Urol. Prax. 2024 · 26:22–26
https://doi.org/10.1007/s41973-024-00242-8
Angenommen: 5. Januar 2024
Online publiziert: 18. Januar 2024
© The Author(s) 2024

Mit Licht und ohne Resistenzbildung – photodynamische Therapie

Heinrich Walt
Forschung Orale Onkologie, Universitätsspital Zürich, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Zürich, Schweiz

Photodynamische Therapie

Der Nutzen des Sonnenlichts und die Wurzeln seines therapeutischen Einsatzes finden sich bereits im antiken Schrifttum (**Abb. 1**). Es war bekannt, dass Sonnenlicht sowohl die Wirksamkeit bestimmter Arzneistoffe negativ beeinflusst als auch für den Wirkmechanismus zahlreicher Medikamente notwendig ist [1]. Dieses Prinzip wird auch heute noch von einigen Heilern der Mayas in Guatemala angewandt.

Im Jahr 1904 prägte Hermann von Tappeiner den Begriff „photodynamisch" für einen photooxidativen Prozess, der bei der Belichtung mit einer lichtaktiven Substanz, beispielsweise auf der Haut, entsteht. Schon zu dieser Zeit wurden Patienten mit Basalzellkarzinomen mittels photodynamischer Therapie (PDT) behandelt (**Abb. 2**). Heutzutage besteht die photodynamische Medizin sowohl aus photodynamischer Diagnostik [2] als auch aus PDT [3], weshalb dazu auch der Ausdruck „Theranostik" verwendet wird [4]. In dieser Präsentation wird speziell auf die PDT eingegangen. Sie kann als eine minimalinvasive Behandlungsmethode bezeichnet werden, die in den letzten Jahren auch bei der Behandlung von Krebs beim Menschen [3] und bei Tierpatienten [5] Aufmerksamkeit erregt hat.

Die Wirkung der PDT beruht darauf, dass sichtbares Licht ein an sich neutrales Molekül, den so genannten Photosensibilisator, aktiviert. Dies führt zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die Tumorzellen durch einen oxidativen Prozess abtöten (**Abb. 3**). Im Vergleich zu konventionellen Therapiemethoden ist die PDT selektiver gegenüber Tumorzellen, da Photosensibilisatoren verwendet werden, die vorzugsweise in Tumorläsionen lokalisiert werden, und diese Läsionen präzise mit Licht bestrahlt werden [3]. Mit fast 40.000 Publikationen hat die PDT in der medizinischen Therapie einen respektablen Platz eingenommen und verdient unser breites Interesse.

Antimikrobielle photodynamische Therapie

Aufgrund der zunehmenden Resistenz von Krankheitserregern gegen gängige Antibiotika und Antiseptika besteht ein dringender Bedarf an antimikrobiellen Ansätzen, die Krankheitserreger effizient inaktivieren können, ohne das Risiko von Resistenzbildungen. Ein vielversprechender Ansatz dazu ist die antimikrobielle photodynamische Therapie (aPDT), deren Pionier Giulio Jori aus Padua, Italien, war. Mit über 275 publizierten Arbeiten hat er einen beachtlichen Beitrag geleistet [6].

In den letzten 20 Jahren wurden umfangreiche Forschungsarbeiten zu neuartigen Photosensibilisatoren und Lichtquellen durchgeführt, die nun in die klinische Praxis umgesetzt werden [7]. Ein vielversprechender Ansatz besteht in der Anwendung von Methylenblau als Photosensibilisator bei der Desinfektion der oberen Luftwege, bei der Bekämpfung von Infektionen an der Operationsstelle [8] sowie bei der Entfernung von Biofilmen [9]. Damit können pathogene Mikroorganismen wie grampositive und gramnegative Bakterien, Viren, Protozoen und Pilze inaktiviert werden. Neben synthetischen Photosensibilisatoren werden in der aPDT auch solche aus der Pflanzenwelt verwendet,

