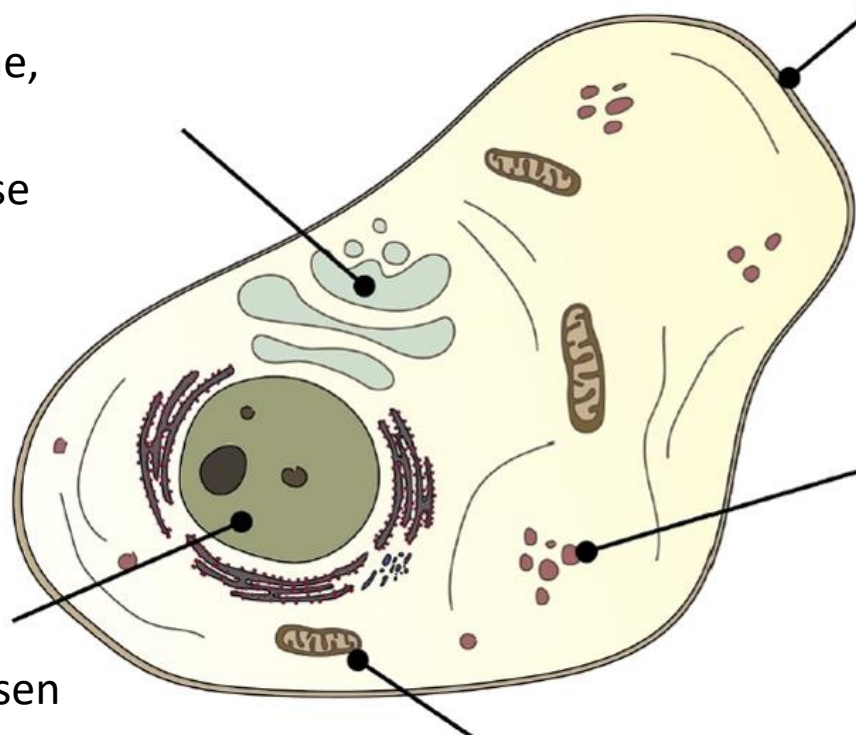
Zielpunkt: Proteine, Peptide

Ergebnis: Apoptose

Ort: Zellkern

Zielpunkt: Nukleobasen

Ergebnis: Verlust von Guanin Base (Photooxidation von $^1\text{O}_2$) oder DNS-Vernetzung (z.B. durch Psoralen)



Ort: Plasmamembrane

Zielpunkt: Ungesättigte Fettsäuren und Cholesterin

Ergebnis: dosisabhängige Schädigung (niedrige Dosis: Apoptose, hohe Dosis: Nekrose)

Ort: Lysosomen/Endosomen

Zielpunkt: Zellmembrane

Ergebnis: Platzen der Vesikeln und Übersäuerung der Zelle

Ort: Mitochondrien

Zielpunkt: Membrane

Ergebnis: Zelltod

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

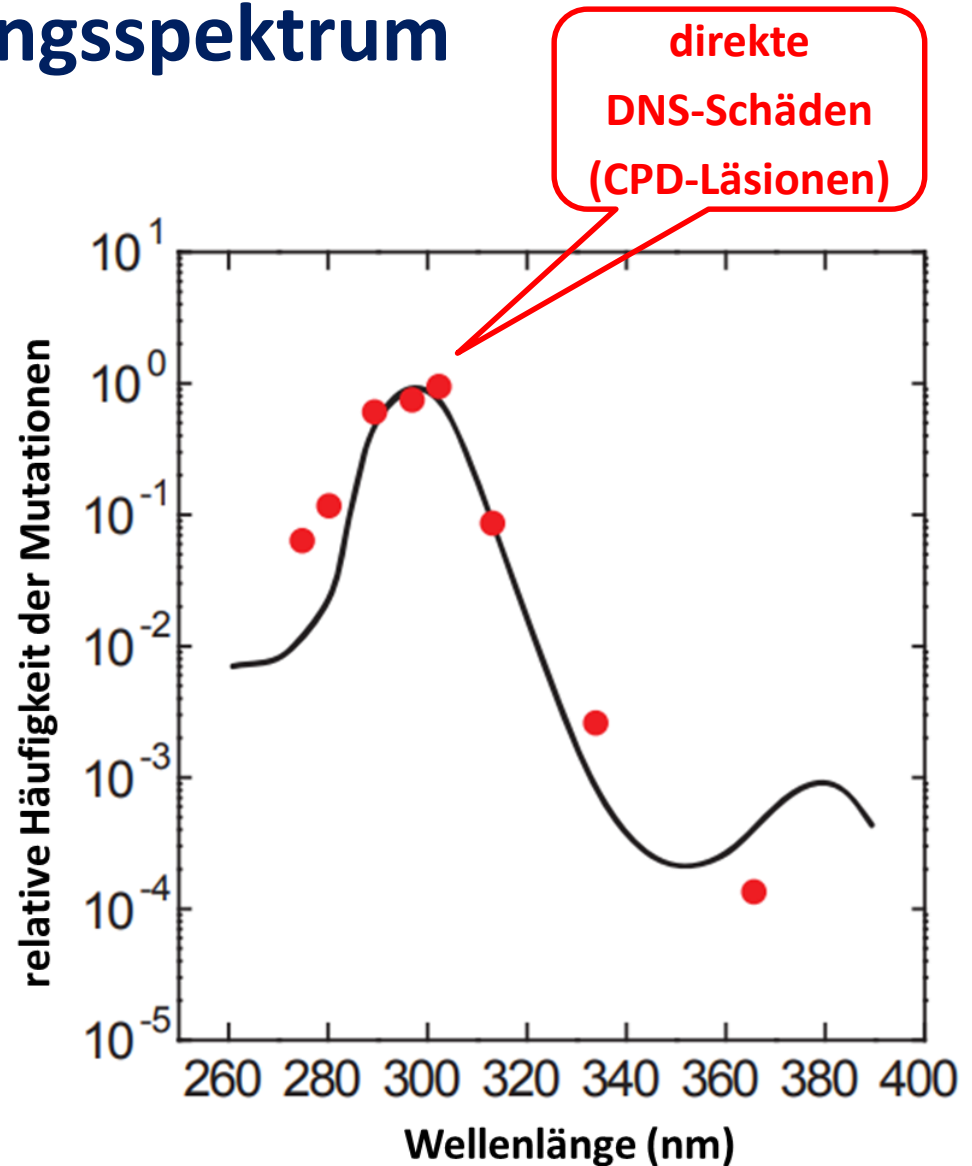
biologisch wirksame Dosis, H: $H = S \cdot D = S \cdot E \cdot t$

