

## 4.5 Photodynamische Therapie (PDT)

R. E. Hunger, K. Kernland Lang, L. R. Braathen

### 4.5.1 Grundlagen

Das Konzept der PDT besteht in der Anreicherung von Zielzellen mit photosensibilisierenden Substanzen und der anschließenden Zufuhr von Energie in Form von sichtbarem Licht mit geeigneter Wellenlänge. In Anwesenheit von Sauerstoff führt dies zu einem **zytotoxischen Prozess**.

Es handelt sich um eine innovative und wertvolle neue Behandlungsform, die aufgrund der guten Behandlungsergebnisse und der ausgezeichneten kosmetischen Ergebnisse zunehmend als Therapie der Wahl zur Behandlung von aktinischen Keratosen, des Morbus Bowen und vielen Basalzellkarzinomen beurteilt wird.

Die photosensibilisierenden Substanzen oder eine Vorstufe, die dann zur photosensibilisierenden Substanz metabolisiert wird, können bzw. kann dem Organismus prinzipiell auf 2 Arten zugeführt werden: systemische oder lokale Verabreichung. Die systemische Applikation führt während einer gewissen Zeitspanne zu einer generalisierten Photosensibilisierung des Organismus und ist dadurch mit Nachteilen in der Anwendung verbunden. In den vergangenen 15 Jahren ist die lokal angewendete PDT entwickelt worden und hat sich in der Behandlung von Hautveränderungen gegenüber der systemischen PDT durchgesetzt. Heute finden vorwiegend 5-Aminolävulinsäure (5-Aminolaevulinic Acid, 5-ALA) sowie deren Derivate in Kombination mit verschiedenen Lichtquellen Verwendung. Das einzige in Europa zugelassene standardisierte Medikament ist Metvix-Creme, die 16%ige Methylaminolävulinsäure (MAL) enthält.

### 4.5.2 Sensibilisatoren

#### ■ Generelles

Der Terminus „photodynamisch“ wurde im Jahre 1904 von Tappeiner erstmals verwendet, um eine durch Photosensibilisierung induzierte, sauerstoffverbrauchende Zerstörung von lebenden Zellen zu beschreiben (von Tappeiner u. Jodlbauer 1904). Erste klinische Erfolge wurden damals unter anderem mit der topischen Anwendung von Eosin in Kombination mit sichtbarem Licht an kanzerösen, syphilitischen und tuberkulösen Hauterscheinungen erzielt. Die photosensibilisierenden Eigenschaften von Porphyrinen wurden in den 1920er Jahren erkannt und anhand von Hämatoporphyrinen und deren Derivaten näher studiert. Dies führte schließlich zu den ersten kommerziell erhältlichen Produkten

für die systemische PDT, der ersten Generation von Photosensibilisatoren: Porfimeronatrium (Photofrin) und Polyhematoporphyrin (Photosan), beides ein Gemisch aus Hämatoporphyrinester und -ether verschiedener Länge (Szeimies et al. 2005). Photofrin ist für die systemische PDT in zahlreichen Ländern für unterschiedliche onkologische Indikationen zugelassen. Die optimale Anreicherung im Tumor im Vergleich zum umliegenden Normalgewebe wird 24–48 Stunden nach intravenöser Applikation erreicht. Aufgrund einer anhaltenden Photosensibilisierung der Haut über mehrere Wochen ist die Anwendung allerdings eingeschränkt. Eine topische Applikation ist aufgrund der relativ großen Moleküle des Tetrapyrrolrings, welche die Haut nicht penetrieren, nicht möglich. In der Folge wurden topisch anwendbare Porphyrine entwickelt, z. B. Tetraphenylporphyrinsulfonat, welches jedoch aufgrund seiner ebenfalls protrahierten Photo- und auch Neurotoxizität nur limitierten Einsatz gefunden hat. Neuere, systemisch applizierbare, synthetische Photosensibilisatoren mit geringeren phototoxischen Nebenwirkungen bei kürzerer Halbwertszeit wie Chlorine, Phthalocyanine oder Benzoporphyrinderivate werden in klinischen Studien untersucht oder sind zum Teil für nichtdermatologische Indikationen bereits zugelassen, z. B. Verteporfin zur Behandlung der Makuladegeneration.

