



Laserlicht und Photosensitizer – neue Möglichkeiten der Parodontistherapie.

Die photodynamische Therapie

Teil 1: Grundlagen, Wirkprinzip und Anwendungen der Photodynamik im Rahmen der Parodontitis- und Periimplantitistherapie

► Jörg Gustmann

Indizes: Laser, Photosensitizer, Singulett-Sauerstoff, Mikrobiozidie

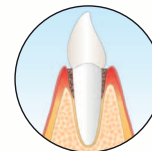
Aktuellen Berichten aus zahnmedizinisch ausgerichteten Medien zufolge wurden 2008 ca. 950.000 Implantate deutschlandweit inseriert. Und es ist mit einer rasanten Zunahme dieser Zahl zu rechnen, 2009 wird wohl die Eine-Million-Grenze überschritten worden sein. Doch was den meisten Patienten als Segen moderner, wissenschaftlich abgesicherter Therapie zugute kommt, wird einigen bis dato nicht gekannte Probleme bescheren. Die Rede ist von einer stetig wachsenden Anzahl nicht oder schwer beherrschbarer Entzündungen der periimplantären Region mit oder ohne Beteiligung des Knochens.

Insbesondere ältere Menschen mit reduzierter Immunabwehr und möglicherweise mäßiger bis schlechter Mundhygiene könnten betroffen sein: Für die zu erwartende Welle von Periimplantitisfällen ist ein tragfähiges Therapiekonzept dringend nötig! Häufig beinhaltet die Aufklärung des Patienten

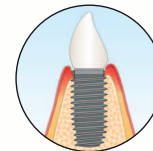
ausschließlich die Operationsrisiken, die prothetische Versorgung und deren Alternativen, nicht aber die Gefahr der Periimplantitis, die oft zu spät erkannt und therapiert wird und deshalb oft zur Entfernung des betroffenen Implantats führt, wenn nicht gar als Komplikation eine Osteomyelitis auf-

> 99%

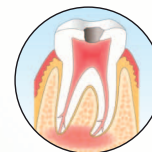
Bakterienreduktion
– ohne Antibiotikum!



Parodontitis



Periimplantitis



Endodontitis

**mit der HELBO-
Therapie (aPDT)**

(antimikrobielle
Photodynamische Therapie)

Marktführer aPDT

Interessiert?

Faxen Sie einfach diese Anzeige an

0 62 27 - 53 960 - 11

oder **www.helbo.de**

oder ☎ **0 62 27- 53 960 - 0**

Name

Straße

PLZ / Ort

Tel.

Praxisstempel

tritt. Und bei unzureichender Aufklärung können sich auch juristische Komplikationen für den behandelnden Zahnarzt ergeben. Die photodynamische Therapie stellt eine sehr effiziente und innovative Methode dar, bei der Oberflächen (also auch Implantat- und Zahnoberflächen) durch einen photochemischen Prozess dekontaminiert werden. Im Folgenden soll zunächst ihre Wirkungsweise erläutert werden, im zweiten Teil wird Bezug auf die marktgängigen Systeme genommen.

Allgemeinmedizinische Anwendung der photodynamischen Therapie

Der Begriff der photodynamischen Therapie (PDT) wurde bereits im Jahre 1900 von Raab beschrieben, der früh erkannte, dass die Interaktion des Farbstoffs Acridin mit sichtbarem Licht zu einer Abtötung von Paramezien führt [14]. Unterstützt durch die erfolgreiche Anwendung in der Tumorbehandlung, speziell im gynäkologischen Bereich, führte das Konzept der PDT durch Zusatz eines Photosensitizers zu Erfolgen in der Bekämpfung von Mikroorganismen [9].

In der Medizin wurde die PDT zunächst nur zur Elimination von Tumorzellen genutzt [5, 11]. Gesunde Zellen sind gegenüber Radikalen und Singulett-sauerstoff unempfindlicher als Tumorzellen, deren Reparaturfähigkeit vermindert ist [10].

Es scheint wichtig zu sein, an welchen Strukturen der Zelle die photochemischen Reaktionen bevorzugt wirken. Für die PDT maligner Neoplasien sind zahlreiche Angriffspunkte auf zellulärer Ebene identifiziert worden [14]. Dazu gehören die Membranen der Zellen, ihre Organellen (Mitochondrien und Lysosomen), die Mikrotubuli und der Zellkern. Zellmembranschäden führen zur Nekrose [2]. Durch die undicht gewordenen Membranen sinken die intrazelluläre ATP-Konzentration und der pH-Wert. Dadurch werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, die über Entzündungs- und Stoffwechselreaktionen sowie Hypoxie die nekrotische Reaktion einleiten. Auch eine akut entzündliche Reaktion ohne anschließende Nekrose ist möglich, da diese durch die Gabe von Cyclooxygenasehemmern unterdrückbar ist [10].