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

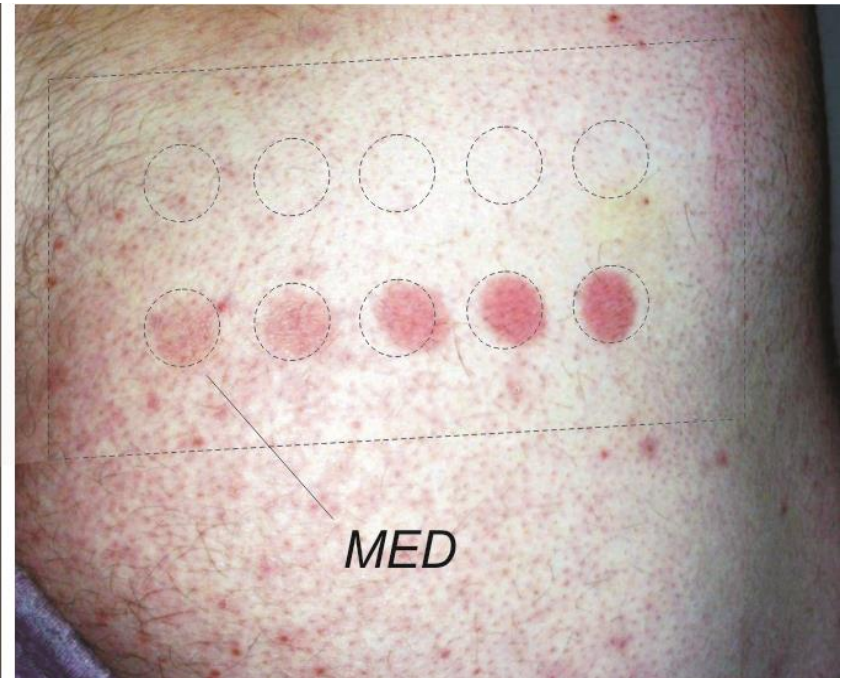
Wirkungsspektrum

- 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:

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



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.)