Im Jahre 1987 konnte Malik die Photosensibilisierung von Zellkulturen durch 5-ALA dokumentieren (Malik u. Lugaci 1987). Wenige Jahre später wurde der photodynamische Effekt von 5-ALA auf aktinische Keratosen und Basalzellkarzinome nachgewiesen (Kennedy et al. 1990). Die Einführung von Porphyrinvorläufern wie 5-ALA und später MAL war für die Weiterentwicklung der topischen PDT entscheidend. Beide Substanzen weisen ein niedriges molekulares Gewicht auf, was die Penetration durch die veränderte Epidermis über Tumoren begünstigt.

#### ■ 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und deren Ester

Die Aminosäure 5-ALA selbst ist kein Photosensibilisator, sondern im Rahmen der biologischen Hämsynthese über mehrere enzymatische Schritte ein Vorläufer der photoaktiven Substanz Protoporphyrin IX (Abb. 4.21).

5-ALA kann systemisch, aber auch topisch appliziert werden. Durch letzteres ist es möglich, die Nachteile einer generalisierten Photosensitivität zu umgehen. Der interessanteste Aspekt der Porphyrinvorläufer jedoch ist deren **selektive Anreicherung in Tumorzellen**.

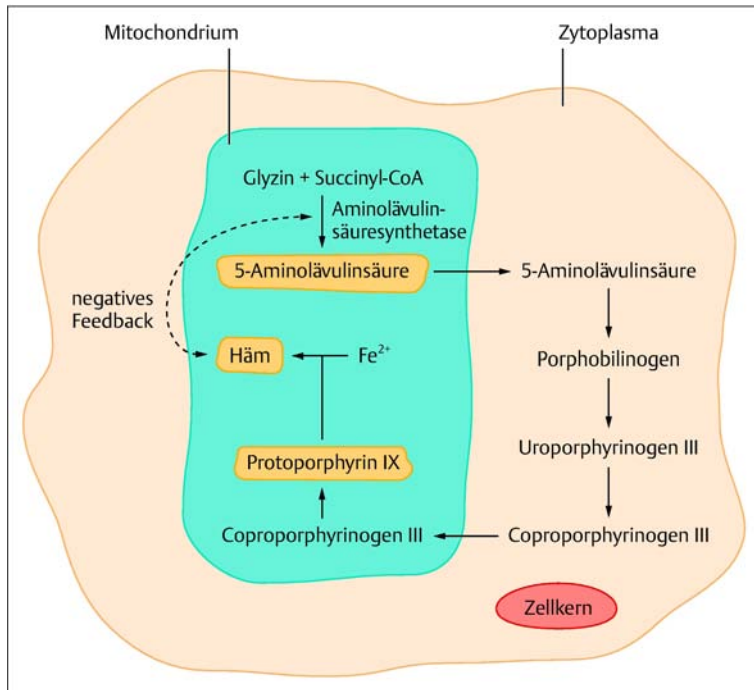


Abb. 4.21 Intrazelluläre Synthese von Protoporphyrin IX (vereinfachte Darstellung).