Durch Defekte am Mikrotubuliapparat wird die Teilung der Zellen in der Mitosephase angehalten. Insgesamt sprechen die bisher vorliegenden Daten dafür, dass die gesunde Zelle im Gewebeverbund für die Radikalwirkung relativ unempfindlich ist, während die Bakterien- und Tumorzelle nachweislich sensibel ist. Gesunde körpereigene Zellen verfügen über eine Abwehr gegen Angriffe von Radikalen, die sogenannten Katalasen oder Superoxid-Dismutasen.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist dabei die Selektivität des Photosensitizers, um den klinischen Nutzen sicherzustellen [14]. Es sind verschiedene Substanzen bekannt, die als Photosensibilisatoren eingesetzt werden können, z.B. Porphyrine, 5-Aminolävulinsäure, Toluidinblau O u.a. Es wird derzeit nach neuen Photosensitizern mit höherer Selektivität gesucht, sodass inzwischen bei der Anwendung der PDT im Rahmen maligner Erkrankungen auf eine größere Palette potenzieller Photosensitizer zurückgegriffen werden kann.

Auch in der Augenheilkunde wird PDT erfolgreich eingesetzt. Bei der Therapie der subfoveolären feuchten Makuladegeneration wird der lichtaktivierbare Farbstoff Verteporfin als Infusion über die Armvene verabreicht. Er reichert sich in den krankhaften Blutgefäßen an und macht sie für Laserlicht empfindlich. Das Laserlicht aktiviert den Farbstoff, der die in die Netzhaut einsprossenden Blutgefäße gezielt verschließt, das gesunde Netzhautgewebe aber verschont.

Anwendung der photodynamischen Therapie zur Bakterienelimination

Verschiedene In-vitro-Studien zeigten, dass die PDT ihre spezielle toxische Wirkung auch auf die Bakterienzelle ausüben kann [14]. Damit liegt eine Therapiemöglichkeit bei Parodontitis und Periimplantitis vor, die auch bei Keimresistenz gegenüber Medikamenten eine gute antibakterielle, antivirale und antimykotische Wirkung zeigt [6]. Die Wirkung der deshalb „antimikrobiell“ genannten aPDT kommt durch eine Schädigung der in den Bakterienmembranen befindlichen ungesättigten Fettsäuren zustande und führt über die Membran-Desintegration zum Absterben [4]. Es gibt allerdings auch Hinweise, dass speziell gramnegative Bakterienarten infolge der Beschaffenheit ihrer Membran gegenüber der aPDT relativ unempfindlich sein sollen. In jüngster Zeit versucht man daher, die Permeabilität der gramnegativen Bakterienmembran gegenüber den Photosensitizern durch spezielle Substanzen zu erhöhen, die die Barrierefunktion der äußeren Bakterienmembran beeinflussen [1].

Physikalische Wirkungsweise des Photosensitizers

Wie aus der Photo-Biostimulation bekannt, kann eine Lichtwelle von einem geeigneten Chromophor (Antennenpigment) absorbiert werden. Dabei übernimmt das Chromophor die Photonenenergie des Lichtstrahles. Dieser Prozess ist in der Photosynthese sehr gut untersucht [9]. Dort dient das grüne Chlorophyll als Chromophor und absorbiert aus dem Sonnenlichtspektrum Wellenlängen im blauen und im roten Bereich. Diese Energie wird dazu verwendet, Wasser in Sauerstoff und Wasserstoff zu spalten. Der Sauerstoff wird freigesetzt, der Wasserstoff verbindet sich mit Kohlenstoff zu Kohlenhydraten.

Bei der PDT werden als Photosensitizer überwiegend Porphyrine eingesetzt, die eine große Affinität zur Lipidschicht der Bakterienzellwände haben [9]. Wird der Photosensitizer mit einer Wellenlänge seines Absorptionsmaximums bestrahlt, übernimmt er die Photonenenergie. Es wird also Lichtenergie in photochemische Reaktion umgewandelt. Diese Substanzen besitzen meist zahlreiche alternierende Kohlenstoffdoppelbindungen und somit ausgehende p-Elektronensysteme. Durch die Lichtabsorption werden diese delokalisierten p-Elektronen auf energiereichere Orbitale angehoben. Das Atom geht dabei vom Grundzustand (S_0) in einen angeregten Singulettzustand (S_1) über [13].