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

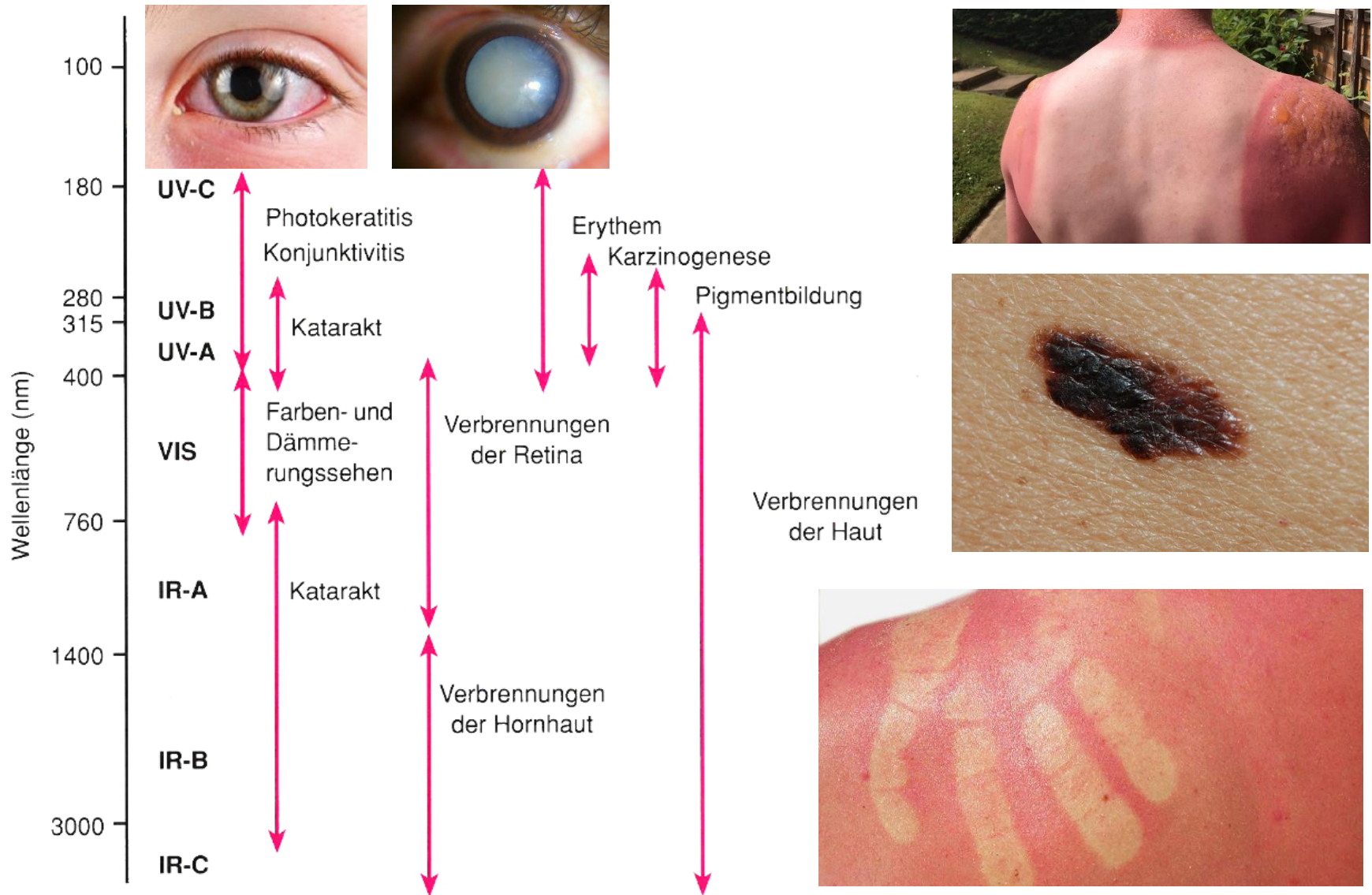
SYSTEMATISCHE

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**
- Therapeutische Mittel: **das Licht**

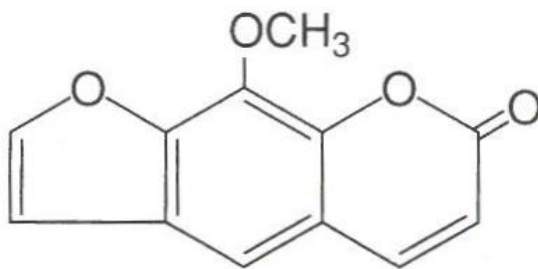
- Chromophor: **exogen**
- Therapeutische Mittel: **ein Medikament** was Licht absorbiert

PUVA: Psoralen-UVA

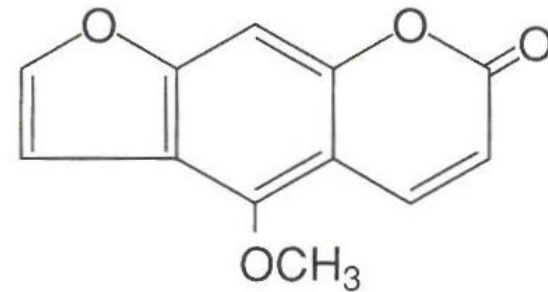


Psoralea Corylifolia

Wirkstoff: Psoralene (exogene Chromophoren)



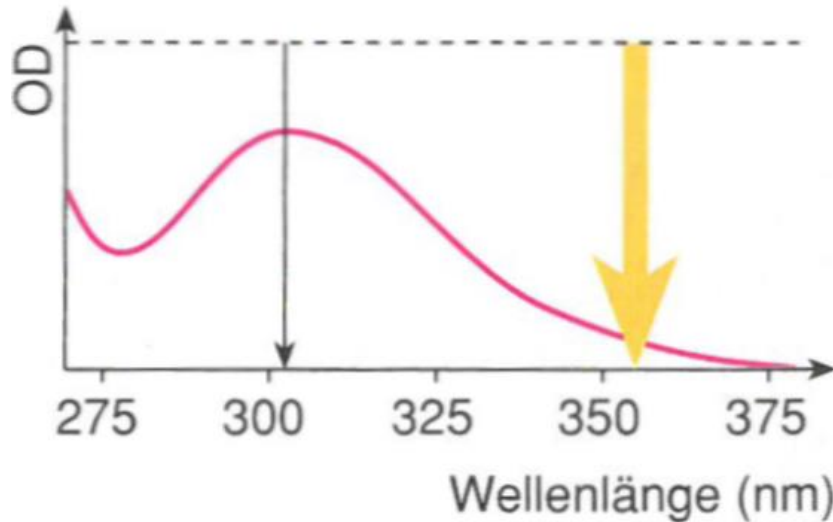
8-Metoxypsoralene



5-Metoxypsoralene

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):