**len.** Nach topischer Applikation werden 5-ALA und MAL vorwiegend von epithelialen Zellen aufgenommen und dort in photosensitive Porphyrine umgewandelt (Fritsch et al. 1998). Dabei weist MAL eine höhere Selektivität für Tumorzellen auf als 5-ALA, was durch einen unterschiedlichen Aufnahmemechanismus in die Zelle sowie eine lipophilere Struktur erklärt werden kann. Eine nicht neoplastisch veränderte Epidermis sowie mesenchymale Zellen wie Fibroblasten produzieren dabei deutlich weniger Porphyrine, was zu einer hohen Porphyrinratio von Tumorgewebe im Vergleich zum umliegenden Normalgewebe führt. Ohne Zuführung von Licht wird Protoporphyrin IX innerhalb von 24–48 Stunden in das photodynamisch inaktive Häm übergeführt. Kommt es jedoch zur Lichtexposition, induzieren die intrazellulär angereicherten Porphyrinmetaboliten – allen voran Protoporphyrin IX – einen sauerstoffabhängigen zytotoxischen Prozess. Dabei werden die Lichtphotonen vom Sensitizer absorbiert, der wiederum in den energiereicheren Triplettzustand gelangt. Die Energieabgabe an die umliegenden Sauerstoffmoleküle führt zur Bildung zytotoxischer freier Radikale, vorwiegend Singulett-sauerstoff. Abhängig von Menge und Lokalisation der reaktiven Sauerstoffradikale werden zelluläre Funktionen modifiziert oder es wird der Zelltod induziert, entweder durch Nekrose oder Apoptose, wobei der genaue Mechanismus nach wie vor unklar ist. Als frühe Effekte nach PDT sind mikroskopisch und biochemisch Veränderungen an Membranen von Zellen und Organellen erkennbar sowie eine dadurch bedingte Zunahme der Membranpermeabilität. Einige Stunden nach PDT ent-

stehen Einbrüche innerhalb der Plasmamembran, gefolgt von einer Zellyse (Fritsch 2005). Im Gegensatz zu systemisch applizierten Photosensibilisatoren spielt die Schädigung des vaskulären Systems bei der topischen PDT nur eine untergeordnete Rolle in der Tumorerstörung. Die PDT-vermittelte Zytotoxizität verursacht keine Primärschäden am Zellkern. Bis auf 2 Fallberichte mit möglicher Ko-Inzidenz liegen bis heute keine weiteren Meldungen über ein karzinogenes Potenzial der PDT vor (Szeimies et al. 2001). Aufgrund der selektiven Anreicherung von 5-ALA und MAL in proliferierenden Tumorzellen epithelialen Ursprungs bleibt auch die Gewebezzerstörung nach Lichtexposition primär auf den Tumor konzentriert. Ein exzellentes kosmetisches Endergebnis ist die Folge.

### ■ Fluoreszenzdiagnostik

Die erwähnte selektive Anreicherung von Protoporphyrin IX, einer fluoreszierenden Substanz, im Tumorgewebe kann für diagnostische Zwecke genutzt werden. Das vermehrt Porphyrin enthaltende Gewebe leuchtet bei Exposition gegenüber blauem Licht mit einer Wellenlänge um 405 nm (sogenannter Soret-Bereich) fluoreszierend (Abb. 4.22). Die hohe Selektivität für Tumorgewebe erlaubt die Abgrenzung gegenüber gesundem Gewebe der Umgebung (Ericson et al. 2003). Dieses Vorgehen wird unter dem Begriff „Fluoreszenzdiagnostik“ zusammengefasst. Durch Visualisierung von Tumorgewebe ist eine gezielte Biopsie oder eine primäre voll-

