

# Grün – eine Farbe mit Zukunft

Der fluoreszierende Farbstoff Indocyaningrün ist in der Medizin seit dem Beginn der 1960er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts bekannt und wird dort als Indikatorsubstanz bei der Leberfunktionsdiagnostik, der Fluoreszenzangiografie oder der Fluoreszenzdarstellung von Lymphknotenmetastasen bei Mamma-CA eingesetzt. Seine Anwendung als Diagnostikum in der Angiografie der Augenheilkunde hat sich wegen seiner Fähigkeit, sich zu 98 Prozent an Plasmaproteine, zu 80 Prozent an Globuline und zu 20 Prozent an Alpha1ipoprotein und Albumin zu binden, bewährt.

Prof. Dr. Gerd Volland, M.Sc., M.Sc.

■ Üblicherweise wird Indocyaningrün (Abb. 1) in wässriger Lösung mit einer Konzentration bis zu 5 mg/kg Körpergewicht intravenös gespritzt. Die hepatogene Elimination erfolgt innerhalb kurzer Zeit (Halbwertszeit 3–4 Min.). Dies ist seit den Untersuchungen von Cherrick et al. im Jahr 1960 bekannt und immer wieder bestätigt.<sup>1</sup> Eine Aufnahme im Verdauungstrakt findet nicht statt. Die LD 50 Dosis beträgt 60 mg/kg (Maus, i.v.) und 87 mg/kg (Ratte, i.v.).

Nebenwirkungen werden sehr selten beobachtet und beruhen meist auf einer Überempfindlichkeit gegenüber Natriumjodid oder Jod, das zur besseren Löslichkeit bei vielen Produkten dem Salz in bis zu 5 % beigemischt wird. Bei der in diesem Artikel dargestellten Form handelt es sich um eine aus diesen Gründen iodidfreie Darreichungsform EmunDo® – lyophilisiertes Indocyaningrün (ICG 1 mg; Aqua ad injectabilia 1 ml).

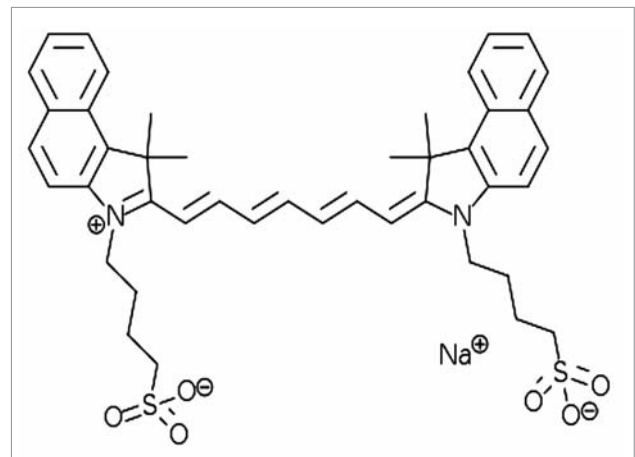


Abb. 1: Chemische Struktur von Natrium-ICG [1,7-Bis[1,1-dimethyl-3-(4-sulfo-butyl)-1H-benz[e]indol-2-yl]heptamethinium-betain, Natriumsalz].<sup>8</sup>

