

3.11 Photodynamische Therapie in der Orthopädie

G. Hüttmann, S. Houserek, C. Hendrich, H. Diddens

3.11.1 Einleitung

Erste Arbeiten zum Einsatz der photodynamischen Therapien (PDT) in der Orthopädie wurden bereits Ende der achtziger Jahre durchgeführt. Interessanterweise beschäftigten sich die ersten Versuche zur Anwendung der PDT im orthopädischen Fachgebiet nicht mit onkologischen Indikationen wie etwa Knochentumoren, sondern mit der Therapie der chronischen Polyarthrit (cP). Die pathologischen Veränderungen der Synovialmembran bei dieser Erkrankung ähneln jedoch in vielerlei Hinsicht soliden Neoplasien, insbesondere in bezug auf Zellhyperproliferation und Neovaskularisation. Nach den Erfolgen der PDT in der Tumorbehandlung lag es also nahe, ihre Wirksamkeit bei der cP zu untersuchen. Gegenstand der ersten Studien waren Versuche zur photodynamischen Verstärkung bereits therapeutisch eingesetzter Pharmaka [29, 30]. Obwohl dieser Ansatz unter anderem aufgrund der ungenügenden Gewebepenetration des verwendeten Anregungslichtes aus dem grünen und ultravioletten Spektralbereich nicht weiter verfolgt wurde, waren die Arbeiten Ausgangspunkt für den Einsatz klassischer photodynamischer Sensibilisatoren auch zur Behandlung der cP. Bis heute ist die Forschung zum Einsatz der PDT in der Orthopädie fast ausschließlich auf die cP beschränkt geblieben. Darüber hinaus finden sich lediglich einige In-vitro-Experimente zur PDT von Neoplasien des Bewegungsapparates [10, 14, 15], In-vitro-Studien zur Untersuchung chondroprotektiver Effekte einer PDT [31] sowie Arbeiten zum photochemischen Verschweißen von Meniskus- und Knorpeldefekten [12]. Ergebnisse klinischer Studien wurden bisher nicht veröffentlicht.

Die chronische Polyarthrit ist eine systemische Erkrankung, von der etwa 2% der Bevölkerung betroffen sind. Die persistierende Entzündung von Gelenken und Sehnenscheiden führt zu Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und im weiteren Verlauf zu einer Zerstörung der betroffenen Gelenke. Die rheumatische Gelenkzerstörung spielt sich in drei Phasen ab: Inflammation, Proliferation und Infiltration. In der entzündlichen Phase kommt es zum massiven Anstieg neutrophiler Granulozyten in der Synovialflüssigkeit und zur Einwanderung von mononukleären CD4-positiven T-Zellen, Plasmazellen und Makrophagen in das subsynoviale Gewebe. Persistiert diese entzündliche Synovitis, so verdickt sich die Synovialmembran, das invasiv wachsende, enzymatisch hochaktive und stark vaskularisierte Granulationsgewebe (Pannus) wächst in Richtung Gelenkhöhle vor und führt hier zu Knorpeldestruktion und Knochensubstanzverlusten. Bisherige Therapien zielen entweder systemisch auf eine Beeinflussung des Immunsystems oder lokal auf ein Zurückdrängen der Entzündungsreaktion. Als effektiv haben sich hier auch die intraartikuläre Gabe zytotoxischer oder radioaktiver Substanzen (Synoviorthese) oder die chirurgische Entfernung der Gelenkinnenhaut bzw. der Sehnenscheiden (Synovialektomie) erwiesen, auch wenn diese mit z. Z. erheblichen Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Patienten verbunden sind. Keines der bisher bekannten Therapieverfahren erlaubt die definitive Heilung der cP und in der Regel ist ein frühes aggressives Vorgehen notwendig, um irreversible Gelenkschäden zumindest hinauszuzögern.

Analog zur konventionellen Therapie wurden zwei Ansätze zur photodynamischen Therapie der cP verfolgt. Bei dem lokalen Ansatz soll, ähnlich einer Synovialektomie,



Abb. 3.11-1 Intraartikuläre Bestrahlung eines Kaninchengelenkes mit einem Lichtleiter, an dessen Ende sich ein zylindrischer Streukörper befindet.

die entzündlich veränderte Gelenkinnenhaut durch die Kombination aus lokal oder systemisch appliziertem Photosensibilisator und anschließender lokaler Bestrahlung selektiv zerstört werden (Abb. 3.11-1). Ausreichend hohe Substanz- und vor allem Lichtdosen sind hierbei zur Erzielung eines adäquaten Effektes notwendig. Im zweiten Ansatz wird versucht, mittels großflächiger Bestrahlung geeigneter Hautareale Einfluß auf das Immunsystem zu nehmen. Photosensibilisatoren, die an im Blut zirkulierende Immunzellen gebunden sind oder sich lokal im Gelenk befinden, können, wie eine Reihe von Studien zeigt, durch kutane Bestrahlung aktiviert werden [23, 28]. Immunmodulatorische Effekte wurden dabei schon bei relativ geringer Licht- und Substanzdosierung beobachtet, ohne daß es zu Gewebeschäden kam [28].