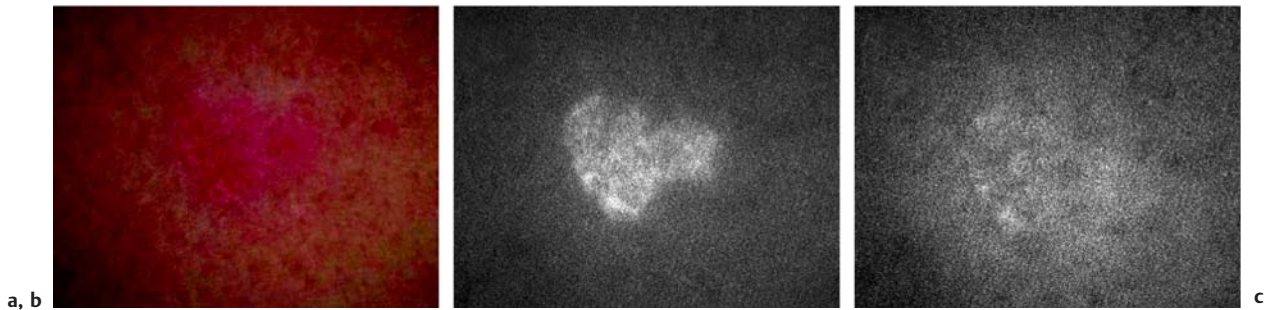


Abb. 4.22a–c Oberflächliches Basalzellkarzinom.

a Klinisches Bild.

b Fluoreszenzaufnahme nach Einwirkung von Methylaminolävulinäure über eine Stunde: deutliche Fluoreszenz im Bereich des Basalzellkarzinoms.

c Zustand unmittelbar nach Bestrahlung mit LED-Rotlicht ( $37 \text{ J/cm}^2$ ; LED: lichtemittierende Diode): Fluoreszenz weitgehend ausgebleicht.

ständige Resektion unter Schonung des umliegenden Gewebes leichter möglich. Gleichzeitig bietet die Fluoreszenzdiagnostik eine gute Möglichkeit, um die Therapieerfolge der PDT zu kontrollieren (Szeimies et al. 2005).

### 4.5.3 Lichtquellen

Porphyrine inklusive Protoporphyrin IX weisen ein charakteristisches Absorptionsspektrum auf (Abb. 4.23). Das Maximum liegt bei 405 nm. Sichtbares blaues Licht, das diesen Bereich abdeckt, kann deshalb – in Kombination mit 5-ALA oder deren Ester – für die Behandlung von aktinischen Keratosen verwendet werden. Blaues Licht dringt jedoch im Vergleich zu Licht hoher Wellenlängen nur sehr oberflächlich in das Gewebe ein. Zur Behandlung von epithelialen Hauttumoren wird deshalb vorzugsweise rotes Licht im Bereich um 630 nm verwendet. Hier zeigt sich zwar eine geringere Absorption durch die Porphyrine, jedoch ein tieferes Eindringen des roten Lichtes in das Gewebe.

Als Goldstandard in der topischen PDT gelten heute Lichtquellen, welche ein großes und möglichst homogenes Belichtungsareal aufweisen (Tab. 4.18). Hierzu eignen sich insbesondere inkohärente Lichtquellen, seien es Leuchtstoffröhren oder LED-Lampen (LED: lichtemittierende Diode). Als Leuchtfeld angeordnet erlauben sie eine homogene, schmalbandige Strahlung von definierter Wellenlänge und Energiedichte. Eingebaute Ventilatoren zur Kühlung des behandelten Areals dienen der Schmerzreduktion während der Therapie. Kohärentes Licht mit entsprechenden Wellenlängen kann ebenfalls eingesetzt werden, z. B. gepulste Laser mit einer Wellenlänge um 595 nm oder 585 nm. Sie sind jedoch bei einer kleineren Belichtungsfläche im Vergleich zu inkohärenten Lichtquellen mit höheren Kosten in Anschaffung und Unterhalt verbunden.

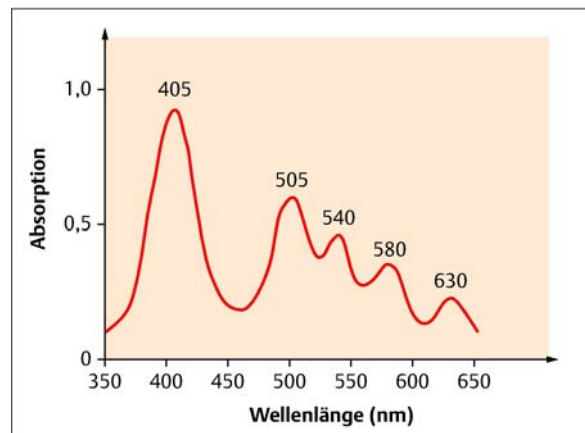


Abb. 4.23 Absorptionsspektrum von Protoporphyrin IX.

