R.-M. Szeimies

Geschichte der Photodynamischen Therapie

The History of Photodynamic Treatment

Zusammenfassung

Eine „photodynamische Reaktion“ beschreibt einen photochemischen Prozess, der die Absorption von Licht durch einen Photosensibilisator mit nachfolgender Generation reaktiver Sauerstoffspezies beinhaltet. Hermann von Tappeiner prägte den Terminus „photodynamisch“ für diesen photooxidativen Prozess nach zahlreichen Experimenten 1904 um ihn von der bei der Photographie auftretenden Reaktion abzugrenzen. Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt wurden Patienten mit dermatologischen Erkrankungen wie Lupus vulgaris oder Basalzellkarzinomen mittels Photodynamischer Therapie durch von Tappeiner in Zusammenarbeit mit dem Dermatologen Albert Jesionek behandelt. Allerdings dauerte es nahezu weitere 100 Jahre, bis das Verfahren mit entsprechenden Photosensibilisatoren auf Porphyrin-Basis in der Dermatologie klinisch zugelassen wurde.

Abstract

A “photodynamic reaction” describes a photochemical process involving the absorption of light by a photosensitizer and the subsequent generation of reactive oxygen species. Hermann von Tappeiner coined the term “photodynamic” after numerous experiments in 1904 in order to distinguish this photooxidative process from the sensitization during photography. Already at this early stage patients with dermatological conditions like lupus vulgaris or basal cell carcinoma were treated by von Tappeiner in cooperation with the dermatologist Albert Jesionek with photodynamic therapy. However, it took nearly 100 years until this procedure and respective photosensitizers based on porphyrins were clinically approved in dermatology.

Der therapeutische Einsatz von Licht in der Medizin

Der Nutzen des Sonnenlichtes und die Wurzeln seines therapeutischen Einsatzes finden sich bereits im antiken Schrifttum (1300 v. Chr.). So war bekannt, dass auf der einen Seite zahlreiche Arzneistoffe durch Sonnenlicht in ihrer Wirksamkeit negativ beeinflusst werden und andererseits das Sonnenlicht notwendig für den Wirkmechanismus zahlreicher Medikamente ist.

Detaillierte Berichte über die physiologischen Effekte des Sonnenlichtes auf den menschlichen Körper finden sich erstmals im Corpus Hippocraticum (460 – 375 v. Chr.) [1]. Erste Erfahrungen mit der Kombination aus photosensibilisierenden Medikamenten (möglicherweise Psoralenen) und nachfolgender Bestrahlung mit Sonnenlicht finden sich in den Schriften des Abn Mohamed Abdullah Ben Ahmed („Ebn Baithar“) (um 1200 v. Chr.) aus Malaga [2]. Friedrich Wilhelm Herschel beschrieb erstmals um das Jahr 1800 das infrarote Spektrum des Sonnenlichtes, das ultraviolette Licht wurde von Johann Wilhelm Ritter im Jahre 1806 entdeckt. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts vermutete man, dass das ultraviolette Spektrum des Lichtes für die Hautrötung, den Sonnenbrand und die Bräunung verantwortlich war, der experimentelle Beweis gelang 1889 dem schwedischen Ophthalmologen Erik Johann Widmark. Allerdings wurde schon 1877 von Art-

Institutsangaben
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Klinikum der Universität Regensburg

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies · Geschäftsführender Oberarzt, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Klinikum der Universität Regensburg · Franz-Josef-Strauss-Allee 11 · 93053 Regensburg · E-mail: Rolf-Markus.Szeimies@klinik.uni-regensburg.de

Bibliografie
Akt Dermatol 2005; 31: 193–197 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-861104 · ISSN 0340-2541

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

hur Henry Downes und Thomas Porter Blunt der bakterizide Effekt des Ultraviolettlichtes demonstriert.

