

Abb. 1

Methylen-Blau

1.4.3 Porphyrine

1.4.3.1 Die Rolle von Porphyrinen in der PDT

Die wichtigsten Substanzen in der PDT gehören zur Familie der Porphyrine, hauptsächlich in Form der natürlich vorkommenden Hämatoporphyrine und ihrer Derivate. Sie bilden den Ausgangsstoff für viele der gegenwärtigen Entwicklungen. Porphyrine werden oft „Photosensibilisatoren der ersten Generation“ genannt. Sie sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen. Ihre nachgewiesene Wirksamkeit dient als Maßstab für neuere Substanzen.

1913 unternahm Meyer-Betz mit intravenös appliziertem Hämatoporphyrin den ersten dokumentierten klinischen Versuch in der modernen Geschichte der PDT als Selbstversuch. Wegen der seitdem mit Porphyrinen gemachten Erfahrungen, und wegen ihrer geringen Dunkeltoxizität, werden vornehmlich Porphyrine als Photosensibilisatoren angewandt. Diese in der Natur ubiquitär vorkommenden Substanzen sind seit Jahrzehnten insbesondere bezüglich ihrer chemischen und photophysikalischen Eigenschaften weiterentwickelt worden, so daß der gezielte Einsatz in der Tumorthherapie verbessert werden kann, vor allem im Hinblick auf

- die Selektivität, d.h. die Spezifität einer erhöhten Aufnahme und Speicherung durch entartetes Gewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe
- die Ansprechraten
- die Nebenwirkungen
- die Eindringtiefe in das Tumorgewebe

1.4.3.2 Grundstrukturen der Porphyrine und ihrer Derivate

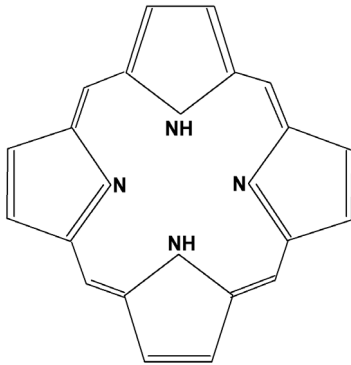
Einige der aktuell vielversprechendsten Photosensibilisatoren werden auf der Basis der Porphyrine durch die Expansion des Ringsystems und Modifikation der Seitenketten synthetisiert. Die Substanzen der sogenannten zweiten Generation zeigen Verbesserungen in ihrer Pharmakokinetik, sowie eine Verschiebung der Maxima der Absorptionsspektren zu längeren Wellenlängen. Die Pharmakokinetik der monomeren Einheiten hängt hauptsächlich von den Seitenkettenen, die photophysikalischen Qualitäten hängen vom Ringsystem ab.

Der hydrophobe Tetrapyrrolring stellt das Gerüst der Porphyrine dar. Er besteht aus Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoffatomen, und ist apolar. Porphyrinderivate werden durch die Bildung von Seitenketten und die Zusammenkopplung der monomeren Untereinheiten erzeugt und hierdurch voneinander unterschieden. Die Wasserlöslichkeit der Derivate wird stark von den Seitenketten beeinflusst. Sie wird durch die Anwesenheit von geladenen Seitengruppen, zum Beispiel Säure-Gruppen, erhöht. Die Dimere und Oligomere, die bei der PDT Verwendung finden, entstehen durch Ester- oder Äther-Verbindungen. Lockere Aggregate von Monomeren entstehen bei der Herstellung einer Lösung. Ihre Tendenz zur Bildung wird durch hohe Konzentrationen verstärkt. Die Membrandurchgängigkeit wird hauptsächlich von den Seitenketten bestimmt.

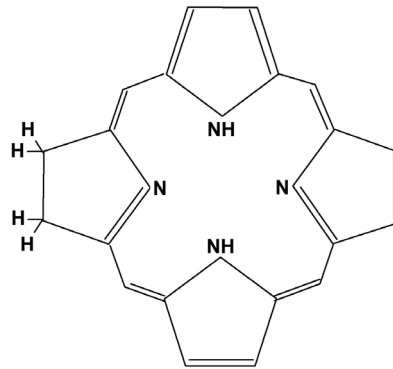
Die gegenwärtigen Entwicklungen zielen hauptsächlich auf Verbesserungen, die zu einer besseren Selektivität bei der Tumorzellaufnahme führen. Diese ist das wichtigste Kriterium für eine erfolgreiche Anwendung, und bedeutet eine gleichzeitige Verminderung der Nebenwirkungen, wie z.B. Hautphotosensibilisierung. Überdies soll die nachgewiesene hohe Wirksamkeit dieser natürlichen Substanzen bei der Umwandlung optischer Energie in die Aktivierung von Sauerstoff erhalten bleiben.