### 4.5.4 Praktische Anwendung

#### Indikationsstellung für die lokale medikamentöse Therapie

In der Dermatonekologie findet die topische PDT heute bei folgenden Indikationen regelmäßig Anwendung:

- aktinische Keratosen,
- Morbus Bowen,
- oberflächliche Basalzellkarzinome,
- noduläre Basalzellkarzinome.

Besondere Vorteile gegenüber anderen therapeutischen Möglichkeiten ergeben sich bei ausgedehnter flächiger Verteilung der Hautläsionen, insbesondere von aktinischen Keratosen, sowie bei exponierten Lokalisationen wie Nasenspitze oder Ohrhelix, welche insbesondere für

Tabelle 4.18 Gebräuchliche Lichtquellen für die photodynamische Therapie.

Name	Hersteller	Art des Lichtes	Emission (nm)
Aktilite	Galderma, Frankreich	inkohärentes Rotlicht (LED)	630 ± 5
Omnilux PDT	Phototherapeutics Altrincham, Großbritannien	inkohärentes Rotlicht (LED)	633 ± 3
PDT 1200 L	Waldmann Medizintechnik, Villingen-Schwenningen (Deutschland)	inkohärentes Rotlicht	600–750
Blu-U	DUSA, Wilmington (USA)	inkohärentes Blaulicht, Fluoreszenzlampe	417 ± 5
PhotoDyn 501	Hydrosun Medizintechnik GmbH, Müllheim (Deutschland)	Breitbandlichtquelle	590–1400

LED: lichtemittierende Diode

die Chirurgie in Hinblick auf das Endresultat heikle Areale darstellen.

In neuesten internationalen Richtlinien (Braathen et al., 2007) werden die Indikationen evidenzbasiert bewertet (Tab. 4.19).

Die PDT wird für die Behandlung von sklerodermiformen Basalzellkarzinomen nicht empfohlen. Für die Evidenz einer topischen PDT bei spinozellulären Karzinomen liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor.

Neuere Untersuchungen zur topischen PDT in der Prävention von Non-Melanoma-Hautkrebs bei immunsupprimierten Patienten und solchen mit Gorlin-Syndrom zeigen erste positive Resultate. Eine präventive PDT bei diesen Hochrisikopatienten scheint die Inzidenz von aktinischen Keratosen, Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen zu senken. Die Evidenz muss noch durch weitere Studien belegt werden.

## Vorgehensweise

Um gute klinische Resultate zu erreichen, ist die **Präparation der zu behandelnden Hautläsionen** wichtig. Bei aktinischen Keratosen, Morbus Bowen und oberflächlichen Basalzellkarzinomen sollten Krusten und Schuppen vor der Applikation der Creme mittels Kürettage entfernt werden, um die Penetration des Wirkstoffs zu erleichtern. Eine Vorbehandlung mit ureahaltigen Cremes ist ebenfalls möglich. Bei Basalzellkarzinomen mit einer Dicke von >2 mm empfiehlt sich primär ein Debulking, das heißt die Entfernung des exponierten Teiles des Tumors mittels Kürettage. Eine Lokalanästhesie ist hierfür in den meisten Fällen nicht erforderlich. Bei Bedarf kann jedoch Xylocain als Ringblock injiziert werden. Dabei ist von einem Zusatz von Adrenalin aufgrund der vasokonstriktorischen Wirkung abzusehen. Die durch Kürettage entstehende Blutung wird durch einfache Kompression gestillt.