3.11.2 Vorklinische Studien

Photodynamische Synovialektomie

Nachdem in ersten Experimenten die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie mit den Sensibilisatoren Photosan 3 und Photofrin II in einem humanen Synovialzellmodell gezeigt werden konnte, wurden erste vorklinische Studien an immunisierten Kaninchen durchgeführt, bei denen durch intraartikuläre Antigenapplikation eine sogenannte antigeninduzierte Arthritis (AIA) hervorgerufen wurde [2, 5, 16, 18, 27]. Die betroffenen Gelenke zeigen histologisch die Kriterien der proliferativen Phase der cP wie Gelenkerguß, Verdickung des Deckzellayers und Hypervaskularisation (Abb. 3.11-2).

In Versuchen mit den Hämatoporphyrinderivaten Photofrin II und Photosan 3 konnte im genannten Tiermodell Synovialgewebe selektiv zerstört werden [7, 32]. Es wurden dabei keine Veränderungen an bradytrophen Geweben wie Knorpel, Meniskus oder Bandstrukturen beobachtet. Während eine Dosis von 2 mg/kg KG Photofrin II nicht bei allen Tieren zu synovialen Nekrosen führte, zeigten die Experimente mit 5 mg/kg KG durchweg starke histologische Veränderungen bis in das kollagene Bindegewebe [6, 8]. Bei intraartikulärer Applikation von Photosan 3 waren die Effekte erwartungsgemäß noch stärker (Abb. 3.11-3). Eine bevorzugte Anreicherung des Sensibilisators Photofrin II in Synovialgewebe konnte dabei durch Fluoreszenzmessungen nachgewiesen wer-



Abb. 3.11-2 Histologisches Bild einer stark hypertrophierten Synovialis, wie sie sich bei der antigeninduzierten Arthritis (AIA) beim Kaninchen zeigt.



Abb. 3.11-3 Großflächige Nekrosen in einem Kaninchen-Kniegelenk nach intraartikulärer Applikation von Photosan 3 und Bestrahlung mit 28 J/cm bei einer Wellenlänge von 630 nm.

den [32]. Diese Studien zeigten erstmals auch die Schwierigkeiten, die eine gleichmäßige Lichtapplikation in den Gelenken bereitet.

Der langsame Abbau von Hämatoporphyrinderivaten und die etliche Wochen anhaltende Hautsensibilisierung stellen ein für den klinischen Einsatz gravierendes Problem dar, da sie eine wiederholte und ambulante Anwendung der PDT erschweren. Aus diesem Grund kamen in den nachfolgenden Untersuchungen die sogenannten Photosensibilisatoren der zweiten Generation, Protoporphyrin IX (PpIX) und Verteporfin (früher Benzoporphyrinderivat, BPD-MA) zum Einsatz, die sich unter anderem durch günstigere Anregungswellenlängen und eine wesentlich kürzere Hautsensibilisierung auszeichnen.

Nach intravenöser oder intraartikulärer Gabe von 5-Aminolävulinsäure (ALA) zeigte sich eine präferentielle Synthese und Anreicherung des Sensibilisators Protoporphyrin IX (PpIX) in der entzündlich veränderten Synovialis. Mit Hilfe fluoreszenzmikroskopischer Techniken wurden die Verteilung und Anreicherung von PpIX zu verschiedenen Zeiten nach ALA-Applikation untersucht [16]. Die maximale Anreicherung des Farbstoffes im Synovialgewebe fand sich sowohl nach systemischer als auch nach intraartikulärer Applikation der ALA nach 2–4 h. Interessanterweise wurde eine PpIX-Fluoreszenz auch in Chondrozyten nachgewiesen, allerdings verzögert nach 4–24 h. Eine Bestrahlung in den ersten Stunden nach ALA-Applikation sollte eine ausreichende Selektivität ermöglichen. Eine intraartikuläre Bestrahlung mit hohen Lichtdosen durch einen Argonionengepumpten Farbstofflaser mit einer Wellenlänge von 635 nm führte allerdings zu keinerlei histologischen Veränderungen. Das starke Ausbleichen von PpIX limitiert die sinnvoll einsetzbare Lichtdosis [1, 22], gleichzeitig wird auch die Anreicherung von PpIX durch die Kapazität des Zellstoffwechsels der jeweiligen Zellen begrenzt, so daß eine Erhöhung der applizierten Licht- beziehungsweise ALA-Dosis keinen gesteigerten Effekt verspricht.