Der Gebrauch von Licht zur Elimination von Bakterien beruht im Wesentlichen auf den grundlegenden Arbeiten von Niels Ryberg Finsen, der zuerst Patienten mit Windpocken, später mit Hauttuberkulose behandelte. Im November 1895 führte er Bestrahlungssitzungen mit Licht aus einer Kohlebogenlampe bei einem Patienten mit Lupus vulgaris durch. Die Behandlung resultierte in einer kompletten Remission der Erkrankung im Januar 1896. Im April desselben Jahres gründete er das Finsen Lichtinstitut, welches erst 100 Jahre später aufgrund finanzieller Probleme geschlossen wurde. Bis zum Jahr 1903 behandelte er über 800 Patienten mit der Phototherapie und erhielt im selben Jahr den Nobel-Preis für Medizin [3].

Photoreaktionen – frühe Beobachtungen

Schon im 19. Jahrhundert wurde in zahlreichen Publikationen über die Beobachtung berichtet, dass die Einnahme von bestimmten Medikamenten oder Pflanzen so lange harmlos auch in höheren Konzentrationen ist, solange sich die Patienten oder auch Tiere nicht nachträglich dem Sonnenlicht aussetzen. Baumstark beschrieb im Jahr 1874 den Einfluss des Lichtes im Hinblick auf die klinischen Symptome bei der akuten intermittierenden Porphyrie. Im Jahr 1892 berichtete Charles Darwin und Karl Dammann über das Auftreten exanthematischer Reaktionen bei Tieren nach Ingestion von Buchweizen. Die aufgetretenen Hautveränderungen waren dabei wesentlich schwerer bei Tieren mit hellem Pelz und denjenigen, welche stärker dem Sonnenlicht ausgesetzt waren [4]. Dieselben Beobachtungen wurden auch bei Schafen und Rindern gemacht, welche Johanniskraut aufnahmen [5].

Im Jahr 1900 berichtete Jean Prime, ein französischer Neurologe, über das Auftreten von Fingerschwellungen, Ulzerationen, Blasen und Nagelverlusten bei Epileptikern, welche systemisch eosinhaltige Farbstofflösungen erhielten. Diese Hautveränderungen waren nur in lichtexponierten Arealen zu beobachten. Eosin wurde zum damaligen Zeitpunkt aufgrund des Bromgehaltes als Antiepileptikum eingesetzt [6]. Oskar Raab nutzte erstmalig diesen wirkungsverstärkenden Effekt des Lichtes therapeutisch aus: Raab wurde als Medizinstudent an der Universität in München im Sommer 1894 eingeschrieben. Im Herbst 1897 sprach er bei Prof. Hermann von Tappeiner, dem damaligen Leiter der Abteilung für experimentelle Pharmakologie vor, um ein Thema für die Anfertigung einer Dissertation zu erhalten. Von Tappeiner beschäftigte sich damals mit der Suche nach neuen Antimalariamitteln [7]. Raab untersuchte im Folgenden den Einfluss von Acridin und seiner Derivate auf Infusorien und andere Protozoen in vitro mit unterschiedlichen Farbstoffkonzentrationen, um die Schwellendosis ihrer Toxizität zu bestimmen. Obwohl er mehr als 800 Einzelexperimente durchführte, waren seine Ergebnisse bei sehr niedrigen Wirkstoffkonzentrationen, welche zwischen dem 24. November und 26. November 1897 durchgeführt wurden, inkonsistent und nicht reproduzierbar. Von Tappeiner und Raab bemerkten dann, dass der einzige Parameter, welcher sich während dieser Experimentalreihe änderte, das Tageslicht war [8]. Auch andere Versuche mit anderen Farbstoffen, wie Eosin, Chinin oder Phosphin führten zu den gleichen Ergebnissen: Sie bemerkten stets eine höhere Toxizität bei den gleichen Farbstoffkonzentrationen bei gleichzeitiger Beleuchtung gegenüber einer niedrigeren oder fehlenden Toxizität ohne Lichteinfluss.

Zum damaligen Zeitpunkt war bereits bekannt, dass Farbstoffe in der Lage sind, Licht zu absorbieren und Fluoreszenz zu emittieren. Raab und von Tappeiner vermuteten daher, dass der toxische Effekt fluoreszenzvermittelt war. Nach entsprechenden Bestätigungsexperimenten, um einen direkten Einfluss des Lichtes auszuschließen – insbesondere Anteile des infraroten Spektrums – und der Festlegung des optimalen Spektrums für die vorgeschriebene Wirkung wurde von von Tappeiner im Jahre 1904 der Begriff „Photodynamische Reaktion“ für diesen, in seinen Augen fluoreszenzbasierten Effekt geprägt [9].