Die Bezeichnung Singulett-, Duplett- und Tripletzustand gibt dabei die Zahl der Orientierungsmöglichkeiten der Elektronen in einem Magnetfeld an [3].

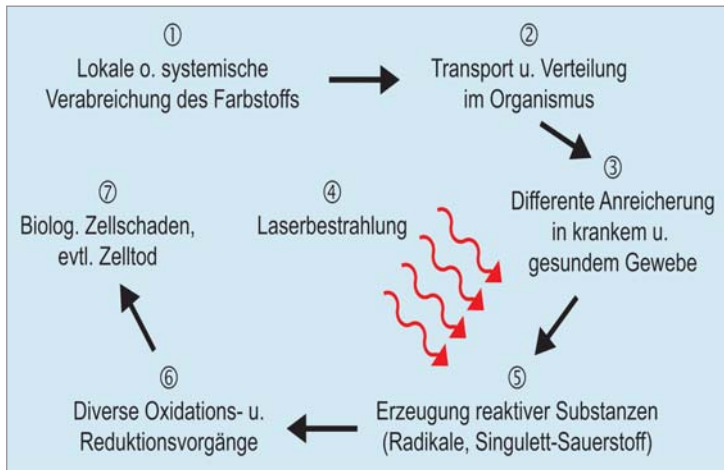


Abb. 1: Wirkungsweise der PDT [7].

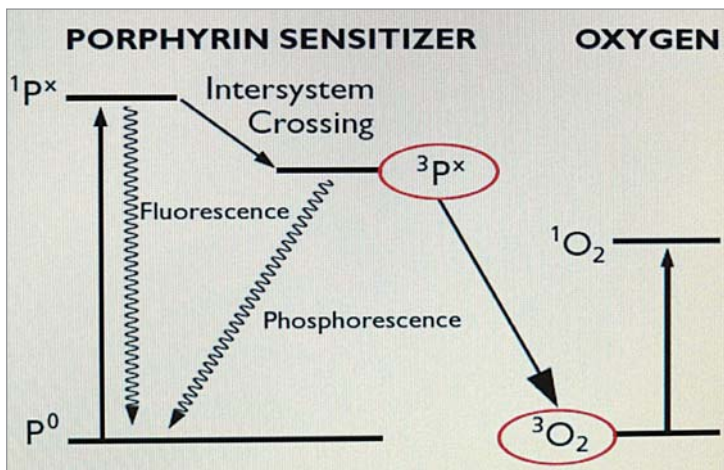


Abb. 2: Energiezustände von Photosensitizer und Sauerstoff [9].

Der durch die Lichtabsorption gebildete angeregte S1-Zustand ist mit einer Halbwertszeit von 10^{-9} s langlebig genug, um mehrere energietransformierende Prozesse auszulösen [13]. Fluoreszenz, innere Umwandlung, Interkombination und monomolekulare chemische Reaktion konkurrieren miteinander [15]. Unter Fluoreszenz versteht man die Abgabe der Energie in Form eines Photons und Übergang in den S0-Grundzustand. In Abhängigkeit vom Molekülaufbau dominiert der Vorgang mit der kürzesten Halbwertszeit [14]. Für bimolekulare chemische Reaktionen, also die Übertragung der Lichtenergie vom Photosensitizer auf andere Moleküle, ist die Halbwertszeit des S1-Zustandes in der Regel zu kurz. Der Übergang vom Triplettzustand in den Grundzustand ist mit einer erneuten Spinumkehr verbunden, die nur relativ langsam möglich ist.

Dies macht den Triplettzustand langlebiger als den S1-Zustand [15]. Phosphoreszenz (Abgabe eines Photons unter Spinumkehr), Interkombination in einen hochangeregten S0-Zustand, verzögerte Fluoreszenz (Rückkehr in den S1-Zustand) sowie chemische Reaktionen sind mögliche Übergänge vom Triplettzustand in den Grundzustand S0. Die längere Lebensdauer des Triplettzustandes ermöglicht auch bimolekulare Reaktionen [15]. Durch sie kann die Energie des angeregten Photosensitizers auf andere Moleküle weitergegeben werden. Diese für die biologische Wirkung der Photosensitizer wichtigen photochemischen Reaktionen lassen sich in drei Typen einteilen [2, 8, 16].