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Abb. 1 ▲ Zeitraum der lichtbasierten Medizin. Die Verwendung des Sonnenlichts bei den alten Ägyptern (*links*) und den heutigen Mayas (*rechts*) zur Behandlung von dermatologischen Erkrankungen. Die moderne lichtbasierte Medizin dauerte einen Bruchteil (*rot*) der *gelbmarkierten* Zeitachse (*unten*)

wie zum Beispiel Hypericin [10] aus dem Johanniskraut oder Curcumin [11] aus Kurkuma. Die Verwendung von Sonnenlicht zusammen mit pflanzlichen Photosensibilisatoren eröffnet die Hoffnung, dass auch Länder mit begrenzten Budgets von diesem Wissen profitieren können [12]. Damit können Probleme wie chronische Hautinfektionen oder aktinische Keratosen effizient behandelt werden. Aber auch die Pflanzen selbst können mit dieser Methode vor pathologischen Keimen geschützt werden. Das gilt vor allem für Futterpflanzen und für solche, die als Getreide für die Ernährung von Bedeutung sind. Mit der Sonne und pflanzlichen Photosensibilisatoren kann auch der Verbrauch von Pestiziden verringert werden [13].

Antimikrobielle photodynamische Therapie in der Urologie?

Urologische Infektionen sind häufig, und auch hier stellt die zunehmende Antibiotikaresistenz der Erreger ein belastendes Problem dar [14]. Daher wäre es attraktiv, nach alternativen Möglichkeiten zu suchen, bei denen keine oder nur geringe Resistenzentwicklung zu erwarten ist. Hier kommt die bereits erwähnte antimikrobielle photodynamische Therapie (aPDT) ins Spiel, die möglicherweise auch in der Urologie sinnvoll eingesetzt werden kann.

Ein vielversprechender Ansatz ist die Bekämpfung von Infektionen im Zusammenhang mit medizinischen Geräten wie Harnröhrenkathetern. Diese ist immer noch in einem hohen Prozentsatz für Harnwegsinfektionen in Krankenhäusern verantwortlich. Neben aktualisierten klinischen Leitlinien für Katheterisierungsverfahren kann die Verwendung von antimikrobiell beschichteten Kathetern ein Weg in die Zukunft sein [15]. Neben einer Reihe von Substanzen wie Photosensibilisatoren, Polymeren, Silbersalzen und Oxiden kommt die Immobilisierung von photosensibilisierenden Molekülen für antimikrobielle photodynamische Anwendungen bei solchen Kathetern in Frage. Mit dieser Anwendung der aPDT in der Urologie sind erste Schritte einer modernen antibiotikafreien Desinfektion vollzogen worden. Es bleibt zu hoffen, dass weitere Entwicklungen dazu beitragen, urologische Infektionen zu reduzieren.

Ausblick

Seit der Entdeckung der lichtbasierten Medizin im Altertum hat sich viel getan. Erst in den letzten paar Jahrzehnten wurde die photodynamische Therapie (PDT) zu dem

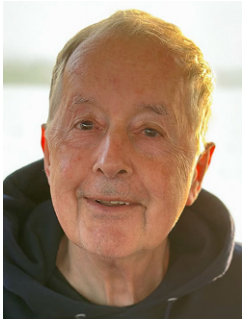
Abb. 2 ▲ Evolution der photodynamischen Therapie (PDT). *Links* ist Hermann von Tappeiner abgebildet und *rechts* eine der frühen Patientinnen, die eine PDT ihres Hautkrebses erhalten hat. Die *rote* Zeitachse (*unten*) für die Entwicklung der PDT bezieht sich auf die letzten 120 Jahre. Es dauerte immerhin noch fast 80 Jahre bis zur vermehrten Therapie von Tumoren, darauffolgend die erfolgreiche Anwendung der antimikrobiellen PDT

entwickelt, was sie heute ist: eine schonende, zielgerichtete Therapie gegen Krebsleiden und pathologische Keime. Ein Ende dieser Entwicklung ist heute nicht abzusehen, und es ist durchaus realistisch, die antimikrobielle photodynamische Therapie in Zukunft auch bei urologischen Infektionen einzusetzen. Mit der Verwendung von Sonnenlicht zusammen mit pflanzlichen Photosensibilisatoren schließt sich der Kreis in der PDT: Back to the Future ist angekommen.