Interpretationen des photodynamischen Wirkmechanismus

Nach den ersten Berichten durch Oskar Raab im Jahr 1900 untersuchten auch zahlreiche andere Gruppen diesen Effekt. Allerdings gab es unterschiedliche Interpretationen hinsichtlich des Wirkmechanismus. Bereits im Jahre 1895 vermutete Richardson, dass Hydrogenperoxid für die antibakteriellen Effekte verantwortlich ist. Dieudonnée erkannte ebenfalls zu dieser Zeit, dass das simultane Vorhandensein von Sauerstoff und Farbstoff für die Vermittlung toxischer Effekte notwendig war [10]. Allerdings dachte zum damaligen Zeitpunkt niemand an die möglichen katalytischen Effekte der Photosensibilisatoren.

Von Tappeiner war überzeugt, dass die Fluoreszenz für diesen Effekt verantwortlich sei. Zusammen mit Albert Jodlbauer vermutete er, dass die photodynamische Reaktion auf der Wirkung von Ionen in räumlicher Nähe zu den fluoreszierenden Farbstoffen beruhte. Unterschiedliche Effekte bei den verschiedenen Farbstoffen würden daher auf dem unterschiedlichen Ausmaß der Penetration der Farbstoffe durch zelluläre Membranen beruhen. Sowohl absorbierende als auch fluoreszierende Farbstoffe seien in der Lage, Zellen zu sensibilisieren und damit den photodynamischen Effekt auszulösen [10,11].

Im Gegensatz dazu dachten Neisser in Breslau und Dreyer am Finsen Institut, dass die Reaktion ausschließlich auf dem Ausmaß der Sensibilisierung beruht. In Analogie mit der optischen Photosensibilisierung fotografischer Platten würde das Substrat durch Licht einer spezifischen Wellenlänge sensibilisiert, welches bis dato keine Reaktion induzieren würde. Beide glaubten, dass die Fluoreszenz per se nicht Teil der photodynamischen Reaktion sei, da sie zahlreiche Farbstoffe identifizieren konnten, welche zwar eine ausgeprägte Fluoreszenz aufwiesen, aber keinerlei suffiziente photodynamische Aktivität zeigten [10].

Die beiden unterschiedlichen Meinungen gipfelten in einem wissenschaftlichen Streit, welcher in der Zeitschrift „Deutsche Medizinische Wochenschrift“ im April 1904 veröffentlicht wurde [12]. Hier beschuldigte von Tappeiner Neisser und seinen Mitarbeiter Halberstädter des wissenschaftlichen Betruges. Neisser entgegnete in derselben Zeitschrift im Mai 1904 und betonte, dass Georges Dreyer in Kopenhagen ebenso eher dem Konzept der Sensibilisierung denn dem Konzept, dass Fluoreszenz die Ur-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sache der photodynamischen Wirkung sei, Glauben schenken würde [13]. Allerdings bezogen sich weder von Tappeiner noch Neisser auf die Ergebnisse von Ledoux-Lebards, welcher bereits beweisen konnte, dass die Anwesenheit von Sauerstoff für die Photodynamische Therapie erforderlich ist.

Sauerstoff und seine Rolle in der Photodynamischen Therapie

Im Jahr 1902 fand nämlich Ledoux-Lebards, dass die PDT bei Paramezien unter der Verwendung von Eosin als Farbstoff effektiver in einer offenen Flasche als in einer geschlossenen Flasche abläuft. Er vermutete daher, dass die Anwesenheit von Sauerstoff eine Grundvoraussetzung für die Durchführung der PDT sei [14]. Walter Straub, zum damaligen Zeitpunkt Assistenzprofessor für Pharmakologie an der Universität Leipzig und später Nachfolger von von Tappeiner in München, war ebenso davon überzeugt, dass Sauerstoff das wesentliche Substrat für die PDT-vermittelten toxischen Effekte ist [15]. In einer späteren Veröffentlichung aus dem Jahre 1909 von von Tappeiner führte auch er, im Gegensatz zu früheren Verlautbarungen auf, dass die Anwesenheit von Sauerstoff und auch der Vorgang der Sensibilisierung mehr oder weniger für den Effekt der PDT verantwortlich sei. Allerdings schränkte er ein, dass der genaue Mechanismus der Wirkung wohl noch nicht geklärt sei [16].

