

PHOTODYNAMISCHE INAKTIVIERUNG

Licht als Tötungsmechanismus für Mikroorganismen – Die Alternative bei Antibiotikaresistenzen

„Without urgent action we are heading for a post-antibiotic era, in which common infections and minor injuries can once again kill” – WHO 2014

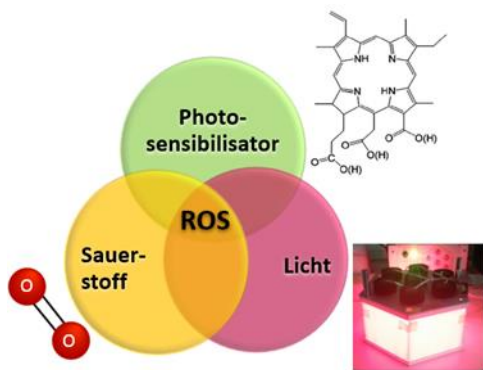


Abb. 1: Funktionsweise der photodynamischen Inaktivierung: Durch Kombination eines lichtabsorbierenden Moleküls, ein sogenannter Photosensibilisator, Licht mit der entsprechenden Wellenlänge und Sauerstoff entstehen im Mikroorganismus giftige Sauerstoffradikale (aus dem englischen: Reactive Oxygen Species, ROS)

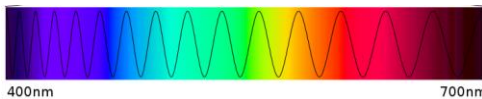


Abb. 2: Für den Menschen sichtbarer Bereich des elektromagnetischen Spektrums. (Quelle: www.scienceblogs.de)

„Photodynamische Inaktivierung (PDI) bedeutet das Abtöten von Mikroorganismen mit Licht.“

Antibiotikaresistenz ist im Augenblick auf vielen internationalen Tagungen von Regierungschefs Thema. Auch beim Treffen der EU-Gesundheitsminister am 17. Juni 2016 in Luxemburg forderten die Minister die Mitgliedsstaaten dazu auf, bis Mitte 2017 einen nationalen Aktionsplan zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz vorzulegen. Dieser Plan soll unter anderem die Erleichterung im Marktzulassungsverfahren für neue Antibiotika und Stimulierung von Forschung und Entwicklung für neue Behandlungsmethoden umfassen.

Die Photodynamische Inaktivierung von Mikroorganismen ist eine solche Alternative, die bereits genutzt wird. Allerdings sollte in deren Forschung investiert werden, um die genauen Abläufe zu verstehen und die klinische Anwendung zu optimieren.

DIE ZWEI SEITEN VON ANTIBIOTIKA

Im September 1928 entdeckte per Zufall Alexander Fleming die keimtötende Wirkung eines Schimmelpilzes. Die Entwicklung des ersten Antibiotikums, Penicillin, brachte Fleming und seinen Kollegen 1945 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ein. Verschiedene Infektionskrankheiten konnten besiegt und dadurch viele Leben gerettet werden. Mit der Zeit wurden neue Antibiotikaklassen mit unterschiedlichen Wirkungsweisen entwickelt.

Durch den unsachgemäßen Gebrauch von Antibiotika bildeten sich mit der Zeit immer mehr Resistenzen. Patienten brechen die Therapie oft schon frühzeitig ab, wenn sich die Symptome bessern. Aber auch einige Ärzte verschreiben bei einem grippalen Infekt ein Antibiotikum, welches gegen die Grippeviren nicht aktiv ist, da Antibiotika nur gegen Bakterien wirken. Die kurzen Generationszeiten von Bakterien ermöglichen ihnen, sich sehr schnell an ihre Umweltbedingungen anzupassen und durch horizontalen Gentransfer, also Austausch von Genen mit anderen Bakterien, Resistenzen zu erwerben.

Die Weltgesundheitsorganisation warnt schon seit 2014, dass ohne dringendes Handeln, die Welt auf eine post-antibiotische Ära zusteuert, in der häufige Infektionen und kleine Verletzungen wieder tödlich seien. Erst im September 2016 starb eine 70-jährige Patientin in Nevada, USA an einer Infektion mit dem Bakterium *Klebsiella pneumoniae*, welches zur normalen Magen-Darm- und Mundflora des Menschen zählt. Das Isolat zeigte Resistenzen gegenüber alle 26, in USA zugelassenen Antibiotika.

