

**10. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
29. bis 30. März 2012 in Aachen**



**„Antimikrobielle Photodynamische Therapie, Analyse des
Ablaufs der chemischen Prozesse“**

Lisa Bürgermeister, Ruta Mikalauskaite, Georg Vossen, Wolfgang Schulz
Lehr- und Forschungsgebiet für Nichtlineare Dynamik der Laser-Fertigungsverfahren,
RWTH Aachen University, Aachen, Deutschland
E-Mail: lisa.buergermeister@ilt.fraunhofer.de

Fraunhofer Institut für Lasertechnik, Aachen, Deutschland

Copyright: VDI Verlag GmbH
Band: Fortschritt-Bericht VDI Reihe 17 Nr. 286 „Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin“
Editors: Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt, Prof. Dr.-Ing. Dirk Abel, Prof. Dr.-
Ing. Klaus Radermacher, Christian Brendle, Henry Arenbeck, Kurt Gerlach-
Hahn, Kirska Dannenberg
ISBN: 978-3-18-328617-1
Pages: 13-14

Antimikrobielle Photodynamische Therapie Analyse des Ablaufs der chemischen Prozesse

Lisa Bürgermeister^{1,2}, Ruta Mikalauskaite^{1,2}, Georg Vossen^{1,2} und Wolfgang Schulz^{1,2}

¹Lehr- und Forschungsgebiet für Nichtlineare Dynamik der Laser-Fertigungsverfahren, RWTH Aachen University, Aachen, Deutschland

²Fraunhofer Institut für Lasertechnik, Aachen, Deutschland

Kontakt: lisa.buergermeister@ilt.fraunhofer.de

Einleitung

Die antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT) gehört zu den unterstützenden Lasertherapien bei der Parodontitisbehandlung, die zusätzlich zur konventionellen mechanischen Therapie eingesetzt werden. Für die aPDT wird ein photodynamischer Wirkstoff in die Zahntasche eingebracht, der sich aufgrund seiner chemischen Eigenschaften an den für die Parodontitis ursächlichen Bakterien anlagert. Durch die Einwirkung von Laserstrahlung wird der photodynamische Wirkstoff aktiviert und Singulett-Sauerstoff erzeugt, der toxisch auf die Bakterien wirkt. Die Diskrepanz zwischen den erfolgreichen in-vitro Studien [1], [2] zur Wirkung der aPDT und den geringeren Erfolgen bei klinischen Studien [3], [4] ist groß. Diese Tatsache verlangt nach tiefgehenden Untersuchungen der bei der aPDT ablaufenden Prozesse und einer gezielten Auslegung der Therapie. Modellierung und Simulation zur Auslegung der Therapie werden derzeit nicht angewendet, bieten aber vielversprechende Möglichkeiten. In diesem Beitrag wird ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen, das die chemischen Abläufe bei der aPDT beschreibt, vorgestellt und analysiert.

Vorgehensweise

Chemische Prozesse

Durch Absorption von Laserstrahlung $\sigma \cdot c_m \cdot \rho$ geht der in die Zahntasche eingebrachte photodynamische Wirkstoff aus dem Grundzustand S_0 in den ersten angeregten Zustand S_1 über. Aus dem ersten angeregten Zustand geht der photodynamische Wirkstoff zum Teil in den Triplettzustand T über. Die Energie dieses Triplettzustands wird durch Stöße mit Sauerstoff im Grundzustand 3O_2 an diesen übertragen. Dabei geht der Sauerstoff in den ersten angeregten Zustand über und wird zum Singulett-Sauerstoff 1O_2 . Singulett-Sauerstoff ist hochreaktiv und wirkt durch die Zerstörung von Zellmembranen toxisch auf die Rezeptoren R der Bakterien. Desweiteren reagiert der Singulett-Sauerstoff im Prozess der Photobleichung mit dem photodynamischen Wirkstoff selbst. [5]

Die Konzentrationen $[X]$ der beteiligten Substanzen werden in Abhängigkeit von der Zeit für den homogenen Fall in sechs Ratengleichungen beschrieben:

$$\frac{d[S_0]}{dt} = -\sigma c_m \rho [S_0] + \frac{\eta_{S_1, S_0}}{\tau_{S_1}} [S_1] + \frac{\eta_{T, S_0}}{\tau_T} [T]$$