Die Chlorine, eine Gruppe der zweiten Generation, sind im Wesentlichen reduzierte Porphyrine, und finden eine breite Verwendung⁹. Hierzu zählt das Benzoporphyrinderivat (BPD)¹⁰. Bacteriochlorophyll-Derivate und Pheophorbide, stabile Derivate der bakteriellen Chlorophylle, sind mit den Porphyrinen eng verwandt. Phthalocyanine und Naphthalocyanine, die Azaporphyrin-Derivate sind, zeigen eine hohe Tumorselektivität, sind einfach zu synthetisieren, und sehr stabil. Ein wesentlicher Unterschied zu den Porphyrinen besteht in der Existenz von 8 Stickstoffatomen im inneren Ring des Moleküles, anstelle von 4. Sie weisen eine hohe Absorption, eine hohe Ausbeute von reaktivem Sauerstoff und eine gute Tumorselektivität auf^{8,68,69}.

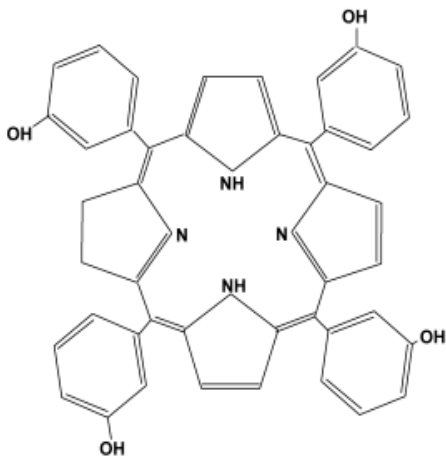
Die neueren Verbindungen befinden sich teilweise noch in der vorklinischen Evaluierung, andere sind, wie schon erwähnt, bereits zugelassen, wie beispielsweise Verteporfin® (Benzoporphyrinderivat) zur Therapie der feuchten Makuladegeneration^{5,70}.



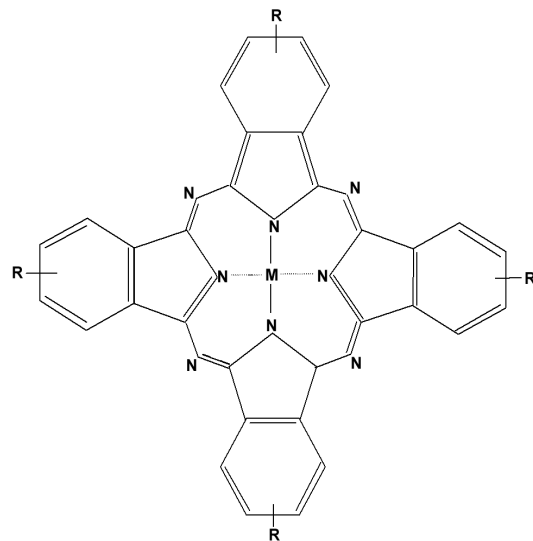
Tetrapyrrolring



Chlorin



m-THPC



Metallophthalocyanine

Abb. 2 **Strukturdiagramme repräsentativer Photosensibilisatoren**

1.4.4 Photosensibilisator-Verteilung in Gewebe

Die Hämatoporphyrinderivate können stark in der Milz und Leber, im Stroma des Tumors, in der Serosa und Submukosa des Magens und in der Dermis akkumulieren. Am ausgeprägtesten ist die Anreicherung im Retikuloendothelialen System, wie z.B. in den Kupffer-Stern-Zellen der Leber, den freien und ortsständigen Makrophagen des Bindegewebes und des Tumors, und den Makrophagen der Milz⁷¹.