Erste therapeutische Versuche am Menschen

Obwohl der Wirkungsmechanismus nach wie vor unbekannt war, dauerte es nicht lange, bis erste therapeutische Versuche an Patienten durchgeführt wurden. Bereits anlässlich einer kurzen Zusammenfassung der Ergebnisse von Raab im Jahr 1900 spekulierte von Tappeiner, dass fluoreszierende Farbstoffe in Kombination mit Licht auch für therapeutische Einsätze geeignet seien. Seiner Meinung nach sollten zunächst diese Effekte an der Haut von Patienten untersucht werden, da dieses Organ sehr leicht zugänglich sei [17].

Zusammen mit Albert Jesionek, einem jungen Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universität München begann von Tappeiner im Februar 1903 mit den ersten Versuchen am Menschen. Die erste von drei Publikationen erschien bereits am 24. November 1903 und beschäftigte sich mit der photodynamischen Behandlung von kanzerösen, syphilitischen und tuberkulösen Hauterscheinungen [18]. In ihrer Publikation führten die beiden Autoren aus, dass sie unter normalen Bedingungen ihre Patienten noch länger nachbeobachtet hätten, aber aufgrund äußerer Umstände („Konkurrenz") sei eine frühzeitige Publikation angezeigt gewesen.

Diese Konkurrenz war im Wesentlichen Dreyer in Kopenhagen und Neisser in Breslau. Der dänische Arzt Georges Dreyer untersuchte seit 1902 den Effekt von Licht auf Bakterien. Sein Ziel war es, Bakterien gegenüber Licht im roten Spektralbereich zu sensibilisieren, um damit die therapeutische Eindringtiefe in das Gewebe zu erhöhen. Er glaubte daran, dass die Sensibilisierung als solches und nicht die Absorption oder die Fluoreszenz für den photodynamischen Effekt verantwortlich sei. Er erprobte zahlreiche Farbstoffe und verwendete schließlich Erythrosin als den Farbstoff mit der niedrigsten Eigen-(Dunkel)-toxizität. Neben der Wirkung auf Bakterien oder Tierhaut sensibilisierte er auch im Humanexperiment menschliche Haut, um den phototoxischen Effekt zu demonstrieren [19].

Dreyer begann seine Versuche im März und April 1903 an Patienten mit Lupus vulgaris mittels intra- und subkutaner Injektion einer sterilen Erythrosinlösung. Vier bis acht Stunden nach Injektion beleuchtete er die Zielareale für 15 – 20 Minuten. Innerhalb von 24 Stunden beobachtete er eine schwere phlegmonöse Reaktion, welche unter ausgeprägter Narbenbildung abheilte. Die Patienten litten unter starken Schmerzen während der Bestrahlung. Daraufhin stellte Dreyer seine Versuche ein. Diese ersten Ergebnisse wurden 1903 in dem Organ „Dermatologische Zeitschrift" publiziert, welche genau zwei Wochen vor der Publikation der Ergebnisse von Jesionek und von Tappeiner erschien [19]. Dreyer verließ bald darauf das Finsen Lichtinstitut und seine Versuche wurden von Forchhammer fortgeführt, der niedrigere Sensibilisator-Konzentrationen und Lichtdosen verwendete. Aufgrund der weiter bestehenden schweren Nebenwirkungen wurden diese therapeutischen Versuche letztendlich auch eingestellt [20].