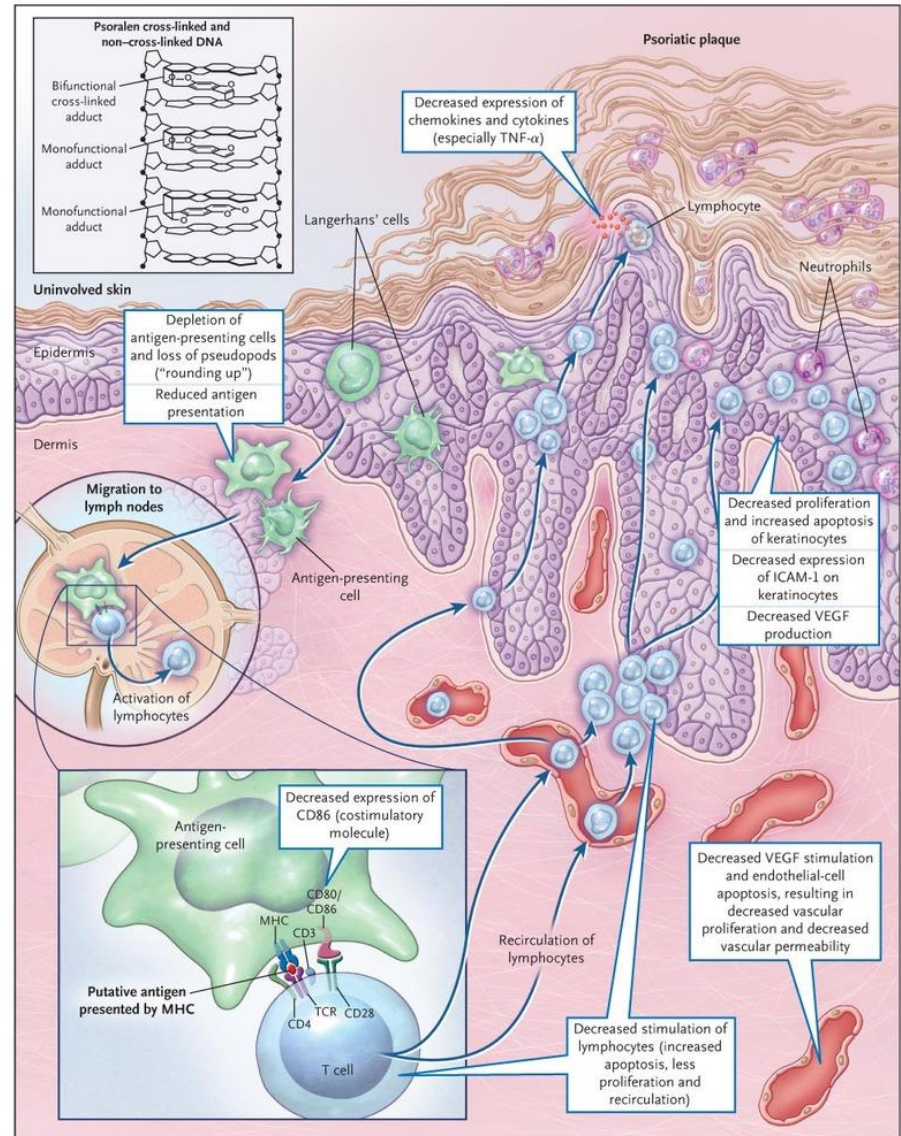
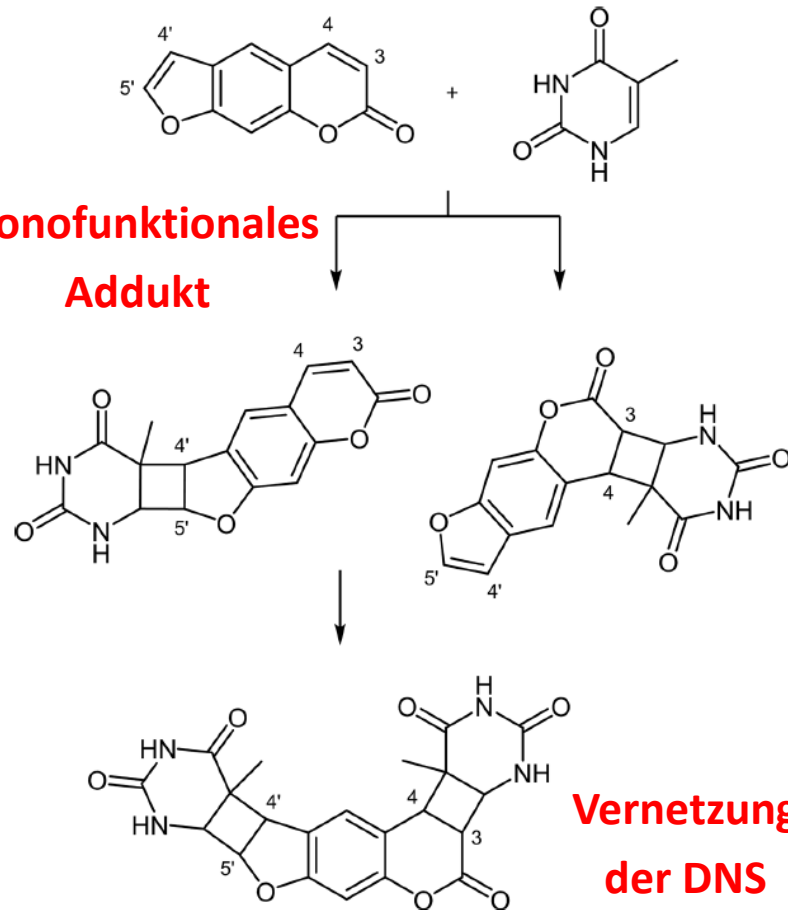