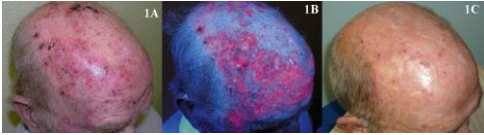


Abb. 3: Multiple Aktinische Keratose behandelt mit photodynamischer Therapie. 1A vor, 1B während, 1C nach einer Therapiesitzung. (Quelle: Serra-Guillén et al., 2012)



Abb. 4: Aktivierung des Photosensibilisators mit dem Diodenlaser – hier im Bereich eines Zahnes. (Quelle: Rieger, 2012)



Abb. 5: Patientin mit cystischer Akne vor und ein Monat nach der Behandlung. (Quelle: Qureshi & Lin, 2016)



Abb. 6: Leishmania tropica Infektion (a) vor und (b) neun Wochen nach der letzten Behandlung. (Quelle: Fink et al., 2016)

Abb. 2). Der Vorteil der photodynamischen Inaktivierung ist, dass sichtbares Licht zur Anregung des Photosensibilisators genutzt wird, welches nicht schädlich für den Organismus ist. Früher dienten Lasersysteme als Lichtquelle, mittlerweile finden sich aber auch kostengünstigere LEDs in der klinischen Anwendung. Beide Lichtquellen haben die Möglichkeit eine exakte Wellenlänge zu besitzen, die genau im Absorptionsspektrum des Photosensibilisators liegen. Letztendlich ist für die Auswahl des Lichts nur die Wellenlänge, also die Farbe entscheidend. Langwelligeres rotes Licht dringt tiefer in das Gewebe ein und eignet sich daher besser bei klinischem Einsatz.

ANWENDUNGSBEREICHE

Der antimikrobielle photodynamische Effekt wurde bereits 1900 beim Pantoffeltierchen von Raab entdeckt. Bereits fünf Jahre später veröffentlichten Raab's Betreuer Tappeiner und Je sionek die Verwendung von PDI bei Tumorzellen. Heute ist die Photodynamik ein breit eingesetzte Möglichkeit bei verschiedenen Krebsarten, wie zum Beispiel aktinische Keratose (Abb. 3) oder Basalzellkarzinom. Gegen Bakterien kommt die PDI zum Einsatz bei der Behandlung von Parodontitis und Akne (Abb. 4 & 5). Auch können bereits oberflächliche Infektionen geheilt werden, die zum Beispiel durch Leishmaniose (Abb. 6) entstehen. Die photodynamische Inaktivierung ist ebenfalls wirksam gegen Viren. So können zum Beispiel Genitalwarzen, die durch das Humane Papillomavirus entstehen, therapiert werden.

WIE FUNKTIONIERT PHOTODYNAMISCHE INAKTIVIERUNG?

Photodynamische Inaktivierung, kurz PDI, bedeutet das Abtöten von Mikroorganismen mit Licht. Dabei werden, wie in Abbildung 1 gezeigt, drei Komponenten benötigt. Zum einen ein lichtabsorbierendes Molekül ein sogenannter Photosensibilisator, zweitens Licht und als dritte und letzte Komponente molekularer Sauerstoff, wie er in unserer Atemluft vorkommt. Wird der Photosensibilisator mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt, geht das Molekül in einen angeregten Zustand über. Es besitzt so gesehen ein höheres Energielevel. Diese überschüssige Energie wird recht schnell wieder abgegeben, indem die Energie z.B. auf ein Sauerstoffmolekül übertragen wird. Aus dem Gleichgewicht gebracht, wird das Sauerstoff zum Radikal. Es entstehen sogenannte reaktive Sauerstoffspezies, oder auch ROS genannt, wie das Superoxid-Anion oder stabilere Oxidantien wie das Wasserstoffperoxid. Die bestrahlte Zelle leidet in hohem Maße unter oxidativem Stress, was dazu führt, dass die „Makromoleküle des Lebens“ – Proteine, Lipide und DNS oxidieren und ihre Struktur und damit ihre lebenserhaltende Funktion verlieren. Die Zelle oder der Mikroorganismus stirbt!

F: Was ist ein Photosensibilisator?