Zusammenfassung

In der photodynamischen Medizin finden sich sowohl Diagnose als auch Therapie. Die photodynamische Therapie (PDT) eröffnet eine vielversprechende Möglichkeit, Krankheiten gezielt und schonend zu behandeln, ohne dass Resistenzbildungen bei Zielzellen wie Tumorzellen oder Mikroben eine Rolle spielen. Mit weiteren Forschungsfortschritten und klinischen Anwendungen könnte die PDT in der Zukunft eine noch bedeutendere Rolle in der medizinischen Landschaft, einschliesslich der Urologie, einnehmen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. rer. nat. em. Heinrich Walt
Forschung Orale Onkologie, Universitätsspital Zürich, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Frauenklinikstr. 24, 8091 Zürich, Schweiz
heinrich.walt@usz.ch

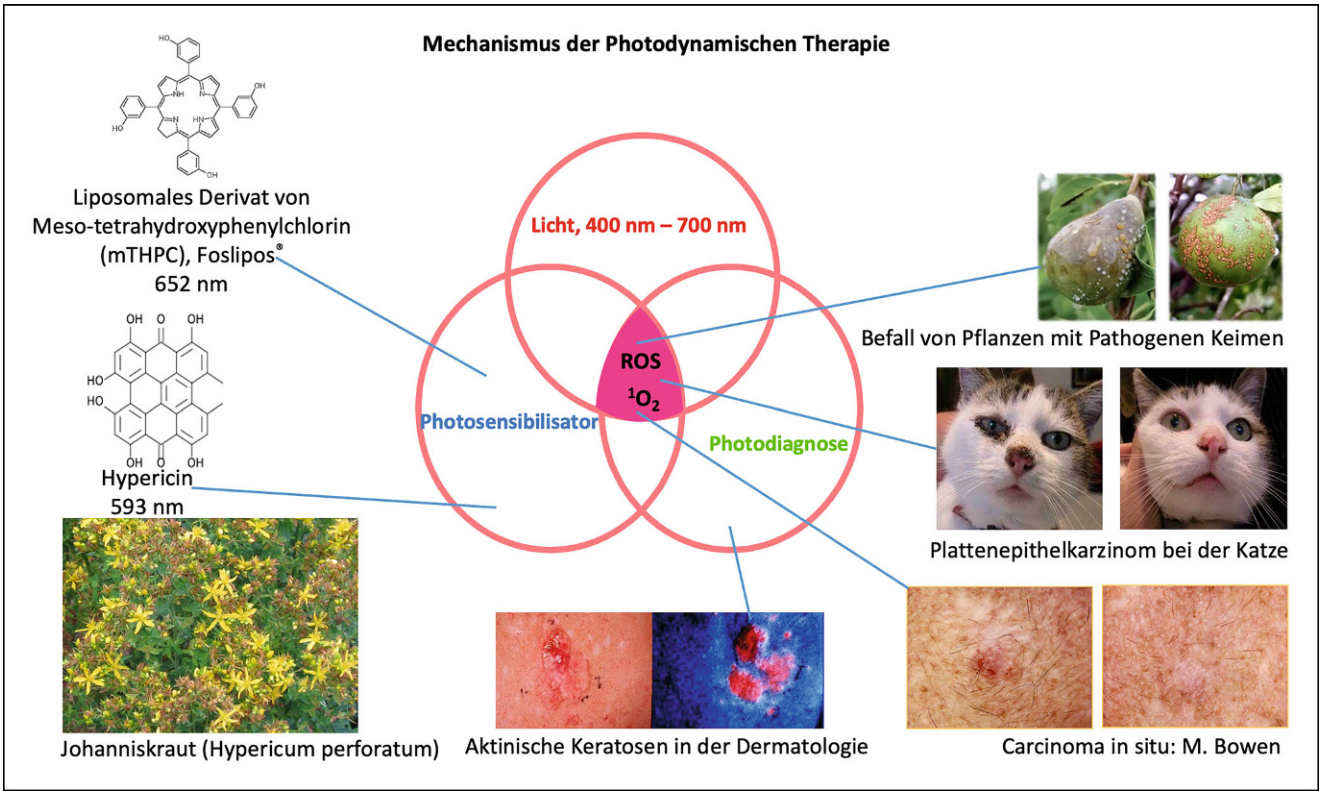


Abb. 3 ▲ Mechanismus der photodynamischen Therapie (PDT). Die eigentliche PDT unter Zusammenwirken eines Photosensibilisators und einer Lichtquelle läuft im *rosaroten* Zentrum ab und produziert reaktive Sauerstoffspezies (*ROS*) wie Singulettsauerstoff ($^1O_2$). Damit können Pflanzen vor Bakterien und Pilzen geschützt werden, während Menschen und Tiere von Krebs geheilt werden (*rechte Seite*). Viele Photosensibilisatoren erlauben auch Photodiagnose dank ihrer fluoreszierenden Eigenschaften. Dazu sieht man *in der Mitte unten im rechten Bild* aktinische Keratosen, die mit Blaulicht angeregt sind. Sie sind rosafarben und deutlich zu erkennen, während im Hellfeld *links* deren ganzes Ausmass weniger deutlich erkennbar ist. Auf der *linken Seite* sind zwei Photosensibilisatoren samt Formel und Anregungswellenlänge angegeben: mTHPC (Foslipos®, biolitec GmbH, synthetisch) und Hypericin (natürlich). Letzterer entstammt dem Johanniskraut (Foto *unten*)