Im Gegensatz dazu berichteten von Tappeiner und Jesionek über sehr gute Ergebnisse mit einer topischen Applikation von Eosin oder anderen Farbstoffen. Sie behandelten zunächst Erkrankungen wie die Pityriasis versicolor, Psoriasis, Molluscum contagiosum, Hauttumoren, Lupus vulgaris und sekundäre Syphilis. In einem zweiten Bericht im Jahr 1905 erweiterten die beiden Autoren ihre Untersuchungen an Patienten mit oberflächlichem Hautkrebs und berichteten über gute Ergebnisse mittels repetitiver PDT nach topischer Applikation einer 0,1 %igen Eosinlösung. Die Sensibilisierung und Bestrahlung entweder mit Sonnenlicht oder Licht aus einer Kohlebogenlampe zog sich über mehrere Wochen hin (Abb. **1**) [21]. Allerdings zeigten die Beobachtungen im weiteren Verlauf, dass dieser therapeutische Effekt wohl nur vorübergehend war (Tumorrezidive) und sich auf die sehr oberflächlichen Anteile der Läsionen beschränkte. Insofern wurden zum späteren Zeitpunkt auch diese Untersuchungen nicht mehr fortgeführt [16].

Abb. **1** **a** Aufnahme vom 22. 3. 1904. **b** Aufnahme vom 31. 5. 1904. 50-jähriger Wechselwärter mit Ulcus rodens an der Unterlippe, vor und nach mehrmaliger Bepinselung mit 1 bis 5 %iger Eosinlösung und nachfolgender Belichtung [21].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Auf der Suche nach neuen Photosensibilisatoren

Bis dato wurden die meisten Experimente mit Farbstoffen wie Chinidin, Acridin und Eosin bei insgesamt klinisch unbefriedigenden Ergebnissen durchgeführt. Der Einsatz anderer Farbstoffe wurde daher immer wieder versucht. Da ein weiterer wichtiger Schwerpunkt der photobiologischen Forschung zur damaligen Zeit der Einfluss von Licht auf den Metabolismus von Pflanzen war, wurden ebenfalls fluoreszierende Pflanzenfarbstoffe auf ihre Eignung zur PDT hin untersucht.

Walter Hausmann, ein Südtiroler, untersuchte seit 1908 in Wien die photodynamischen Effekte von Chlorophyllextrakten auf rote Blutzellen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit verwendete er auch Hämatoporphyrin (Hp), ein eisenfreies Häm-Derivat [22]. Im Jahr 1911 veröffentlichte er seine Ergebnisse über den Einsatz von Hämatoporphyrin auf Paramezien, Erythrozyten und Mäusen. Während Mäuse, die in seinem Versuchsansatz 10 mg Hämatoporphyrin erhielten und im Dunkeln gehalten wurden, keinerlei Symptome aufwiesen, reagierten Tiere, die nur 2 mg Hp erhielten und dem Sonnenlicht ausgesetzt wurden, mit einem ausgeprägten Erythem und Ödem bis hin zur Hautnekrose [23].

Hämatoporphyrin

Diese Untersuchungen von Hausmann schienen die photodynamischen Forschungsaktivitäten in München wieder zu beleben, welche aufgrund der schlechten klinischen Ergebnisse bei den Patienten vorübergehend eingestellt worden waren [16]. Friedrich Meyer-Betz, ein Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Medizin der Universität München führte am 12. Oktober 1912 einen heroischen Selbstversuch durch: Er injizierte sich 200 mg Hp und bestrahlte ein kleines Areal im Bereich seines Unterarmes mit Licht aus einer Finsen-Lampe. Es kam nachfolgend zum Auftreten einer Ulzeration in diesem Bestrahlungsareal. Selbst Tage nach der Hp-Gabe erlitt er eine massive phototoxische Reaktion während einer Bahnfahrt, die mit starker Gewebeschwellung und brennendem Gefühl einherging (Abb. **2**) [24].