PUVA



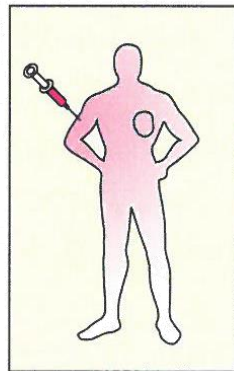
PUVA: Basis der biologischen Wirkung

- Reduzierte Expression von Zytokinen
- Immunsuppression

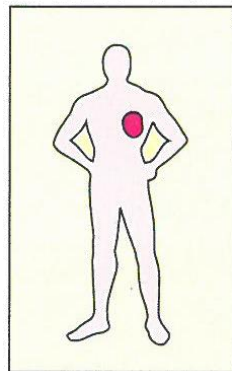


PDT: Photodynamische Therapie

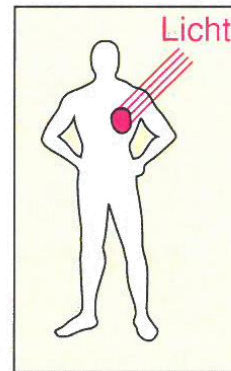
Hauptschritte:



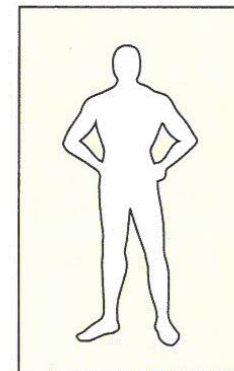
Applikation des Photosensibilisators



Anreicherung des Photosensibilisators im Tumor

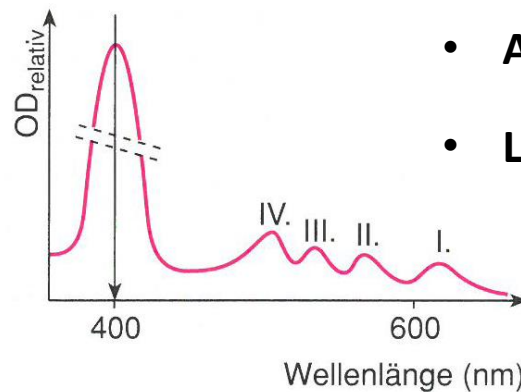
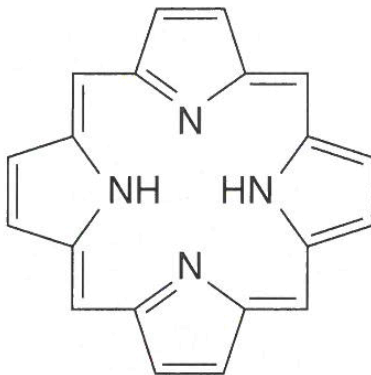


Bestrahlung



Selektive Tumordestruktion

Angewandte Moleküle: Porphyrine

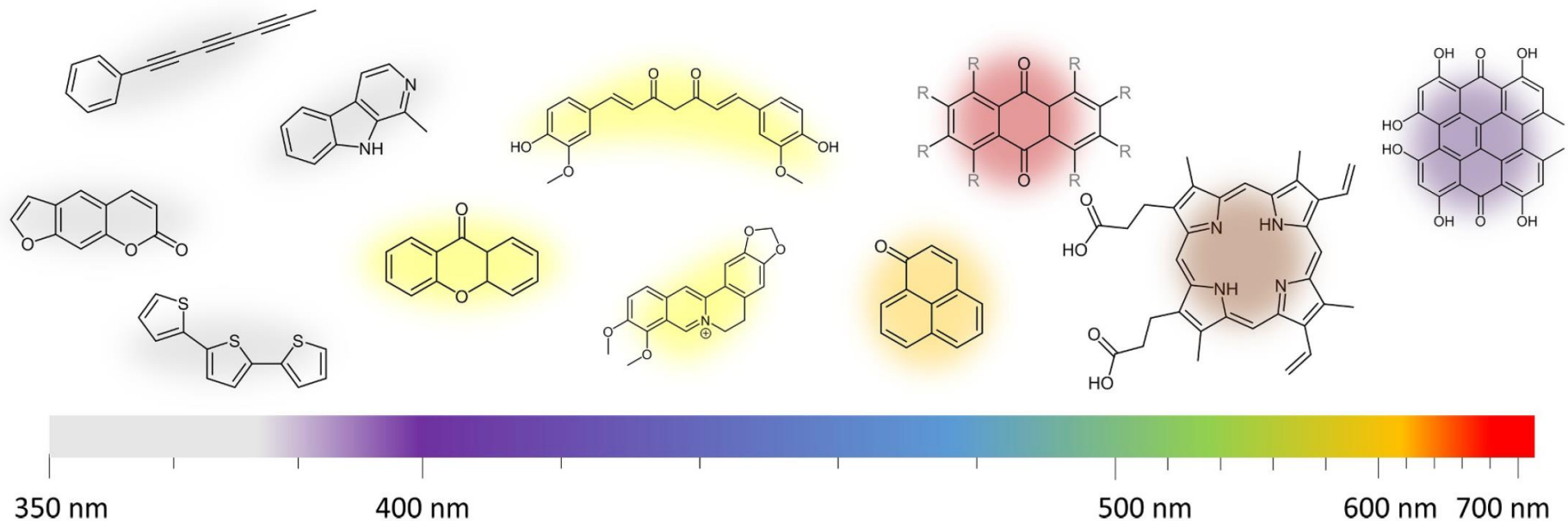


- Absorptionsmaximum bei ~ 400 nm
- Lokale Maxima im VIS-Bereich
- maximale Eindringtiefe

Weitere Photosensibilisatoren

The photoactivity of natural products – An overlooked potential of phytomedicines?