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Walt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M (2001) The history of photodetection and photodynamic therapy. Photochem Photobiol 74(5):656–669
2. Yamashita T, Kurumi H, Fujii M, Sakaguchi T, Hashimoto T, Kinoshita H, Kanda T, Onoyama T, Ikebuchi Y, Yoshida A et al (2022) Objective methods of 5-aminolevulinic acid-based endoscopic photodynamic diagnosis using artificial intelligence for identification of gastric tumors. J Clin Med 11:3030
3. van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn HS, Oliveira S, Robinson DJ (2017) Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. Cancers 9(19):1–54
4. Sarbadhikary P, Blassan PG, Abrahamse H (2021) Recent advances in photosensitizers as multifunctional theranostic agents for imaging-guided photodynamic therapy of cancer. Theranostics 11(18):9054–9088
5. Buchholz J, Walt H (2013) Veterinary photodynamic therapy: a review. Photodiagnosis Photodyn Ther 10(4):342–347
6. Bornman JF, Truscott G, Averbeck D, Dubbelman T, Brown S, Lenci F (2015) Editorial, Obituary: Giulio Jori, 1939–2014. Photochem Photobiol Sci 14:1223–1226
7. Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, Maisch T (2018) Antimicrobial photodynamic therapy—what we know and what we don't. Crit Rev Microbiol 44(5):571–589
8. Moskven E, Banaszek D, Sayre EC et al (2023) Effectiveness of prophylactic intranasal photodynamic disinfection therapy and chlorhexidine gluconate body wipes for surgical site infection prophylaxis in adult spine surgery. Can J Surg 66(6)
9. Prinz J, Wink M, Neuhaus S, Grob MC, Walt H, Bosshard PP, Achermann Y (2023) Effective biofilm eradication on orthopedic implants with methylene blue based antimicrobial photodynamic therapy in vitro. Antibiotics 12(118):1–11
10. Kleemann B, Loos B, Scriba TJ, Lang D, Davids LM (2014) St John's wort (hypericum perforatum L.) photomedicine: hypericin-photodynamic therapy