$$+ \frac{\alpha}{\tau_T} [T] [^3O_2] - k_{pb} [^1O_2] [S_0] \quad (1)$$

$$\frac{d[S_1]}{dt} = \sigma c_m \rho [S_0] - \frac{\eta_{S_1, S_0}}{\tau_{S_1}} [S_1] - \frac{\eta_{S_1, T}}{\tau_{S_1}} [S_1] \quad (2)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = \frac{\eta_{S_1, T}}{\tau_{S_1}} [S_1] - \frac{\eta_{T, S_0}}{\tau_T} [T] - \frac{\alpha}{\tau_T} [T] [^3O_2] \quad (3)$$

$$\frac{d[^3O_2]}{dt} = -\frac{\alpha}{\tau_T} [T] [^3O_2] + \frac{\eta_{^1O_2, ^3O_2}}{\tau_{^1O_2}} [^1O_2] \quad (4)$$

$$\frac{d[^1O_2]}{dt} = \frac{\alpha}{\tau_T} [T] [^3O_2] - \frac{\eta_{^1O_2, ^3O_2}}{\tau_{^1O_2}} [^1O_2] - k_{pb} [^1O_2] [S_0] - k_{cx} [^1O_2] [R] \quad (5)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = -k_{cx} [^1O_2] [R] + U. \quad (6)$$

Dabei ist:

τ_X	Lebensdauer des Zustands X
$\eta_{X,Y}$	Quantenwirkungsgrad des Übergangs von X nach Y
α_s	Effizienzfaktor des Energieübertrags von T an 3O_2
k_{pb}	Photobleichungsrate
k_{cx}	Zellschädigungsrate
σ	Absorptionsquerschnitt von S_0
c_m	Lichtgeschwindigkeit im Medium
ρ	Photonendichte
U	Zellregenerationsrate

Diese gewöhnlichen Differentialgleichungen wurden von Foster [6] und Hu [7] für die Anwendung in der Tumorthherapie aufgestellt und werden für den Fall der Parodontitisbehandlung angewendet. In Abbildung 1 ist die zeitabhängige Lösung des Gleichungssystems beispielhaft für einen Parametersatz dargestellt (siehe [7]).

Analyse

Das Lösungsverhalten des Gleichungssystems (1)-(6) wird mit dem Ziel Lösungen zu finden, die gegenüber Schwankungen patientenabhängiger Parameter wenig sensitiv sind, analysiert. Gleichzeitig ist die erfolgreiche Behandlung, das bedeutet eine niedrige Konzentration der Rezeptoren R nach möglichst kurzer Behandlungszeit t zu erreichen, eine wichtige Einschränkung für das erwünschte Lösungsverhalten.

Diskussion

Um einen Parameterbereich aufzufinden, in dem die Behandlung erfolgreich abläuft, wird als charakteristische

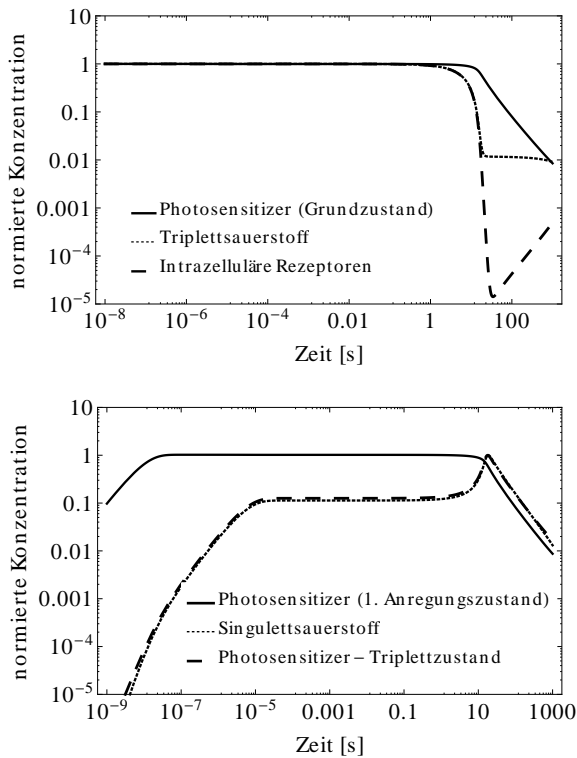


Abb. 1: Zeitabhängige Konzentration von Photosensitizer im Grundzustand S_0 , ersten angeregten Zustand S_1 und Triplettzustand T , Triplett-Sauerstoff 3O_2 , Singulett-Sauerstoff 1O_2 und den zellulären Rezeptoren R als Lösung des Gleichungssystems (1)-(6). Die dargestellten Konzentrationen sind auf ihre Maximalwerte skaliert.