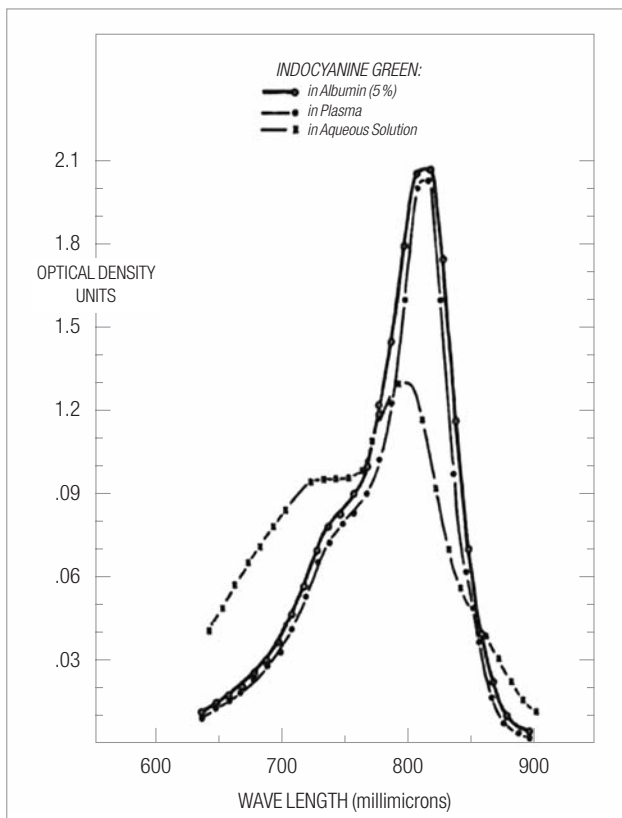


Abb. 2: Absorptionsspektren von ICG in verschiedenen Lösungsmitteln.<sup>1</sup>

ICG absorbiert hauptsächlich zwischen 600 nm und 900 nm, wobei die Absorption stark vom Lösungsmittel beeinflusst wird (Abb. 2). Das Absorptionsmaximum beträgt in Wasser ca. 790 nm, in humanem Serumalbumin und Plasma ca. 815 nm.

## Reaktionen des Farbstoffs bei Bestrahlung mit Licht

Bei der niederenergetischen Bestrahlung mit Laserlicht nach Anfärbung mit ICG sind theoretisch zwei Wirkmechanismen denkbar, die einen keimtötenden Effekt erklären: ein photodynamischer und ein photothermischer Effekt. Diese sind in Abbildung 3 dargestellt.

Durch die Absorption von Licht geht der Photosensitizer aus dem Grundzustand so in einen angeregten Energiezustand  $S_1$  mit begrenzter Lebensdauer über. Sämtliche Zustände im Schema haben ihre eigene Lebensdauer, und die Übergänge finden mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten statt.

Verlässt er das angeregte Niveau wieder, so ist sowohl ein Fluoreszenzübergang, einfache Relaxation (unter Abgabe von Wärme), aber auch die Ausbildung des sogenannten Triplett-Zustandes  $T_1$  möglich. Auf Grundlage des Triplett-Zustandes ( $T_1$ ) sind wiederum zwei unterschiedliche nachgeschaltete Reaktionen denkbar

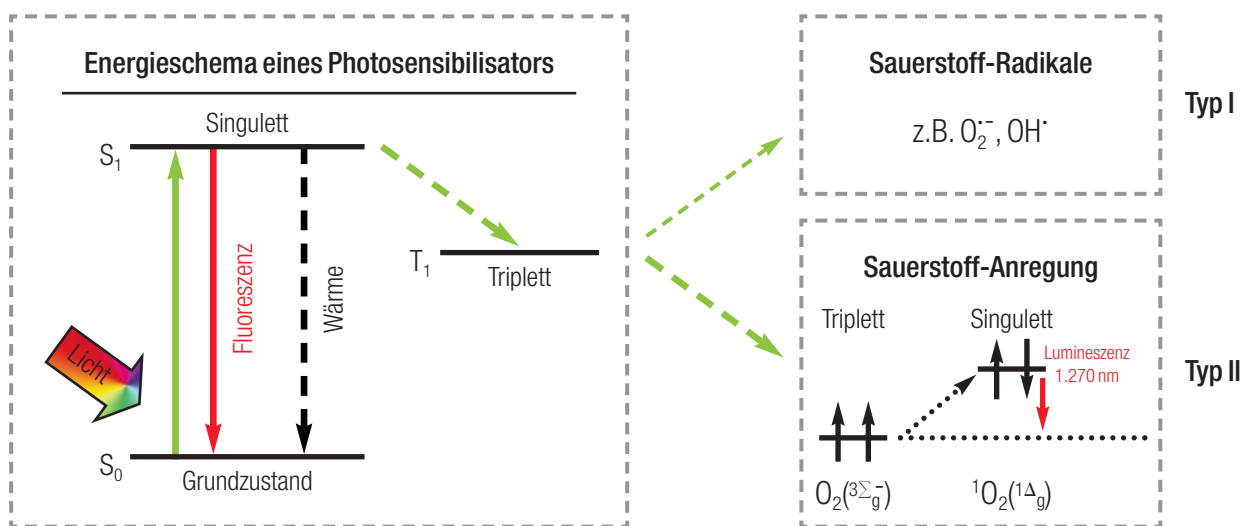


Abb. 3: Energiediagramm eines Photosensibilisators nach Lichtabsorption: Darstellung möglicher Energieübergänge (nach Maisch 2007).<sup>18</sup>