Verteoporfin reichte sich hingegen in ausreichender Konzentration in der erkrankten Synovialis an, um ausgedehnte Nekrosen zu verursachen, deren Ausmaß von der applizierten Lichtdosis abhängt. Bestrahlung mit 940 J/cm, einer Lichtdosis, die zu einem nahezu vollständigen Ausbleichen der Verteoporfinfluoreszenz führte, hatte bei der Mehrzahl der Tiere die vollständige und selektive Nekrose der Synovialis zur Folge (Abb. 3.11-4 und 3.11-5). Das Ausmaß der Nekrose reichte dabei bis an die Gelenkkapsel bzw. bis an das umliegende Muskelgewebe [9]. Eine PDT mit der niedrigeren Gesamtdosis von 360 J/cm führte ebenfalls zur selektiven Nekrose der synovialen Strukturen, allerdings war der hierbei beobachtete Effekt und damit die Radikalität der Therapie deutlich geringer ausgeprägt als unter Verwendung der höheren Lichtdosis. Spektrosko-



Abb. 3.11-4 Nekrosen in einem Kaninchen-gelenk nach Applikation von Verteoporfin und Bestrahlung mit einer Wellenlänge mit 950 J/cm bei 690 nm. Die Effekte sind milder als bei intraartikulärer Applikation von Photosan 3 und lassen sich gut dosieren.



Abb. 3.11-5 Histologisches Bild der durch die AIA stark hypertrophierten Synovialis nach Applikation von Verteporfin und Bestrahlung mit einer Wellenlänge mit 950 J/cm bei 690 nm.

pische Messungen zur Beurteilung der Selektivität der Verteporfin-Anreicherung ergaben zwar eine vermehrte Aufnahme des Sensibilisators in Synovialgewebe gegenüber Knorpel oder Haut, allerdings wurden in der Muskulatur vergleichbare Konzentrationen gemessen [33]. Schäden an bradytrophen Geweben wurden in keinem Fall beobachtet. Fluoreszenzmessungen zeigten das Ausbleichen (sog. photobleaching) von Verteporfin während der Bestrahlung und bieten damit die Möglichkeit, die applizierte Lichtdosis abzuschätzen [9]. Zusätzlich kann das Ausbleichen auch die Gefahr einer Überdosierung des Lichtes reduzieren und damit zur Lösung des entscheidenden Problems der photodynamischen Synovialektomie – der kontrollierten und gleichmäßigen Bestrahlung – beitragen.

Transkutane PDT

Die Strategie der transkutanen PDT basiert auf der Beobachtung einer transienten Immunsuppression im Anschluß an eine PDT mit unterschiedlichen Photosensibilisatoren [4, 17, 19]. Durch photochemisch induzierte Zerstörung oder Modifikation aktivierter Immunzellen könnte diese Technik eine nichtinvasive Methode zur Verminderung der zellulären Immunantwort bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis oder anderer Autoimmunkrankheiten darstellen [21, 28]. Durch PDT mit dem Sensibilisator Verteporfin konnten in einem heterogenen Zellgemisch selektiv diejenigen aktivierten Lymphozyten zerstört werden, die entweder IL-2-Rezeptoren oder HLA-DR 2 exprimierten [20]. In Versuchen mit demselben Sensibilisator führte die transdermale PDT zur ausgeprägten Apoptose von T-Helferzellen [24]. Neben der direkten Zerstörung von Zellen scheint die PDT auch für eine modifizierte Expression von Adhäsionsmolekülen durch Veränderung der Signaltransduktion verantwortlich zu sein, da immunmodulatorische Effekte bei Sensibilisator- und Lichtdosen beobachtet wurden, die nicht zum Zelluntergang führen.