induces metastatic melanoma cell death. PloS One 9(7):e103762
11. Kah G, Chandran R, Abrahamse H (2023) Curcumin, a natural phenol and its therapeutic role in cancer and photodynamic therapy: a review. Pharmaceutics 15(2):639
12. Heinrich M, Jiang H, Scotti F, Booker A, Walt H, Weckerle C, Maake C (2021) Medicinal plants from the himalayan region for potential novel antimicrobial and anti-inflammatory skin treatments. J Pharm Pharmacol 73(7):956–967
13. Glueck M, Hamminger C, Fefer M, Liu J, Plaetzer K (2019) Save the crop: photodynamic inactivation of plant pathogens I: bacteria. Photochem Photobiol Sci 18:1700
14. Tamadonfar KO, Omattage NS, Spaulding CN, Hultgren SJ (2019) Reaching the end of the line: urinary tract infections. Microbiol Spectr 7(3):BAI-0014
15. Dias LD, Duarte LS, Naves PLF, Napolitano HB, Bagnato (2022) Self-Disinfecting Urethral Catheter to Overcome Urinary Infections: From Antimicrobial Photodynamic Action to Antibacterial Biochemical Entities. Microorganisms 10:2484

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

KI beschleunigt die Diagnose von Harnwegsinfekten

Fraunhofer Austria und das Institut AULSS2 Marca Trevigiana in Treviso entwickelten eine auf KI beruhende Methode, die Labors entlasten soll.

Ein Forschungsteam aus Österreich und Italien hat eine fortschrittliche Künstliche Intelligenz (KI) entwickelt, die darauf spezialisiert ist, negative Harnwegsinfektionsproben in Labors effizienter zu identifizieren. Diese Neuerung hat das Potenzial, den Arbeitsaufwand in den Laboren signifikant, um etwa 16 %, zu verringern. Der Kern dieser Innovation liegt in der Verwendung von interpretierbaren Entscheidungsbäumen, einer Form der KI, die es Ärzten ermöglicht, die Gründe für die Klassifizierung einer Probe als negativ zu verstehen.

Der herkömmliche Ansatz zur Diagnose von Harnwegsinfektionen umfasst die Kultivierung von Urinproben, ein Prozess, der nicht nur zeitaufwendig ist, sondern auch oft zu negativen Ergebnissen führt. Die neue KI-Methodik verbessert diesen Prozess, indem sie negative Proben präziser identifiziert. Diese Technologie wurde bereits im „American Journal of Clinical Pathology" vorgestellt und steht für die Anwendung in entsprechend ausgestatteten Maschinen bereit.

Die Forschungsarbeit bezog sich dabei auf die Analyse von Daten, die vom Durchflusszytometer „Sysmex Uf-1000i" generiert wurden. Dieses Gerät ist in vielen Krankenhäusern im Einsatz und hilft Ärzten, eine erste Auswahl bei Urinproben zu treffen. Es liefert über 40 verschiedene Parameter, die für die Diagnose relevant sein können. Die KI nutzt sieben dieser Parameter und erreicht eine Sensitivität von 95%, was eine deutliche Verbesserung gegenüber herkömmlichen Methoden darstellt.

Interessant ist auch, dass die Entscheidungskriterien der KI oft mit denen der Ärzte übereinstimmen, insbesondere hinsichtlich wichtiger Faktoren wie der Bakterienanzahl und dem Alter des Patienten. Das Forschungsteam um Giacomo Da Col von Fraunhofer Austria und Fabio Del Ben vom Nationalen Krebsinstitut in Aviano legte großen Wert darauf, dass die KI transparent und nachvollziehbar ist, um eine vertrauensvolle Anwendung im medizinischen Bereich zu gewährleisten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt des Projekts ist die Anpassungsfähigkeit des entwickelten Algorithmus. Da die Studie zunächst nur in einem Krankenhaus durchgeführt wurde, sucht das Team nun nach Kooperationspartnern für weitere Studien in unterschiedlichen klinischen Umgebungen. Ziel ist es, die Wirksamkeit des Algorithmus unter verschiedenen Bedingungen zu testen und so seine Anwendbarkeit und Genauigkeit weiter zu verbessern. Dadurch könnte diese innovative KI-Technologie in Zukunft eine noch größere Rolle in der Diagnose und Behandlung von Harnwegsinfektionen spielen.

Originalpublikation:

Del Ben F, Da Col G, Cobârzan D, et al (2023) A fully interpretable machine learning model for increasing the effectiveness of urine screening. Am J Clin Pathol 160(6): 620–632. doi: 10.1093/ajcp/aqad099

Quelle: Pressemitteilung Fraunhofer Austria Research GmbH; www.idw-online.de