Der zugrundeliegende Mechanismus der unterschiedlichen Verteilungen der Photosensibilisatoren in den verschiedenen Gewebsarten und Organen ist nicht in allen Einzelheiten klar. Der Transport im Blut spielt sicherlich eine Rolle, z.B. durch die Bindung der Photosensibilisatormoleküle an die Lipoproteine im Plasma oder an Albumin. Eine Lipoproteinbindung scheint die Aufnahme in die Tumorzellen zu begünstigen, womöglich mit Hilfe von LDL-Rezeptoren, während eine Bindung an Albumin eher die Anreicherung im Tumorstroma fördert⁷²⁻⁷⁵.

Im Wellenlängenbereich von UV bis ins tiefe Infrarot nimmt die Penetrationstiefe des Lichts im Gewebe mit höherer Wellenlänge zu. Aus diesem Grund erfolgt die Anregung eines Photosensibilisators generell bei der längstmöglichen Wellenlänge. Eine Behandlung mit Hämatoporphyrinderivaten wird deshalb im allgemeinen bei einer Lichtwellenlänge von circa 630nm durchgeführt. Solches Licht entspricht einem weit im roten Spektralbereich liegenden Absorptionsmaximum. Bei solchen Wellenlängen kann eine wirkungsvolle Penetration des Lichts, und damit eine Schädigung des Zielgewebes bis circa 1cm erreicht werden. Diese geringe Eindringtiefe bedeutet, daß das klassische Anwendungsfeld der PDT in der Bestrahlung beispielsweise von flachen Präkanzerosen oder Tumoren, bzw. in der palliativen Behandlung kutaner Metastasen besteht. Tieferliegendes Gewebe kann mittels interstitieller PDT behandelt werden. Ein zentrales Forschungsziel ist die Entwicklung von Photosensibilisatoren, die bei noch längeren Wellenlängen eingesetzt werden können.

Es gibt bestimmte Indikationen, wie etwa die Bestrahlung von Barrett-Ulcera oder Blasenkarzinomen, bei denen auch Lichtquellen mit einer kürzeren Wellenlänge, wie dem Argonlaser, eingesetzt werden. Dessen Wellenlänge von 514 nm liegt innerhalb eines Absorptionsmaximums von Hämatoporphyrinderivaten. Dieses repräsentiert jedoch den Ausnahmefall der absichtlichen Verwendung der Lichtpenetrationseinschränkung.

Der Sinn liegt in der Vermeidung der Schädigung von tieferliegenden Gewebsstrukturen. Dies verdeutlicht, wie man die PDT durch die Wahl der Wellenlänge modulieren kann.

Die Pharmokinetik eines Photosensibilisators hat eine essentielle Bedeutung für die optimale Therapieplanung. Kenntnisse der Verteilungsdynamik des Photosensibilisators hinsichtlich sowohl der Kompartimente Blut und Liquor als auch der einzelnen Organe sind unverzichtbar. Sie werden benötigt, um den besten Zeitpunkt für die Bestrahlung festzulegen, und die wesentlichen Nebenwirkungen, wie z.B. die Photosensibilisierung der Haut oder der Netzhaut durch Licht- bzw. Sonnenschutz zu vermeiden.

Die Anreicherung innerhalb eines Gewebes wird nicht nur durch die passive, sondern auch durch die selektive Aufnahme des Photosensibilisators bestimmt. Die Verteilung auf zellulärer Ebene kommt als zusätzlicher Faktor hinzu: so reichern sich hydrophile Photosensibilisatoren vorrangig in Lysosomen und im Zytoplasma an, hydrophobe dagegen in zellulären Membransystemen wie z.B. Mitochondrienmembranen, dem endoplasmatischen Retikulum und der Zellmembran selbst. Neben der direkten Aufnahme können auch Vorstufen des Photosensibilisators verabreicht werden, wie z.B. 5-Aminolävulinsäure, die in die Zelle aufgenommen und im Sinne eines Pro-Drugs zum aktiven Photosensibilisator Protoporphyrin IX umgewandelt wird. Hydrophobe Photosensibilisatoren (wie Phthalocyanine) werden an Trägermoleküle wie Lipoproteine oder Antikörper gebunden, um einerseits die selektive Aufnahme durch das Zielgewebe zu erhöhen, und andererseits ihre intravenöse Applizierbarkeit zu ermöglichen.

Die effektive Anreicherung wird auch durch die Vorgänge der Metabolisierung in den Zielzellen und durch die Diffusion aus dem Gewebe heraus mitbestimmt. Ein für die PDT adäquater Begriff der Selektivität muß all den genannten Elementen Rechnung tragen.