(„Intersystem-Crossing“). Die in Abbildung 3 dargestellte Reaktion vom Typ I überträgt ein Elektron auf ein Wasserstoffatom unter Bildung von Superoxidanionen-Radikalen ( $O_2^{\cdot-}$ ) oder Hydroxidradikalen ( $OH^{\cdot}$ ). Die andere Reaktionsmöglichkeit vom Typ II ist Grundlage einer photodynamischen Inaktivierung von Bakterien. Dabei ist jedoch lokaler Sauerstoff notwendig, da eine Bildung von Singulett-Sauerstoff aus dem ICG-Molekül selbst heraus nicht erfolgen kann.

Speziell in den Zahnfleischtaschen finden wir nahezu keinen Sauerstoff, der als Grundlage für diese Reaktion dienen könnte (Lebensraum anaerober Bakterien). Henderson et al. beschreiben im Jahr 2006 ferner, dass bei hohen Energieflussraten auch vorhandener Sauerstoff sehr schnell verbraucht wird.<sup>2</sup>

Bei photodynamischen Mechanismen kommt es zu keinem nennenswerten Anstieg der Temperatur, sondern zur Freisetzung von radikalem Sauerstoff. Hierbei ist eine Lumineszenz bei 1.270 Nanometer zu sehen.<sup>3</sup> Hingegen ist eine photothermische Reaktion durch den hohen lokalen Temperaturanstieg bei Bestrahlung der ICG-haltigen Lösung gekennzeichnet (Abb. 4).

### Diskussion der vorhandenen Literatur

Seit dem Einsatz in der Diagnostik sind mittlerweile mehr als 3.000 Veröffentlichungen weltweit zum Thema Indocyanin publiziert worden. In Deutschland wurde der Farbstoff bezüglich seiner Eigenschaften bei Bestrahlung mit Diodenlasern durch Bäumler und Landthaler an der Universität Regensburg untersucht.<sup>4</sup>

In den frühen Arbeiten wurde meist ein photodynamischer Effekt postuliert.<sup>5,6</sup> Dies hat die Arbeitsgruppe mittlerweile auf Grundlage ihrer neueren Untersuchungen bei fortschreitenden Analysemethoden revidiert und geht jetzt von einer konzentrationsabhängigen Wirkweise der Keimtötung aus. Dies wird auch durch die frühzeitigen Untersuchungen zur Fluoreszenz-Effektivität/Wahrscheinlichkeit (Quantum

Yield) unterstützt.<sup>7,8</sup> So fanden sie bei einer Energiedichte von  $32 J/cm^2$  bereits eine Koagulation an Blutgefäßen. Ab einer Temperatur von 70 Grad war die Reaktion effektiv.<sup>5,8</sup>

Photothermische Effekte bei Bestrahlung mit Diodenlasern von 795–810 nm sind in der Medizin für unterschiedlichste Anwendungen beschrieben; so z.B. die Photokoagulation<sup>8,9</sup> und die Gewebefusion.<sup>10,11</sup> Ebenso wurde diese Methode für die transsklerale Zyklphotokoagulation zur Behandlung komplizierter Glaukome (z. B. dem posttraumatischen sekundären Winkelblockglaukom) insbesondere bei älteren Patienten dargestellt. Tierexperimentell wurde von Kuo et al. 2004 gezeigt, dass die für eine thermisch induzierte Koagulation notwendige Energiedichte in Gegenwart von ICG deutlich geringer ist ( $4,5 J/cm^2$  anstelle von  $30 J/cm^2$ ).<sup>12</sup> Einen weiteren möglichen Anwendungsbereich der Kombination einer Laserbehandlung mit ICG stellt die Behandlung verschiedener Tumore dar (Zheng et al. 2012).<sup>13</sup> Auch hierbei wird von einem photothermischen Mechanismus ausgegangen.