Auf diese vorbereitete Läsion sowie auf eine Randzone von mindestens 5 mm wird die Creme mit dem Wirkstoff in einer Schicht von etwa 1 mm aufgetragen. Das einzige in Europa heute zugelassene standardisierte Medikament ist Metvix-Creme. Die durch wissenschaftliche Studien belegte Medikamenteneinwirkungszeit von 3 Stunden unter Okklusion mittels einer Folie sollte eingehalten werden, um die Produktion und die Akkumulation von Porphyrinen zu ermöglichen. Für die Behandlung von aktinischen Keratosen mit ALA wird eine Inkubationszeit von 4–6 Stunden (bei Magistralrezepturen) bzw. von 14–18 Stunden (Levulan Kerastick) empfohlen (Szeimies et al., 2005). Das zu behandelnde Areal ist in dieser Zeit vor direktem Sonnenlicht zu schützen, um den phototoxischen Prozess nicht verfrüht zu aktivieren. Zudem sollte sich der Patient in dieser Zeit keinen tiefen Außentemperaturen aussetzen, weil die Produktion von Protoporphyrin IX durch Kälte verringert wird.

## Wichtig

Die Präparation der Läsion und das Auftragen der Creme sind wichtige Schritte der Behandlung und Aufgabe des Arztes.

Nach 3 Stunden wird die Okklusionsfolie entfernt. Die überschüssige Creme wird abgewischt und bei Bedarf zusätzlich mit physiologischer Kochsalzlösung abgewaschen. Anschließend erfolgt die Belichtung mit der entsprechenden Lichtquelle, was durch geschultes Fachpersonal möglich ist. Zu beachten bleibt dabei immer, dass das Licht senkrecht auf das zu behandelnde Areal auftrifft. Die Dosis des Lichtes ist geräteabhängig. Während der Belichtung müssen die Augen von Patient und Personal durch eine geeignete Schutzbrille vor der starken Lichtintensität geschützt werden.

Beispiele von behandelten Tumoren sind in Abb. 4.24 dargestellt.

Bei Basalzellkarzinomen und M. Bowen sollte die Behandlung nach einer Woche wiederholt werden.

Tabelle 4.19 Empfehlungen zur Indikationsstellung zur Durchführung einer photodynamischen Therapie (PDT; Braathen et al., 2007).

Indikationen	Empfehlungen	Evidenzgrade
aktinische Keratosen	PDT sehr wirksam in der Behandlung von aktinischen Keratosen bei ausgezeichnetem kosmetischen Endresultat; Empfehlung als Therapie der ersten Wahl.	AI
	PDT mit MAL weist besseres kosmetisches Endresultat auf als Kryotherapie	AI
Morbus Bowen	PDT wirksam in der Behandlung des Morbus Bowen bei gutem kosmetischen Endresultat; Wirksamkeit mindestens so gut wie die der Kryotherapie und der Behandlung mit 5-Fluorouracil, jedoch mit weniger Nebenwirkungen behaftet; Empfehlung als Therapie der ersten Wahl	AI
spinozelluläre Karzinome	zurzeit keine ausreichende Evidenz der topischen PDT in der Behandlung von spinozellulären Karzinomen	CIIiii
oberflächliches Basalzellkarzinom	PDT ist eine zuverlässige und wirksame Therapiemöglichkeit beim oberflächlichen Basalzellkarzinom mit ausgezeichnetem kosmetischen Endresultat	AI
	PDT bietet einen Vorteil bei der Behandlung von ausgedehnten und multiplen Läsionen	AI
	PDT mit MAL weist im 5-Jahres-Verlauf eine gute Wirksamkeit auf	AI
noduläres Basalzellkarzinom	PDT mit MAL ist eine zuverlässige und wirksame Therapiemöglichkeit bei nodulären Basalzellkarzinomen mit einer Dicke von < 2 mm bei ausgezeichnetem kosmetischen Endresultat	AI
	PDT mit MAL weist im 5-Jahres-Verlauf eine gute Wirksamkeit auf	AI
Krebsverhütung	PDT kann zur Verhütung von aktinischen Keratosen bei immunsupprimierten transplantierten Patienten eingesetzt werden	BI
	PDT kann zur Verhütung von spinozellulären Karzinomen bei immunsupprimierten transplantierten Patienten eingesetzt werden	CIII
	PDT kann zur Verhütung von Basalzellkarzinomen bei immunsupprimierten transplantierten Patienten eingesetzt werden	CIIiii