Die Aktivierung des Sensibilisators erfolgt bei der transkutanen PDT über eine großflächige Bestrahlung befallener Gelenke, großer Körperareale oder durch Ganzkörperbestrahlung mit Licht geringer Bestrahlungsstärke. Eine unspezifische Schädigung der Haut soll hierbei aufgrund der geringen Sensibilisator- und Lichtdosen vermieden werden.

Hunt et al. beobachteten eine signifikant höhere Empfindlichkeit aktivierter Makrophagen gegenüber einer PDT mit Verteporfin im Vergleich zu Kontrollzellen [11]. Da Typ-I-Synovialzellen viele Charakteristika aktivierter Makrophagen aufweisen, könnte dies auf eine erhöhte Sensitivität gegenüber einer PDT hindeuten. Mit dem Ansatz der transkutanen PDT konnten Ratkay und Mitarbeiter an der University of British Columbia anhand eines Arthritis-Mausmodells zeigen, daß nach intravenöser Applikation von Verteporfin und anschließender transkutaner Bestrahlung das Ausbrechen der Erkrankung verzögert und die Ausprägung der Krankheitssymptome vermindert werden [3, 25]. Sowohl klinisch als auch histologisch konnte bis zu zehn Tage nach Induktion der Arthritis die Progression der Erkrankung durch PDT positiv beeinflusst werden. Die Antwort auf mitogene Stimulation und die Aktivität hämopoetischer Vorläuferzellen wurde durch die PDT nicht beeinflusst, was darauf hindeutet, daß diese Form der PDT nicht mit einer systemischen Immunsuppression assoziiert ist und die Behandlung keinen Einfluß auf die Bildung von Blutzellen hat. Allerdings war eine PDT weniger effektiv, wenn sie nach Ausbruch der Symptome angewandt wurde. In diesem Fall wurde kein Einfluß auf histopathologische Parameter beobachtet. Die Autoren postulieren eine selektive Zerstörung der Adjuvans-aktivierten Lymphozyten in den Gefäßen und/oder den Gelenken. Ebenso wird die Abtötung von Makrophagen in der entzündlichen Synovialis mit daraus resultierender Reduktion chemotaktischer Mechanismen für die Einwanderung von T-Lymphozyten diskutiert.

Eine lokale transkutane PDT wurde ebenso in einem Kaninchenmodell mit Antigen-induzierter Arthritis untersucht [24]. Die systemische Applikation von Verteporfin mit anschließender transdermaler Lichtbestrahlung resultierte in einer signifikanten Verminderung der synovialen Entzündung und Pannusbildung. Die Zerstörung von Knochen und Knorpel wurde fast vollständig verhindert. Die Autoren beobachteten eine bevorzugte Anreicherung des Sensibilisators in aktivierten T-Zellen und Makrophagen sowie einen signifikanten, PDT-induzierten Anstieg apoptotischer Zellen in der Synovialis. Die Abschwächung der Krankheitssymptome der Antigen-induzierten Arthritis bei diesen Tieren war mit einer selektiven Eliminierung der Lymphozyten des befallenen Gelenkes assoziiert.

Von King und Mitarbeitern wurden bei Untersuchungen zum Effekt einer subletalen PDT auf dendritische Zellen der Maus vielfältige Veränderungen des Expressionsmusters von Oberflächenmarkern und immunregulatorischen Rezeptoren beobachtet [13]. Die behandelten Zellen zeigten eine reduzierte Fähigkeit zur Stimulation alloreaktiver T-Zellen. Da eine rheumatoide Arthritis sich durch eine hohe Anzahl an dendritischen Zellen im Synovialgewebe und in der Synovialflüssigkeit auszeichnet, könnte die entzündungshemmende Wirkung der PDT neben einer direkten Abtötung autoreaktiver T-Zellen auch auf einer Störung der Interaktion von dendritischen Zellen mit T-Lymphozyten basieren.

Es bedarf jedoch weiterer In-vivo-Studien zur Evaluierung der Sensitivität von Immunzellpopulationen auf eine PDT und des Grades, in dem immunpathologische Reaktionen durch eine systemische oder gerichtete PDT modifiziert werden können, bevor Aussagen über die klinische Relevanz dieses interessanten therapeutischen Ansatzes gemacht werden können.

In einer ersten Phase-I-Studie wird am Mount Sinai Hospital in Toronto die PDT der rheumatoiden Arthritis mit Verteporfin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. Das Ergebnis der Studie wird Hinweise auf das Potential dieser nichtinvasiven Methode zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis geben.