Im Jahr 1931 wurde in Deutschland Hämatoporphyrin unter dem Namen „Photodyn" für psychiatrische Indikationen (z. B. Depressionen) zugelassen. In Fällen einer Überdosierung oder einer posttherapeutischen stärkeren Sonnenexposition wurde über phototoxische Reaktionen berichtet. Henry Silver, ein Chicagoer Dermatologe, der Erfahrung in der Anwendung phototherapeutischer Verfahren in der Behandlung der Psoriasis hatte, versuchte daraufhin mittels Hp-Injektionen und nachfolgender Bestrahlung mit UV-Licht die Psoriasis vulgaris vom Plaquetyp zu behandeln. Im Jahre 1937 berichtete er „über ein halbes Dutzend" Patienten, welche intramuskuläre Injektionen von Hp erhielten. Zusätzlich wurde ihnen oral Hp verabreicht. Nach zwei Therapiezyklen mit konsekutiver UV-Bestrahlung seien viele psoriatische Plaques abgeheilt [26].

Ein weiterer wichtiger Schritt wurde von Albert Policard, einem französischen Arzt vollzogen. Er beobachtete in dem nekrotischen Zentrum eines frisch exzidierten Rattensarkoms eine rötliche Fluoreszenz, basierend auf der Akkumulation und Retention von Hp in diesem Tumor [27]. Erstmals im Jahr 1942 detektierten Auler und Banzer ebenfalls eine rote Fluoreszenz in Tumorarealen, Metastasen und in Lymphgefäßen von Krebspatienten nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion von Hämatoporphyrin [28]. Kriegsbedingt konnten sie ihre Experimente nicht weiter fortführen. Im Jahr 1948 bestätigten Figge und Mitarbeiter diese Ergebnisse und schlugen Hämatoporphyrin als geeigneten Photosensibilisator für die PDT aufgrund des guten tumorlokalisierenden Effektes vor [29]. Allerdings, aufgrund der Unreinheiten und der Tatsache, dass es sich bei Hp um ein Gemisch verschiedener Porphyrine handelte, war der Einsatz mit z. T. schweren phototoxischen Reaktionen vergesellschaftet und wurde daher als unpraktisch beurteilt [30]. Samuel Schwartz stellte daraufhin im Jahr 1955 mittels Acetylierung und Reduktion ein Hämatoporphyrinderivat (HpD) her. Dabei handelte es sich um eine Mixtur, welche mit hydrophoben oligomeren Porphyrinen angereichert war [31]. Lipson verwendete dieses HpD zuerst an Tieren und später auch im Humanexperiment, um verschiedene Krebsformen zu detektieren [32 – 35].

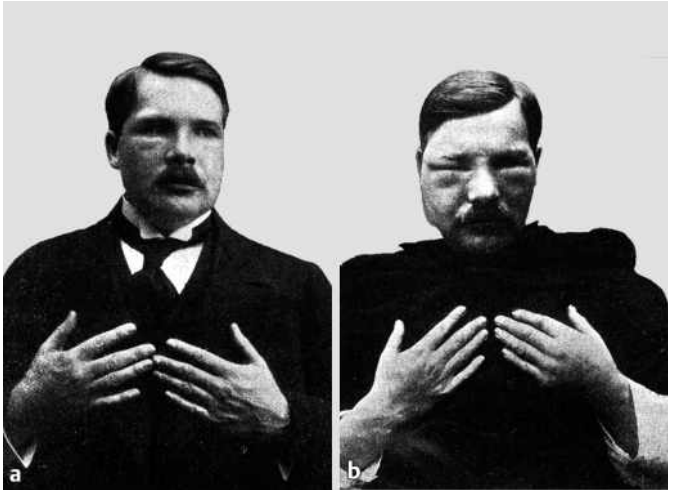

Abb. **2** **a** Friedrich Meyer-Betz vor seinem Selbstversuch im Oktober 1912; **b** deutliche Schwellung der lichtexponierten rechten Körperhälfte während einer Bahnfahrt nach Injektion von 0,2 g Hämatoporphyrin.

Im Jahre 1973 berichtete Thomas Dougherty über eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit von transplantierten Mammakarzinomen in Mäusen nach Sensibilisierung mit Fluoreszein und Licht (λ = 488 nm) [36]. Dougherty postulierte daraufhin die Kriterien, die für einen erfolgreichen Photosensibilisator für die Photodynamische Therapie zutreffen sollten.