MAL: Methylaminolävlinsäure

Bedeutung der Evidenzgrade:

- AI: Es besteht gute Evidenz für die Verwendung dieser Therapiemöglichkeit. Die Evidenz wurde durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie gewonnen.
- BI: Es besteht mäßiggradige Evidenz für die Verwendung dieser Therapiemöglichkeit. Die Evidenz wurde durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie gewonnen.
- CIIiii: Es besteht keine Evidenz für die Verwendung dieser Therapiemöglichkeit. Die Evidenz basiert auf Beobachtungsstudien.
- CIII: Es besteht keine Evidenz für die Verwendung dieser Therapiemöglichkeit. Die Evidenz beruht auf Expertenmeinungen, basierend auf klinischen Erfahrungen, oder auf Berichten von Expertenkomitees.

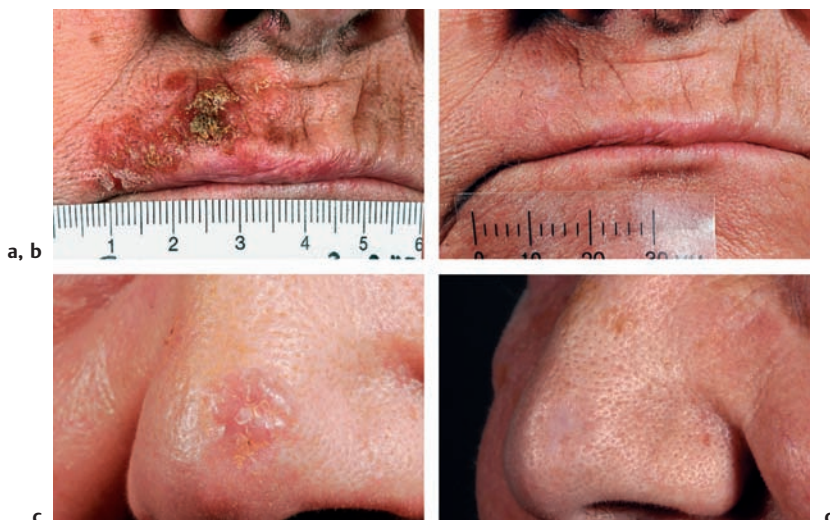


Abb. 4.24a–d Morbus Bowen und noduläres Basalzellkarzinom.

a, b Morbus Bowen vor (a) und nach (b) photodynamischer Therapie.

c, d Noduläres Basalzellkarzinom vor (c) und nach (d) photodynamischer Therapie.

## Management von Nebenwirkungen

Zu unterscheiden sind akute (nach Minuten bis Stunden auftretende), subakute (nach Tagen einsetzende) und längerfristige (sich Wochen bis Monate später manifestierende) Nebenwirkungen.