Größe für den Erfolg der Behandlung die Zeit t_R eingeführt. t_R beschreibt die Dauer der Behandlung bis zur Reduktion der Rezeptorkonzentration $[R]$ auf 1% ihres Ursprungswerts $[R]_0$ [7]. Durch Parametervariationen werden die Grenzen des Parameterraums abgebildet, innerhalb derer die aPDT erfolgreich abläuft. Für den dreidimensionalen Parameterraum, der durch die Parameter Photonendichte ρ , Anfangskonzentration $[S_0]_0$ des Photosensitizers im Grundzustand und Anfangskonzentration $[{}^3O_2]_0$ des Sauerstoffs aufgespannt wird, ist das Ergebnis der Parametervariationen in Abbildung 2 dargestellt. Die wesentlichen Abhängigkeiten der Mindestbehandlungszeit t_R von der Photonendichte und den Anfangskonzentrationen sind ablesbar. Ebenso ist die physikalische Grenze visualisiert, unterhalb der in akzeptabler Zeit ($t_R < 150$ s) keine aPDT stattfindet (schwarzer Bereich). Zusätzlich ist in Abbildung 2 die Fläche eingezeichnet, auf der die Behandlungszeit t_R 30s ist.

Die gewöhnlichen Differentialgleichungen bieten die Möglichkeit zur Modellierung und zur Analyse der Parodontitistherapie. Dies kann zur Entwicklung eines Zusammenhangs zwischen geeigneten Messsignalen und dem Therapieerfolg genutzt werden. Dadurch wird durch eine Therapieüberwachung und Therapiesimulation das lang-

fristige Ziel der Umsetzung einer modellgestützten Therapie angestrebt.

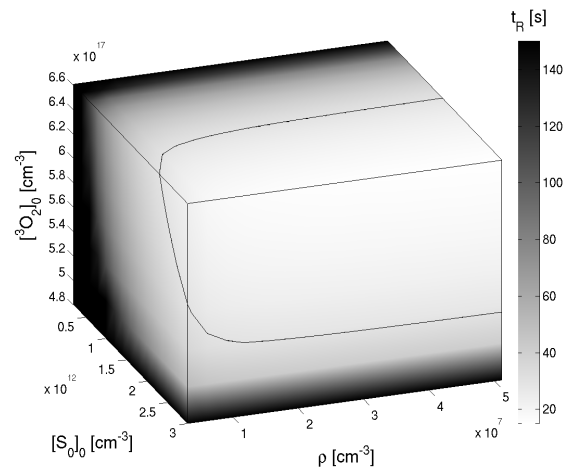


Abb. 2: Behandlungszeit t_R , nach der die Rezeptorkonzentration $[R]$ auf 1% ihres Ausgangswerts abgefallen ist als Farbverteilung in Abhängigkeit der Parameter Photonendichte ρ , Anfangskonzentrationen des Photosensitizers im Grundzustand $[S_0]_0$ und des Sauerstoffs im Grundzustand $[{}^3O_2]_0$. Zusätzlich: Isofläche $t_R = 30$ s.

Literatur

- [1] DOBSON, J. ; WILSON, M.: Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser. In: *Archives of Oral Biology* 37 (1992), Nr. 11, S. 883 – 887
- [2] SARKAR, S. ; WILSON, M.: Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis. In: *Journal of Periodontal Research* 28 (1993), Nr. 3, S. 204–210
- [3] LULIC, M. ; LEIGGENER GÖRÖG, I. ; SALVI, G. E. ; RAMSEIER, C. A. ; MATTHEOS, N. ; LANG, N. P.: One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. In: *Journal of Clinical Periodontology* 36 (2009), Nr. 8, S. 661–666
- [4] CHONDROS, P. ; NIKOLIDAKIS, D. ; CHRISTODOULIDES, N. ; RÖSSLER, R. ; GUTKNECHT, N. ; SCULEAN, A.: Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. In: *Lasers in Medical Science* 24 (2009), S. 681–688
- [5] NIEMZ, M. H.: *Laser - Tissue Interactions. Fundamentals and Applications*. Springer, 1996
- [6] FOSTER, Th. H. ; MURANT, R. S. ; BRYANT, R. G. ; KNOX, R. S. ; GIBSON, S. L. ; HILF, R.: Oxygen Consumption and Diffusion Effects in Photodynamic Therapy. In: *Radiation Research* 126 (1991), Nr. 3, S. 296–303
- [7] HU, X.-H. ; FENG, Y. ; LU, J. Q. ; ALLISON, R. R. ; CUENCA, R. E. ; DOWNIE, G. H. ; SIBATA, C. H.: Modeling of a Type II Photofrin-mediated Photodynamic Therapy Process in a Heterogeneous Tissue Phantom. In: *Photochemistry and Photobiology* 81 (2005), Nr. 6, S. 1460–1468