A: Ein Photosensibilisator ist eine Art Katalysator, der die Lichtenergie, durch die er angeregt wurde, auf ein zweites Molekül, das von diesem Licht nicht betroffen ist, überträgt. Dadurch kann das zweite Molekül weitere Reaktionen eingehen. Das bekannteste Beispiel ist das natürlich vorkommende Chlorophyll, der grüne Blattfarbstoff. Dieser sammelt die Lichtenergie und gibt sie weiter, wodurch die Photosynthese startet, bei der Wasser und Kohlenstoffdioxid zu Sauerstoff und energiereichem Zucker umgewandelt wird.

Mittlerweile wurden viele verschiedene Photosensibilisatoren entwickelt, die unterschiedliche Eigenschaften haben. So kann je nach Beschaffenheit des Mikroorganismus oder des Umgebungsmilieus der individuelle und spezifische Wirkstoff ausgewählt werden.

F: Welches Licht eignet sich für Photodynamische Inaktivierung?

A: Licht im Allgemeinen ist eine elektromagnetische Welle. Der sichtbare Bereich des Lichts ist im Wellenlängenbereich von 400 bis 700 nm (siehe

FORSCHUNG AN DER TU KAISERSLAUTERN

In der Abteilung Genetik um Prof. Dr. John Cullum wird versucht, die genaue Funktionsweise der Photodynamischen Inaktivierung zu verstehen und mögliche Resistenzentwicklungen von Bakterien gegen PDI zu identifizieren. Dabei nutzen die Forscher das Darmbakterium *Escherichia coli*, das häufig als Modellorganismus in der Mikrobiologie genutzt wird.

Durch Ausschalten verschiedenener Gene wird der Einfluss auf die Photodynamische Inaktivierung untersucht.

VORTEILE GEGENÜBER ANTIBIOTIKA

Photodynamische Inaktivierung hat ein breites Wirkspektrum. Es ist nicht wie Antibiotika nur effektiv gegen Bakterien, sondern auch gegen Viren, Pilzen und anderen Mikroorganismen. Zudem zeigt die PDI nur geringe Nebenwirkungen, da sie sehr ortsspezifisch wirkt, also da, wo die Infektion sitzt. Zudem entstehen die giftigen reaktiven Sauerstoffspezies nur in der Kombination mit Licht. Sprich bei Ausschalten des Lichts ist die toxische Wirkung zu Ende. Zum Schluss ein Argument, das eine Investition in die weitere Erforschung und Optimierung rechtfertigt. In bisherigen Experimenten zeigten sich keinerlei Resistenzbildungen gegenüber der photodynamischen Inaktivierung.

Das ist insbesondere mit dem Aspekt der aktuellen Problematik, Antibiotikaresistenz, ein sehr wichtiger Punkt. In der Forschung liegt unsere Zukunft!

„In bisherigen Experimenten zeigten sich keinerlei Resistenzbildungen gegenüber der photodynamischen Inaktivierung.“

LITERATUR

- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.
- Chen L, Todd R, Kiehlbauch J, Walters M, Kallen A. *Notes from the Field: Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae* – Washoe County, Nevada, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:33.
- Deutsches Ärzteblatt. Antibiotikaresistenzen: G7-Gesundheitsminister sprechen erneut über Probleme. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Rubrik News Ausland, 13.09.2016.
- Jesionek A, von Tappeiner H. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen. *Arch Klin Med* 1905; 82: 223.
- Bildquelle Lichtspektrum: <http://scienceblogs.de/frischer-wind/wp-content/blogs.dir/10/files/2012/07/i-10e01ccad7646fc9fdeed4ceb416d20-Lichtspektrum.gif> (abgerufen und modifiziert am 20.01.2017)
- Serra-Guillén C, Nagore E, Guillén C. Photodynamic Therapy vs Imiquimod. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:488-501.
- Rieger S. Die antimikrobielle photodynamische Therapie in der Parodontologie – aktueller Wissensstand. Fachbeitrag vom 07.09.2012 auf http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/parodontologie/story/die-antimikrobielle-photodynamische-therapie-in-der-parodontologie--aktueller-wissensstand__730.html (abgerufen am 20.01.2017)
- Qureshi S, Lin JY. Utilizing non-ablative fractional photothermolysis prior to ALA-photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris: a case series. *Lasers Med Sci* 2016 doi:10.1007/s10103-016-2029-1.
- Fink C, Toberer F, Enk A, Gholam P. Effective treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* with topical photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(8):836-8.
- Hamblin M, Hassan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 436-50.