3.11.3 Ausblick

Prinzipiell haben beide Ansätze zur photodynamischen Therapie der cP ihre spezifischen Vor- und Nachteile. Die lokale Zerstörung des entzündeten Synovialgewebes ist der Versuch, Synovialektomie bzw. Synoviorthese minimal-invasiv und selektiv und damit schonender durchzuführen. Der primäre Erfolg, die Nekrose des Gewebes, kann leicht verifiziert werden, so daß die Dosisfindung und der Nachweis einer initialen Wirkung der PDT relativ einfach sind. Technisch ist dieser Ansatz hingegen recht anspruchsvoll, da eine homogene Bestrahlung der gesamten Gelenkhöhle gewährleistet sein muß. Hierzu sind spezielle Lichtapplikatoren und eine aufwendige Lichtdosimetrie notwendig. Ein weiterer Nachteil der perkutanen Technik ist möglicherweise die Initiation eines erneuten Entzündungsreizes durch nekrotische Zelltrümmer sowie die Gefahr einer unbeabsichtigten Schädigung benachbarter Gewebe wie Knorpel, Muskel oder Haut.

Da bei der Immunmodulation durch transkutane Bestrahlung relativ geringe Licht- und Substanzdosen zum Einsatz kommen und die betroffenen Gelenke nicht eröffnet werden, ist die Gefahr von Nebenwirkungen geringer. Auf eine aufwendige Dosimetrie kann verzichtet werden und es können potentiell einfache und kostengünstige Lichtquellen wie Leuchtdioden oder gefiltertes Licht eingesetzt werden. Fundierte Untersuchungen zur Dosierung der transdermalen PDT sind schwierig, ihr Wirkungsmechanismus äußerst komplex und bisher kaum erforscht. Wie lange die beobachteten positiven Effekte anhalten und wie oft eine entsprechende Therapie wiederholt werden muß, läßt sich derzeit nicht sicher beurteilen. Vor einem klinischen Einsatz muß der Erfolg gegen eine Placebogruppe gezeigt werden. Die laufende klinische Erprobung zur Immunmodulation durch transkutane Bestrahlung wird zeigen, ob die PDT einen Beitrag zur Therapie der cP leisten kann.

Die Entwicklung potenter neuer Sensibilisatoren mit kürzerer Halbwertszeit im Organismus und langwelligerem Absorptionsmaximum, die Weiter- und Neuentwicklung von Lichtapplikatoren sowie das zunehmend tiefere Verständnis der PDT-induzierten biochemischen und biologischen Mechanismen sind Grundlage für die Erforschung und Erprobung einer Reihe vielversprechender nicht-onkologischer Einsatzgebiete wie die Behandlung okulärer, kardiovaskulärer und Autoimmun-Erkrankungen. Es ist zu hoffen, daß dadurch in Zukunft die PDT auch in der Orthopädie Einzug in die klinische Medizin finden wird.

Literatur

1. Barr H, Tralau CJ, Boulos PB, MacRobert AJ, Krasner N, Phillips D, Bown SG. Selective necrosis in dimethylhydrazine-induced rat colon tumors using phthalocyanine photodynamic therapy. *Gastroenterology* 1990; 98: 1532-7.
2. Beesley JE, Jessup E, Pettipher R, Henderson B. Microbiochemical analysis of changes in proteoglycan and collagen in joint tissues during the development of antigen-induced arthritis in rabbit. *Matrix* 1992; 12: 189-96.
3. Chowdhary RK, Radkay LG, Neyndorff HC, Richter A, Obochi M, Waterfield JD, Levy J. The use of transcutaneous photodynamic therapy in the prevention of adjuvant-enhanced arthritis in MRL-lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 255-63.
4. Elmetts CA, Bowen KD. Immunological suppression in mice treated with hematoporphyrin derivative photoradiation. *Cancer Res* 1986; 46: 1608-11.
5. Hembry RM, Bagga MR, Murphy G, Henderson B, Reynolds JJ. Rabbit models of arthritis: immunolocalization of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase in synovium and cartilage. *Am J Pathol* 1993; 143: 628-42.