- Keine Toxizität bei therapeutischen Dosen,
- definierte Aufnahme und Anreicherung im erkrankten Gewebe,
- Aktivierung durch Licht im Wellenlängenbereich über 600 nm,
- photochemische Aktivität.

Unter Verwendung von Dihämatoporphyrinether (DHE) konnten diese Kriterien in einer deutlich besseren Weise als mit den bis dato verwendeten Sensibilisatoren erfüllt werden: In einer herausragenden Arbeit aus dem Jahr 1978 berichteten Dougherty

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

und Mitarbeiter über 25 Patienten mit kutanen oder subkutanen Tumoren, welche mittels PDT behandelt wurden. Die Patienten erhielten 2,5 bis 5 mg/kg KG HpD oder DHE intravenös und wurden anschließend mit gefiltertem roten Licht (600 – 700 nm) aus einer Xenon-Bogenlampe bestrahlt. Hundertelf der 113 Tumoren, welche in dieser Weise behandelt wurden, zeigten eine komplette oder partielle Remission. Die Applikationsintervalle zwischen Sensibilisator und Licht mit der höchsten Ratio zwischen Haut- und Tumorreaktion lagen im Bereich von drei und vier Tagen [37].

Zukünftige Anwendungen

Mittlerweile wurde der Photosensibilisator Porfimer-Natrium (Photofrin®) für die systemische PDT in zahlreichen Ländern für unterschiedliche onkologische Indikationen zugelassen. Aufgrund der länger anhaltenden Photosensibilisierung ist allerdings im Gegensatz zur Pneumologie oder Gastroenterologie seine Anwendung für kleinere oberflächliche Tumoren wie in der Dermatologie eingeschränkt. Deshalb konzentrierte sich in den letzten beiden Jahrzehnten die Forschung auf die Identifikation von Farbstoffen, welche ebenfalls eine hohe Tumor- zu umliegenden Normalgewebe-Ratio aufweisen. Besonders interessant erschien daher die Untersuchung von natürlichen Vorläufern der Porphyrine. Eine dieser Substanzen war die 5-Aminolävulinsäure (ALA), die erstmals von James Kennedy und Mitarbeitern 1990 für die Behandlung dermatologischer Erkrankungen (im Wesentlichen oberflächliche Hauttumoren und Präkanzerosen) eingesetzt wurde [38]. Sie oder Derivate wie die Methylaminooxopentansäure (MAOP) sind derzeit die einzigen Photosensibilisatoren in der Dermatologie, die Zulassungsstatus erreicht haben (Levulan® Kerastick in den USA und Metvix® in Europa & Australasien). Neben der PDT sind ALA und MAOP mittlerweile auch als Fluoreszenzdiagnostikum in der Dermatologie im Einsatz, wie in einem der folgenden Beiträge dargelegt wird.