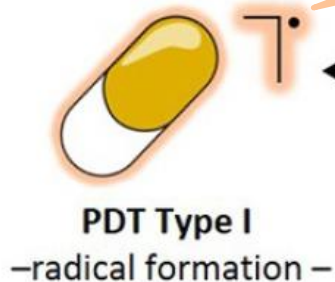
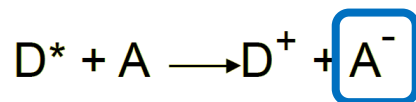
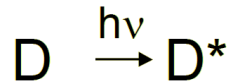
Siewert und Stuppner, 2019.



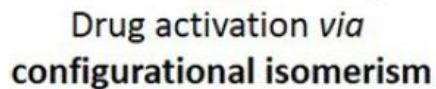
- Die Wellenlängeskala gibt das Absorptionsmaximum an.
- Die Hintergrundfarbe jeder Kernstruktur gibt die Farbe der natürlichen Produkte an.

PDT: Basis der biologischen Wirkung

Übergabe von Elektronen

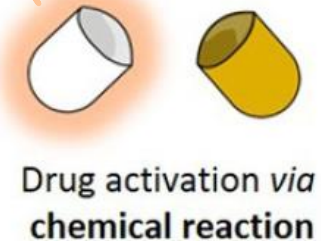
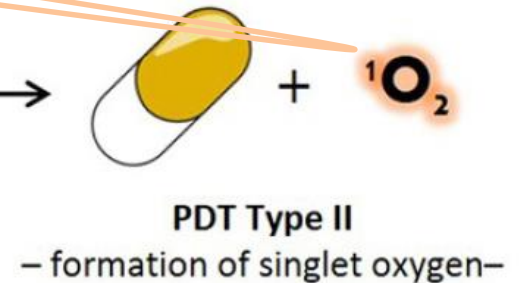
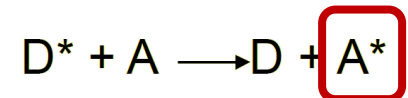
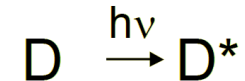


Drug activation via
configurational isomerism



farmakologisch
aktive Substanzen

Übermittlung von Energie



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, Temoporphin)

PDT: Anwendungen – 2.

Behandlung von Gingivitis: Anwendung von PS



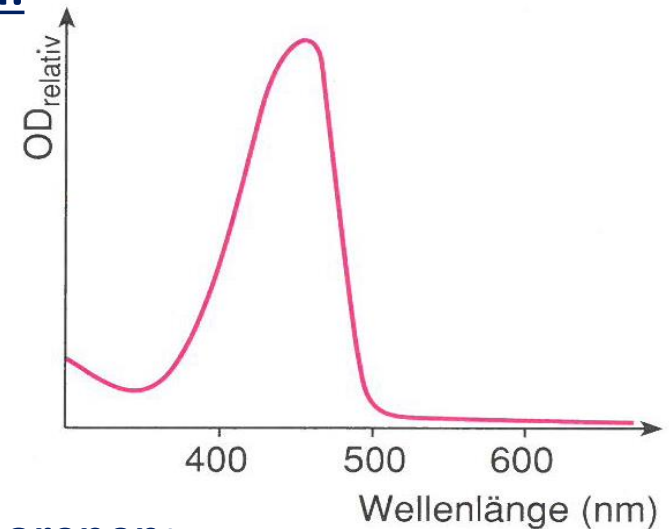
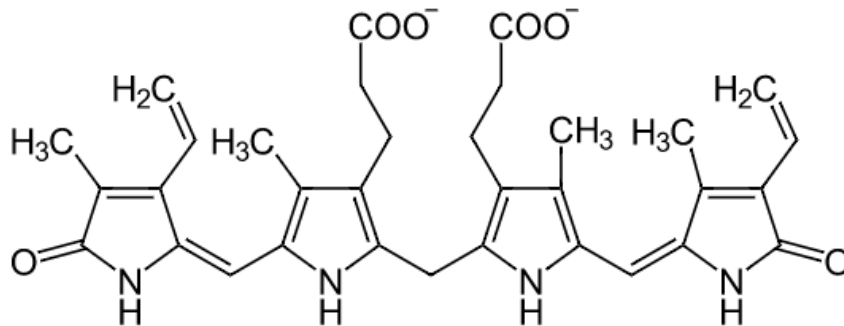
PDT: Anwendungen – 3.

Behandlung von Gingivitis: Lichtbestrahlung durch optischen Fasern



Blaulichttherapie

Struktur und Absorptionsspektrum von Bilirubin:



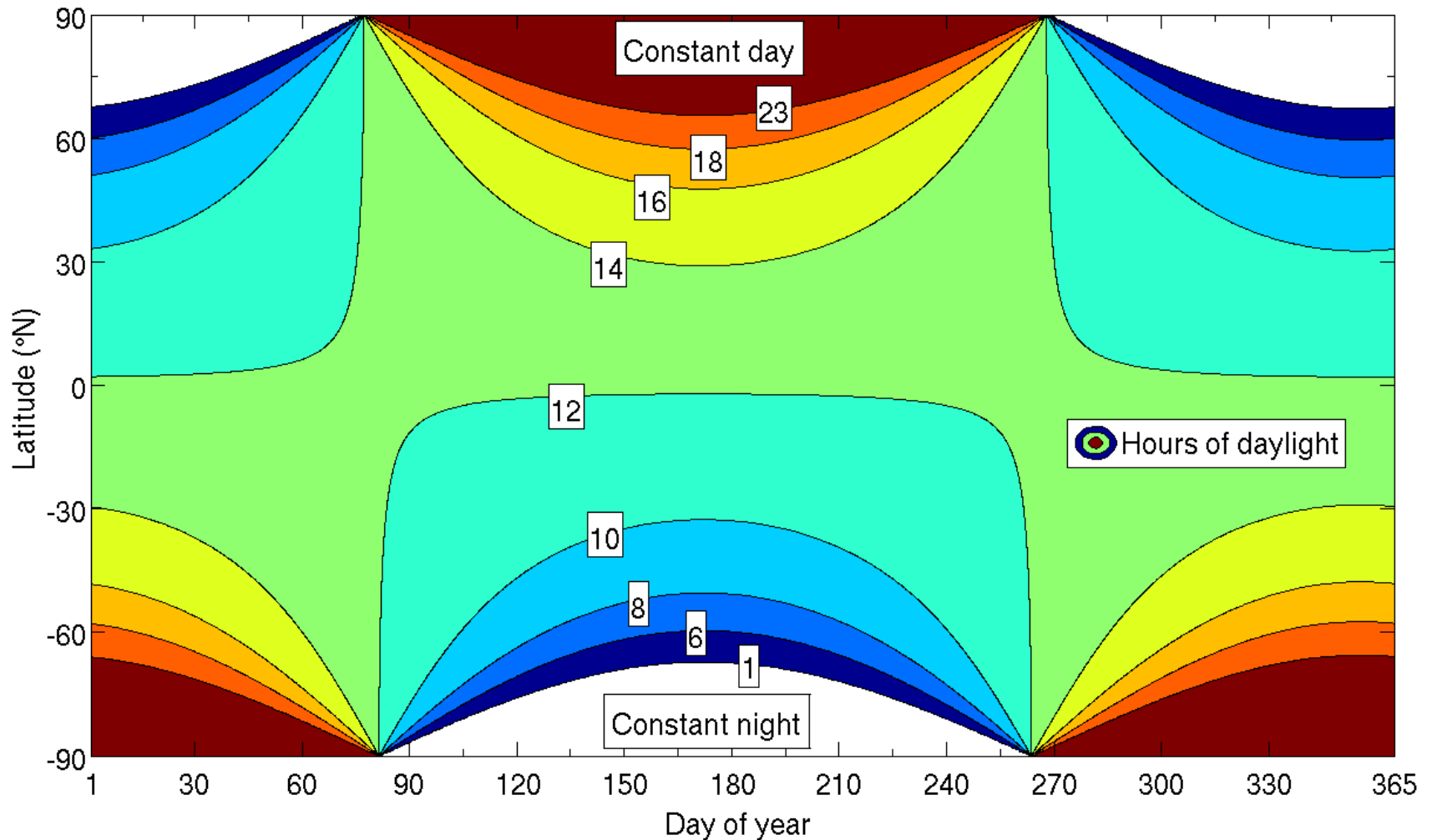
Behandlung der Gelbsucht (Ikterus) von Neugeborenen:



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

Winterdepression – 1.

SAD: Seasonal Affective Disorder



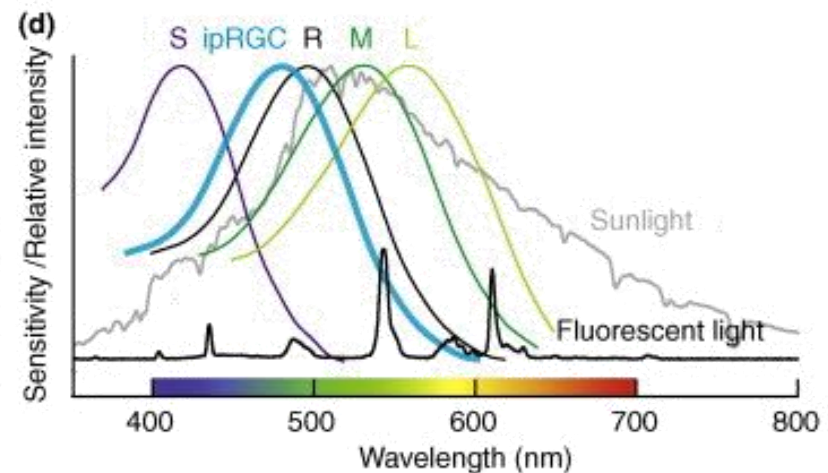
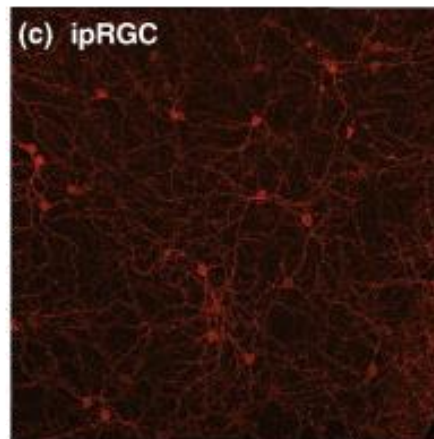
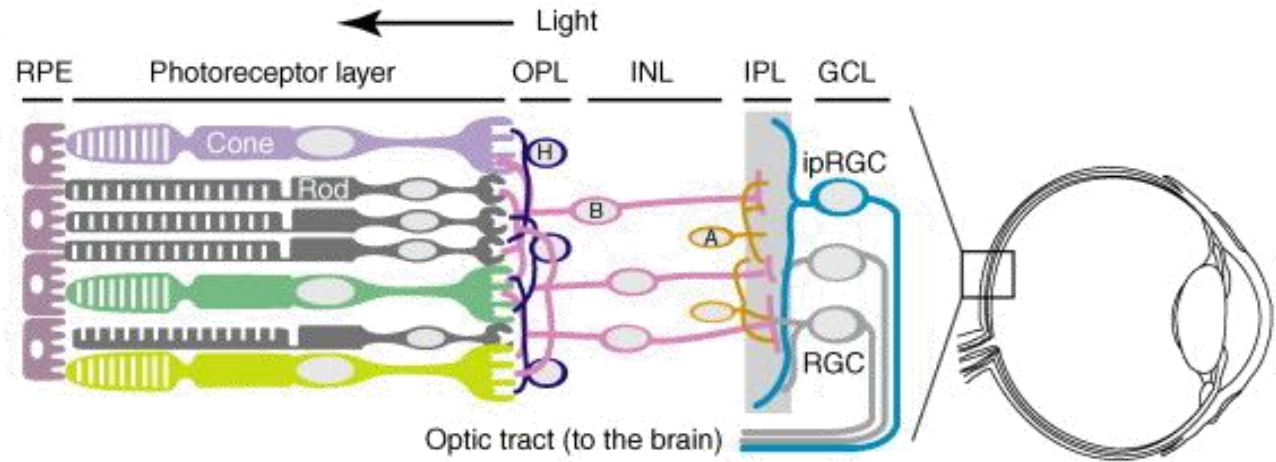
Die breitengrad- und sonnenstandabhängige Dauer des lichten Tags beeinflusst die zirkadiane Rhythmik von Lebewesen.