6. Hendrich C, Diddens H, Lehnert C, Hüttmann G, Dröge G, Siebert WE. Photodynamische Lasertherapie für die chronische Polyarthrititis. *Lasermedizin* 1995; 11: 73–7.
7. Hendrich C, Hüttmann G, Diddens H, Seara J, Siebert WE. Experimentelle Grundlagen einer photodynamischen Lasertherapie für die chronische Polyarthrititis. *Orthopäde* 1996; 25: 30–6.
8. Hendrich C, Hüttmann G, Lehnert C, Diddens H, Siebert WE. Photodynamic laser therapy for rheumatoid arthritis. Cell culture studies and animal experiments. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1997; 5: 58–63.
9. Hendrich C, Hüttmann G, Vispo-Seara JL, Houserek S, Siebert WE. Experimental photodynamic laser therapy for rheumatoid arthritis with a second generation photosensitizer. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000; 8: 190–4.
10. Hourigan AJ, Kells AF, Schwartz HS. In vitro photodynamic therapy of musculoskeletal neoplasms. *J Orthop Res* 1993; 11: 633–7.
11. Hunt DW, Jiang HJ, Levy JG, Chan AH. Sensitivity of activated murine peritoneal macrophages to photodynamic killing with benzoporphyrin derivative. *Photochem Photobiol* 1995; 61: 169–75.
12. Judy MM, Jackson RW, Nosir HR, Matthews JL, Loyd JD, Lewis DE, Utecht RE, Yuan D. Healing results in meniscus and articular cartilage photochemically welded with 1,8-naphthamide dyes. *Proceedings SPIE* 1997; 2970: 257–60.
13. King DE, Jiang H, Simkin GO, Obochi MO, Levy JG, Hunt DW. Photodynamic alteration of the surface receptor expression pattern of murine splenic dendritic cells. *Scand J Immunol* 1999; 49: 184–92.
14. Kusuzaki K, Aomori K, Suginosita T, Minami G, Takeshita H, Murata H, Hashiguchi S, Ashihara T, Hirasawa Y. Total tumor cell elimination with minimum damage to normal tissues in musculoskeletal sarcomas following photodynamic therapy with acridine orange. *Oncology* 2000; 59: 174–80.
15. Kusuzaki K, Minami G, Takeshita H, Murata H, Hashiguchi S, Nozaki T, Ashihara T, Hirasawa Y. Photodynamic inactivation with acridine orange on a multidrug-resistant mouse osteosarcoma cell line. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 439–45.
16. Lehnert C. Photodynamische Therapie der chronischen Polyarthrititis im Tiermodell. Dissertation Hannover (1998).
17. Lynch DH, Haddad S, King VJ, Ott MJ, Straight RC, Jolles CJ. Systemic immunosuppression induced by photodynamic therapy (PDT) is adoptively transferred by macrophages. *Photochem Photobiol* 1989; 49: 453–8.
18. Möller KO, Lind BM, Schramm U, Trautmann C, Hohlbach G. Holmium-laser synovectomy of immune synovitis in rabbits. *Lasers Surg Med* 1992; 12: 382–9.
19. Musser DA, Fiel RJ. Cutaneous photosensitizing and immunosuppressive effects of a series of tumor localizing porphyrins. *Photochem Photobiol* 1991; 53: 119–23.
20. North J, Neyndorff H, King D, Levy JG. Viral inactivation in blood and red cell concentrates with benzoporphyrin derivative. *Blood Cells* 1992; 18: 129–39.
21. Obochi MO, Canaan AJ, Jain AK, Richter AM, Levy JG. Targeting activated lymphocytes with photodynamic therapy: susceptibility of mitogen-stimulated splenic lymphocytes to benzoporphyrin derivative (BPD) photosensitization. *Photochem Photobiol* 1995; 62: 69–175.
22. Patterson MS, Wilson BC. Theoretical study of the influence of sensitizer photobleaching on depth of necrosis in photodynamic therapy. In: Dougherty TJ (ed). *Optical methods for tumor treatment and detection: mechanisms and techniques in photodynamic therapy III*, Proceedings SPIE 1994; 2133: 208–19.
23. Quin B, Selman SH, Payne KM, Keck RW, Metzger DW. Enhanced skin allograft survival after photodynamic therapy. *Transplantation* 1993; 56: 1481–6.
24. Ratkay LG, Chowdhary RK, Iamaroon A, Richter AM, Neyndorff HC, Keystone EC, Waterfield JD, Levy JG. Amelioration of antigen-induced arthritis in rabbits by induction of apoptosis of inflammatory cells with local application of transdermal photodynamic therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 525–34.
25. Ratkay LG, Chowdhary RK, Neyndorff HC, Levy JG, Waterfield JD. Treatment of experimental murine arthritis with transdermal photodynamic therapy. *Proceedings of SPIE* 1995; 2371: 596–600.