### Ergebnisse der eigenen Experimente im Labor Dr. Lorbeer (Nürnberg)

Die Versuche wurden im Jahr 2010 und 2011 für verschiedene Bakterien- und ICG-Konzentrationen durch-

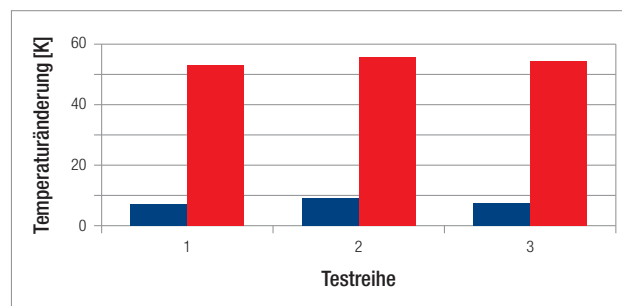


Abb. 4: Temperaturanstieg einer Bakteriensuspension (*Escherichia coli*; 8 McFarland) nach Laserbestrahlung (FOX-Laser,  $\lambda = 810 \text{ nm}$ ) mit 1 W über 30 s; blau: ohne ICG, rot: mit ICG (0,5 mg/mL).



Abb. 5: Aufbau Transmissionsmessung EmunDo® (ARC Laser 2012).

geführt. Das Testvolumen betrug 40 Mikroliter. Die Konzentration des ICG betrug normiert 1 mg/2 ml. Der Energieeintrag belief sich auf 10–30 Joule, die Leistung des Lasers betrug 0 W, 0,5 W und 1 W bei einer Bestrahlungsdauer von maximal 60 Sekunden. Das verwendete ICG ohne zusätzliche Bestrahlung zeigte keine antibakterielle Wirkung (keine Dunkeltoxizität), ebenso die Bestrahlung mit Laser ohne Farbstoff. Vielmehr waren für eine eindeutige Wirkung ein Energieeintrag von 30 Joule sowie die Gegenwart von ICG notwendig. Dabei bestand keine Abhängigkeit von der Leistung, sondern vielmehr war das Erreichen des Schwellenwertes für die Wirkung eindeutig vonnöten. Es kam in der Gesamtlösung zu einem Temperaturanstieg von 45 Kelvin, der offensichtlich für die Wirksamkeit entscheidend war. Berücksichtigt man, dass aufgrund der Verdünnung auch das umgebende Wasser sowie das Nährmedium in Toto aufgeheizt werden mussten, so ist einleuchtend, dass zur Erreichung des gesamten Temperaturanstieges lokal an den eingefärbten Bakterien eine wesentlich höhere Temperatur notwendig war. Diese muss aufgrund der zweifachen Verdünnung in einem Bereich dem Doppelten des gemessenen Anstieges bei der Nährlösung liegen, bei Berücksichtigung der Anfärbung von nur markierten Bakterien an deren Oberfläche in einem Bereich der zur thermischen Abtötung führt. Ferner wurden Transmissionsversuche für die im Produkt EmunDo® verwendete Konzentration von ICG durchgeführt (Abb. 5). Diese zeigten, dass 97,65 % des eingebrachten Lichts ( $I_0 = 85 \text{ mW}$ ,  $I_1 = 2 \text{ mW}$ ) bei einer Schichtstärke von 0,5 mm absorbiert wird.

### Anwendungen von Diodenlasern in der Zahnmedizin

Seit Ende der 1990er-Jahre ist bekannt, dass durch die Bestrahlung im Bereich von 810 nm die Keimbelastung in parodontalen Taschen stark reduziert werden kann.<sup>14</sup> Mittlerweile ist erwiesen, dass die Wirkung auf thermischen Effekten aufgrund der Absorption der Laserenergie im Zielgewebe beruht.



Abb. 6: Frontzähne nach Einfärbung mit EmunDo®; die normale Schleimhaut ist nicht angefärbt.