Literatur

[1] Hippokrates. Sämtliche Werke. In: Fuchs R (Hrsg). München: Lüneburg, 1895 – 1900: 354 – 355
[2] Sontheimer J. Große Zusammenstellung über die Kräfte der bekannten einfachen Heil- und Nahrungsmittel von Abn Mohammad Abdullah Ben Ahmed aus Malaga bekannt unter dem Namen Ebn Baithar Stuttgart: 1840
[3] Aggebro A. Niels Finsen Zürich: Rascher, 1947
[4] Lentner A. Von der Heliotherapie der Antike zur ultravioletten Phototherapie. Düsseldorf: Promotionsarbeit, 1990
[5] Kuske H. Perkutane Photosensibilisierung durch pflanzliche Wirkstoffe. Dermatologica 1940; 82: 274 – 338
[6] Prime J. Les accidentes toxiques par i'eosinate de sodium. Paris: Jouve & Boyer, 1900
[7] von Tappeiner H. Über die Wirkung von Phenylchinolinen auf niedere Organismen. Arch Klin Med 1895; 56: 369 – 389
[8] Raab O. Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusoria. Z Biol 1900; 39: 524
[9] von Tappeiner H, Jodlbauer A. Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Infusorien. Dtsch Arch Klin Med 1904; 80: 427 – 487
[10] Mettler E. Experimentelles über die bakterizide Wirkung des Lichtes auf Eosin, Erythrosin und Fluoreszein gefärbte Nährböden. Arch Hyg 1905; 53: 79 – 127
[11] Reitz A. Untersuchungen mit photodynamischen Stoffen. Z Bakt Par Infektkr 1908; 45: 270 – 285
[12] von Tappeiner H. Zur Kenntnis der lichtwirkenden (fluoreszierenden) Stoffe. Dtsch Med Wochenschr 1904; 16: 579 – 580
[13] Neisser A, Halberstaedter L. Mitteilung über Lichtbehandlung nach Dreyer. Dtsch Med Wochenschr 1904; 8: 265 – 269
[14] Ledoux-Lebards C. Annales de l'Institut Pasteur. 1902; 16: 593
[15] Straub W. Über chemische Vorgänge bei der Einwirkung von Licht auf fluoreszierende Substanzen (Eosin und Chinin) und die Bedeutung dieser Vorgänge für die Giftwirkung. Münch Med Wochenschr 1904; 23: 1093 – 1096
[16] von Tappeiner H. Die photodynamische Erscheinung. Ergebn Physiol 1909; 8: 698 – 741
[17] von Tappeiner H. Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von Raab. Münch Med Wochenschr 1900; 1: 5 – 7
[18] von Tappeiner H, Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. Münch Med Wochenschr 1903; 50: 2042 – 2044
[19] Dreyer G. Lichtbehandlung nach Sensibilisierung. Dermatol Z 1903; 10: 6
[20] Forchhammer H. Eine klinische Mitteilung über Lichtbehandlung nach Sensibilisation. Dtsch Med Wochenschr 1904; 38: 1383 – 1384
[21] Jesionek A, von Tappeiner H. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen. Dtsch Arch Klin Med 1905; 85: 223 – 239
[22] Hausmann W. Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung. Wien Klin Wochenschr 1908; 21: 1527 – 1528
[23] Hausmann W. Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins. Biochem Z 1911; 30: 276 – 316
[24] Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und andere Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffes. Dtsch Arch Klin Med 1913; 112: 476 – 503
[25] Hühnerfeld J. Die biologisch-klinische Bedeutung des Hämatoporphyrin-Nencki. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1941
[26] Silver H. Psoriasis vulgaris treated with hematoporphyrin. Arch Dermatol Syph 1937; 36: 1118 – 1119
[27] Policard A. Etude sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. C R Soc Biol 1924; 91: 1423 – 1424
[28] Auler H, Banzer G. Untersuchungen über die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren. Z Krebsforsch 1942; 53: 65 – 68
[29] Figge FHJ, Weiland GS, Manganiello LJ. Cancer detection and therapy, affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. Proc Soc Exp Biol Med 1948; 68: 640 – 641
[30] Rassmussen-Taxdal DS, Ward GE, Figge FHJ. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. Cancer 1955; 8: 78 – 81
[31] Schwartz S, Absolon K, Vermund H. Some relationships of porphyrins, x-rays and tumors. Med Bull 1955; 27: 7 – 13
[32] Lipson RL. The photodynamic and fluorescent properties of a particular hematoporphyrin derivative and it's use in tumor detection. Minneapolis: Masters thesis, University of Minnesota, 1960
[33] Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. Hematoporphyrin derivative: a new aid of endoscopic detection of malignant disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1961; 42: 623 – 629
[34] Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. A further evaluation of the use of hematoporphyrin derivative as a new aid for the endoscopic detection of malignant disease. Dis Chest 1964; 46: 676 – 679
[35] Lipson RL, Pratt JH, Baldes EJ, Dockerty MB. Hematoporphyrin derivative for detection of cervical cancer. Obstet Gynecol 1964; 24: 78 – 84
[36] Dougherty TJ. Photoradiation therapy. In: Abstracts of the American Chemical Society Meeting Chicago: 1973
[37] Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res 1978; 38: 2628 – 2635
[38] Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. J Photochem Photobiol B: Biol 1990; 6: 143 – 148

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.