26. Ratkay LG, Chowdhary RK, Neyndorff HC, Tonzetich J, Waterfield JD, Levy JG. Photodynamic therapy; a comparison of adjuvant-enhanced arthritis in MRL-lpr mice. *Immunol* 1994; 95: 373-7.
27. Reichel W, Weber KJ. The stabilizing effect of synovectomy on the synovial membrane in arthritic rabbit knees. *Arch Orthop Trauma Surg* 1986; 105: 11-7.
28. Richter AM, Jain AK. Activation of benzoporphyrin derivative in the circulation of mice without skin photosensitivity. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 350-5.
29. Siebert WE, Cain C, Hendrich C, Wirth CJ, Schmitz E, Steinmetz M. Die arthroskopische laserpotenzierte Synoviorthese (ALSO). Lokale Immuntherapie der rheumatoiden Arthritis mit Hilfe der fotodynamischen Lasertherapie? *Orthopädische Praxis* 1991; 27: 591-3.
30. Steinmetz M, Hofstetter. Laserinduzierte Verstärkung der Wirkung zytotoxischer Substanzen. *Laser in Medicine and Surgery* 1988; 2: 48-53.
31. Sullivan LG, Hasan T, Wright M, Mankin HJ, Towle CA. Photodynamic treatment has chondroprotective effects on articular cartilage. *J Orthop Res* 2002; 20: 241-8.
32. Trauner K, Gandour-Edwards R, Bamberg M, Nishioka NS, Flotte T, Autry S, Hasan T. Influence of light delivery on photodynamic synovectomy in an antigen-induced arthritis model for rheumatoid arthritis. *Lasers Surg Med* 1998; 22: 147-56.
33. Trauner KB, Gandour-Edwards R, Bamberg M, Shortkroff S, Sledge C, Hasan T. Photodynamic synovectomy using benzoporphyrin derivative in an antigen-induced arthritis model for rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol* 1998; 67: 133-9.
34. Trauner KB, Hasan T. Photodynamic treatment of Rheumatoid und Inflammatory Arthritis. *Photochem Photobiol* 1996; 64: 740-50.

Autorenverzeichnis

Dr. med. Christoph Abels
 Universitätsklinikum Regensburg
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg

Dr. rer. nat. Günther Ackermann
 Biocam GmbH
 Friedenstraße 30
 93053 Regensburg

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Wolfgang Bäuml
 Universitätsklinikum Regensburg
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg

Dr. med. Christoph S. Betz
 Klinikum der Universität München
 Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und
 Ohrenheilkunde – Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81366 München

Prof. Dr. med. Lasse R. Braathen
 Universitätsspital Bern
 Dermatologische Klinik und Poliklinik
 Inselspital
 3010 Bern
 Schweiz

Dr. rer. nat. Heyke Diddens
 Medizinisches Laserzentrum Lübeck
 GmbH
 Wissenschaftliche Einrichtung an der Me-
 dizinischen Universität zu Lübeck
 Peter-Monnik-Weg 4
 23562 Lübeck

Dr. med. Christoph Durek
 Universitätsklinikum Lübeck
 Klinik für Urologie
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck

Dr. habil. rer. nat. Bernd Ebert
 Physikalisch-technische Bundesanstalt
 Abteilung 8 Medizinphysik und metrolo-
 gische Informationstechnik
 Abbestraße 2-12
 10587 Berlin

Dr. med. Esther Endlicher
 Universitätsklinikum Regensburg
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg

Dr. med. Peter Gonschior
 Innere Medizin - Kardiologie
 Mittenwalder Straße 22
 82499 Wallgau

Dr. med. Tim Handke
 Universitätsklinikum Charité
 Campus Buch und Helios-Klinikum Berlin
 Klinik für Chirurgie und Chirurgische
 Onkologie
 Lindenberger Weg 80
 13125 Berlin

Prof. Dr. med. Karl Häußinger
 Asklepios Fachkliniken München-Gauting
 Klinik für Pneumologie
 Robert-Koch-Allee 2
 82131 Gauting

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hendrich
 Orthopädische Universitätsklinik
 König-Ludwig-Haus Würzburg
 Brettreichstraße 11
 97074 Würzburg

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Hillemanns
 Klinikum der Universität München
 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
 und Geburtshilfe – Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81377 München

Prof. Dr. med. Herbert Hönigsmann
Universitätsklinik für Dermatologie
Abteilung für Spezielle Dermatologie
und Umweltdermatosen
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich

Dr. med. Sven Houserik
Orthopädische Universitätsklinik
König-Ludwig-Haus Würzburg
Brettreichstraße 11
97074 Würzburg

Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik – Innenstadt
Pneumologie
Ziemssenstraße 1
80336 München

Dr. rer. nat. Gereon Hüttmann
Medizinisches Laserzentrum Lübeck
GmbH
Wissenschaftliche Einrichtung an der
Medizinischen Universität zu Lübeck
Peter-Monnik-Weg 4
23562 Lübeck

Prof. Dr. med. Dieter Jocham
Universitätsklinikum Lübeck
Klinik für Urologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. rer. nat. Giulio Jori
University of Padova
Department of Biology
Via Ugo Bassi 58B
35121 Padua
Italien

Dr. med. Sigrid Karrer
Universitätsklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Herwig Kostron
Universität Innsbruck
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Österreich

Prof. Dr. med. Michael Landthaler
Universitätsklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Percy Lehmann
Klinikum Wuppertal GmbH
Klinik für Dermatologie, Allergologie und
Umweltmedizin
Klinikum der Universität
Witten/Herdecke
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Arrenbergerstraße 20
42117 Wuppertal

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Leunig
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde – Großhadern
Marchioninistraße 15
81366 München

Priv.-Doz. Dr. med. Burkard M. Lippert
Klinikum der Philipps-Universität
Marburg
Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Deutschhausstraße 3
35037 Marburg

Priv.-Doz. Dr. med. Helmut Messmann
Klinikum Augsburg
III. Medizinische Klinik
Stenglinstraße 2
86156 Augsburg

Dr. med. Stephan Michels
Universitätsklinikum Lübeck
Klinik für Augenheilkunde
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. med. Kurt Thomas Moesta
 Universitätsklinikum Charité
 Campus Buch und Helios-Klinikum Berlin
 Klinik für Chirurgie und Chirurgische
 Onkologie
 Lindenberger Weg 80
 13125 Berlin

Dr. med. Rike Müller-Velten
 Universitätsklinikum Lübeck
 Klinik für Augenheilkunde
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck

Dr. med. Sonja Radakovic-Fijan
 Universitätsklinik für Dermatologie
 Abteilung für Spezielle Dermatologie und
 Umweltdermatosen
 Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 Österreich

Prof. Dr. rer. nat. Herbert H. Rinneberg
 Physikalisch-technische Bundesanstalt
 Abteilung 8 Medizinphysik und
 metrologische Informationstechnik
 Abbestraße 2-12
 10587 Berlin

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter M. Schlag
 Universitätsklinikum Charité
 Campus Buch und Helios-Klinikum Berlin
 Klinik für Chirurgie und Chirurgische
 Onkologie
 Lindenberger Weg 80
 13125 Berlin

Prof. Dr. med. Stefan Schmidt
 Klinikum der Philipps-Universität
 Marburg
 Klinik für Geburtshilfe und
 Perinatalmedizin
 Pilgrimstein 3
 35037 Marburg

Prof. Dr. med. Ursula Schmidt-Erfurth
 Universitätsklinikum Lübeck
 Klinik für Augenheilkunde
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck

**Prof. Dr. rer. nat.
 Herbert Schneckenburger**
 Fachhochschule Aalen
 Institut für angewandte Forschung
 Postfach 1728
 73428 Aalen
 Institut für Lasertechnologien
 in der Medizin und Messtechnik
 an der Universität Ulm
 Helmholtzstraße 12
 89081 Ulm

Dr. med. Alexis Sidoroff
 Universität Innsbruck
 Abteilung Dermatologie und Venerologie
 Anichstraße 35
 6020 Innsbruck
 Österreich

Dr. med. Franz Stanzel
 Asklepios Fachkliniken München-Gauting
 Klinik für Pneumologie
 Robert-Koch-Allee 2
 82131 Gauting

Dipl.-Chem. Wolfgang Strauss
 Institut für Lasertechnologien
 in der Medizin und Messtechnik
 an der Universität Ulm
 Helmholtzstraße 12
 89081 Ulm

Priv.-Doz. Dr. med. Walter Stummer
 Klinikum der Universität München
 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie –
 Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81366 München

Priv.-Doz. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies
 Universitätsklinikum Regensburg
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Adrian Tanew
Universitätsklinik für Dermatologie
Abteilung für Spezielle Dermatologie und
Umweltdermatosen
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Österreich

Prof. Dr. med. Jochen A. Werner
Klinikum der Philipps-Universität
Marburg
Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Deutschhausstraße 3
35037 Marburg