Die Übertragung von Elektronen auf Moleküle in der Umgebung bei Redoxreaktionen bildet den Typ I. Ein Beispiel dafür ist die Abspaltung von Wasserstoffionen mit der Bildung freier Radikale. Die Energieübertragung auf molekularen Triplett-Sauerstoff (Grundzustand) mit der Bildung von hochreaktivem Singulett-Sauerstoff ist Typ II. Die photochemischen Reaktionen vom Typ III treten eher bei im UV-Bereich absorbierenden Sensitizern auf. Die angeregten Photosensitizer reagieren mit den Molekülen in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft. Der Aktionsradius von Singulett-Sauerstoff ist aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit auf $0,02 \mu\text{m}$ beschränkt [2]. Deshalb ist die biologische Wirkung der Photosensitizer zum Zeitpunkt ihrer Aktivierung an ihre Lokalisation gebunden. Um eine Schädigung der Zellen zu bewirken, muss ein Schwellenwert überschritten werden [10].

Ist die PDT auch mit anderen Lasern anwendbar?

Die Wirkung der PDT ist nur dann effektiv, wenn neben dem geeigneten Photosensitizer auch Licht geeigneter Wellenlänge zur Verfügung steht. Das Laserlicht kann den Photosensitizer nur dann aktivie-

ren, wenn dieser auf die Wellenlänge abgestimmt ist, d.h. in diesem Bereich das Absorptionsmaximum des Lichtes liegt. Idealerweise entwickelt also jeder Hersteller zukünftig einen zu seinem Produkt passenden Farbstoff. Momentan funktioniert aPDT nur mit Wellenlängen von ca. 660 nm. Damit sind CO₂-Laser, Er:YAG-Laser und 980-nm-Diodenlaser derzeit noch nicht hierfür geeignet [4].

Teil 2 folgt: Vergleichende Untersuchungen verschiedener heute erhältlicher Photodynamik-Systeme

LITERATUR

- [1] Ashimoto A, Chen C, Bakker I et al.: Polymerase chain reaction detection putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol* 11, 266–273 (1996)
- [2] Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW et al.: Photodynamic Therapy. *J Natl Cancer Inst* 90, 889–905 (1998)
- [3] Czihak G, Langer H, Ziegler H (Hrsg.): Biologie. 5. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1992
- [4] Hopp M, Biffar R: Die antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT) nach dem Helbo-Verfahren. *Dental Barometer* 7, 72–77 (2008)
- [5] Koenig K, Teschke M, Sigusch B et al.: Red light kills bacteria via photodynamic action. *Cell Mol Biol* 46, 1297–1303 (2000)
- [6] Konopka K, Gosinski T.: Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res* 86, 694–707 (2007). Review. Erratum in: *J Dent Res* 86, 1126 (2007)
- [7] Maier M, Baier J, Pindl K: Untersuchung der physikalischen Grundlagen der Generierung von Singulett-Sauerstoff bei der photodynamischen Therapie von Tumoren und anderen Hautkrankheiten. 2003, www.physik.uni-regensburg.de/forschung/maier/sauerstoff/singulett.html
- [8] Malik Z, Hanania J, Nitzan Y: New trends in photobiology (Invited review). Bactericidal effects of photoactivated porphyrins – an alternative approach to antimicrobial drugs. *J Photochem Photobiol B*, 281–293 (1997)
- [9] Mettraux G, Dörtbudak O: Die antimikrobielle Photodynamische Therapie, www.salt-laser.ch/PDT_Mettraux_Bericht.pdf
- [10] Ochsner M: Potophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumors. *J Photochem Photobiol B*, 1–18 (1997)
- [11] Peng Q, Soler AM, Warloe T et al.: Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B*, 140–145 (2001)
- [12] Röder B: Einführung in die molekulare Photobiophysik. B. G. Teubner, Stuttgart, Leipzig 1999
- [13] Schopfer P, Brennicke A: Pflanzenphysiologie. 5. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio 1999
- [14] Sigusch BW, Völpel A, Nietsch T, Poppitz F: Effizienz der Photodynamischen Therapie bei der Suppression von Bakterien-spezies. *ZWR* 118, 4 (2009)
- [15] Stohrer WD: Die konzeptionellen und theoretischen Grundlagen der Photochemie. In: Wöhrle D, Tausch MW, Stohrer WD (Hrsg.): Photochemie: Konzepte, Methoden, Experimente. Wiley-VCH, Weinheim, Berlin 1998, 178–184
- [16] Wainwright M: Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother* 42, 13–28 (1998)

DR. JÖRG GUSTMANN

Master of Oral Medicine in Implantology
Westenhellweg 128
44137 Dortmund
E-Mail: Joerg.Gustmann@gmx.net