Der Einsatz von Photosensitizern wie ICG ermöglicht es wegen der Erhöhung des absorbierten Anteils der Strahlung, geringere Leistungen zu verwenden, was zum einen zu einer höheren Patientencompliance wegen des reduzierten Schmerzempfindens und zum anderen natürlich auch zu geringeren Nebenwirkungen führt.<sup>15–17</sup>

Die selektive Bindung des Farbstoffes ICG an Proteine bewirkt eine selektive Anbindung an den Biofilm und die Einlagerung in lockeres Entzündungsgewebe zu Markierung des zu koagulierenden Gewebes.

Die Vorteile hierbei beruhen auf der um den Faktor zehn geringeren Gesamtenergie, die in die Tasche eingebracht wird. Die Gewebeveränderung beginnt bereits bei geringen Energieeinträgen.

Dies bewirkt, dass die Lateralschäden, d.h. die thermische Schädigung des intakten Taschenraumes, des Wurzelzements und eventuell vorhandener vertikaler Knocheneinbrüche auf ein Minimum im Vergleich zu sonst angewandten Lasertherapien herabgesetzt wird.

### Fazit

Bei der Anwendung von EmunDo® (Abb. 6) in der parodontalen Tasche mit nachfolgender Bestrahlung handelt es sich um die Ausnutzung von den in dieser Konzentration bereitgestellten Eigenschaften der wässrigen Lösung von ICG. Sie ermöglichen es, die seit den ersten Publikationen von Gutknecht et al. 1997 beschriebene photothermische Diodenlaseranwendung in der adjuvanten Parodontaltherapie, wesentlich zu verfeinern.<sup>14</sup> Dies beruht auf der Markierung des Zielgewebes und der darin im Vergleich zur reinen Laseranwendung stark erhöhten Absorption. Diese Ergebnisse machen Mut, weitere Einsatzgebiete im Bereich der Zahnheilkunde zu untersuchen. ■



### ■ KONTAKT

Prof. Dr. Gerd Volland M.Sc., M.Sc.  
 Marktplatz 2  
 91560 Heilsbronn  
[www.praxis-volland.de](http://www.praxis-volland.de)



# » Neu: Spezialisten-Newsletter

Fachwissen auf den Punkt gebracht

Jetzt anmelden!

1 Top-News



2 Fachartikel



3 Fortbildung



4 E-Paper – aktuelle Publikation



5 Video-Highlight



Anmeldeformular Spezialisten-Newsletter  
[www.zwp-online.info/newsletter](http://www.zwp-online.info/newsletter)  
 QR-Code einfach mit dem Smartphone  
 scannen (z. B. mit dem Reader Quick Scan)

**Ja,** ich möchte den Spezialisten-Newsletter „Laserzahnmedizin“ kostenlos anfordern:

- Laserzahnmedizin**     Parodontologie     Cosmetic Dentistry     Implantologie  
 Endodontie     Oralchirurgie     Digital Dentistry

**Fax 0341 48474-390**

- Weitere Newsletter, die Sie anfordern können:  
 Zahnärztliche Assistenz     Zahntechnik  
 Kieferorthopädie

Name

E-Mail (Bitte angeben)

Ich möchte zukünftig über Aktuelles von der OEMUS MEDIA AG informiert werden. Daher bin ich einverstanden, dass meine hier angegebenen Daten in einer von der OEMUS MEDIA AG verwalteten Datenbank gespeichert werden. Darüber hinaus bin ich damit einverstanden, dass die OEMUS MEDIA AG diese Daten zur individuellen Kunden- und Interessentenbetreuung und den Versand von E-Mail-Newslettern nutzt und mich zu diesen Zwecken per E-Mail oder Post kontaktieren kann.

**Bestätigung**

Ich bin damit einverstanden, dass die von mir angegebene E-Mail-Adresse von der OEMUS MEDIA AG genutzt wird, um mich für die aufgeführten Zwecke zu kontaktieren. Ein einmal gegebenes Einverständnis kann ich jederzeit bei der OEMUS MEDIA AG widerrufen – eine kurze Nachricht genügt.

Datum | Unterschrift

[www.zwp-online.info](http://www.zwp-online.info)

FINDEN STATT SUCHEN.

ZWP online