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



Winterdepression – 3.

SAD: Seasonal Affective Disorder

Behandlung: Lichttherapie (sichtbares Spektrum) möglichst bei 454 nm

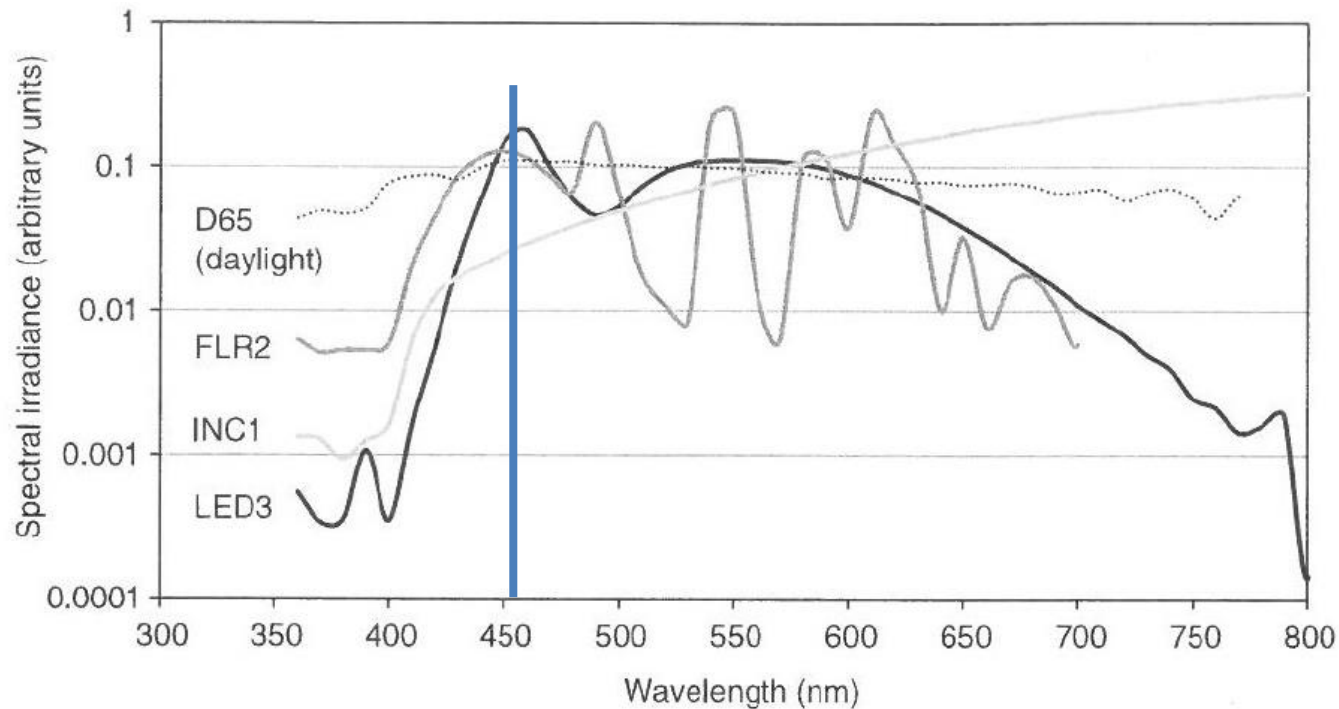


Figure 2 Typical spectra of seasonal affective disorder (SAD) lamps, sunrise simulators and daylight bulbs for light emitting diodes (LED3), fluorescent (FLR2), incandescent (INC1) lamps and the CIE standard illuminant D65,²⁴ representing natural daylight. The spectra are normalised for equal illuminance,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