### Akute Nebenwirkungen

Schmerzen im Tumorbereich während der Belichtung sind üblich und werden individuell unterschiedlich erlebt. Sie sind Ausdruck des photodynamischen Prozesses und daher eher als Wirkung oder als „erwünschte Nebenwirkungen“ zu werten. Bei über 80% der Patienten wird der Schmerz als problemlos erlebt (Braathen 2005). Er ist von der histologischen Diagnose unabhängig, jedoch von der Lokalisation abhängig: Behandlungen an der Kopfhaut und im Gesicht sowie an den Handrücken sind schmerzhafter als an anderen Körperstellen. Größere Areale mit multiplen Läsionen, sogenannte Field-Cancerisation-Areale, sowie ulzerierende Hautläsionen verursachen ebenfalls stärkere Schmerzen unter der Behandlung. Typisch ist das zunehmende Auftreten von stechenden, teils brennenden Sensationen in den ersten Minuten der Belichtung, welche sich dann auf einem Niveau halten oder während der verbleibenden Behandlungszeit abklingen. Die meisten Patienten beurteilen die PDT als weniger schmerzhaft als die Kryotherapie oder die Behandlung mit 5-Fluorouracil (Braathen et al., 2007). Der analgetische Effekt von Paracetamol ist gleichermaßen effizient wie der des Opiumderivates Tramadol (Kapur et al. 2003). Kühlung durch die in die Lampen eingebauten Ventilatoren lindert den Schmerz ebenfalls. Dieser Effekt kann bei Bedarf durch zusätzliche Ventilatoren noch verstärkt werden. Eine Abkühlung des belichteten Areals durch Besprühen mit Wasser, z.B. Thermalwasser oder flüssigem Stickstoff, wird ebenfalls als schmerzlindernd empfunden.

### Subakute Nebenwirkungen

Während der Belichtung tritt eine ödematöse Rötung des behandelten Areals auf, welche über Tage persistieren kann, teilweise mit Nässen und Krustenbildung. Die Abheilung erfolgt normalerweise über 1–3 Wochen. Einfache desinfizierende Maßnahmen wie Umschläge mit Kupferzinklösung oder Silbersulfadiazin haben sich dabei als hilfreich erwiesen. Ansonsten ist ein Verband nicht erforderlich. Die tägliche Hautpflege kann wie gewohnt durchgeführt werden.

### Längerfristige Nebenwirkungen

Gelegentlich tritt im behandelten Areal eine vorübergehende Hyper- oder Hypopigmentierung auf. Die Norma-

lisierung erfolgt in der Regel innerhalb von 6 Monaten. Von einer Narbenbildung wurde in Einzelfällen berichtet, sie ist jedoch normalerweise nicht zu erwarten – im Gegenteil: Ausgezeichnete kosmetische Endresultate sind die Regel.

### Erfolgskontrolle

Eine erste Nachkontrolle zur Beurteilung des Therapieerfolgs empfiehlt sich nach 6–12 Wochen. Sind noch Residuen des Hauttumors zu erkennen, kann eine erneute PDT durchgeführt werden. Bei klinischem Zweifel empfiehlt sich entweder eine Fluoreszenzdiagnostik oder eine histologische Untersuchung. Eine Einschränkung hinsichtlich einer kumulativen Höchstdosis gibt es nicht, das heißt die PDT kann bei Bedarf beliebig oft wiederholt werden.

### Literatur

- Braathen LR. Photodynamische Therapie. Von der Therapieoption über einen Therapiestandard zur Standardtherapie? *State of the Art und zukünftige Entwicklung.* *Akt Dermatol.* 2005;31: 238–40.
- Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N et al.; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology.* *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125–43.
- Ericson MB, Sandberg C, Gudmundson F, Rosén A, Larkö O, Wennberg AM. Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. *J Photochem Photobiol B.* 2003;69:121–7.
- Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Rucicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of  $\delta$ -aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol.* 1998;47:121–8.
- Fritsch C. Biochemische Grundlagen, Photosensibilisatoren und Lichtquellen. *Akt Dermatol.* 2005;31:198–201.
- Kapur N, Kernland Lang K, Braathen LR. Photodynamic therapy-induced pain: a patient-centered survey. *Br J Dermatol.* 2003; 149(Suppl 64):47–8.
- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B.* 1990;6:143–8.
- Malik Z, Lugaci H. Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins. *Br J Cancer.* 1987;56: 589–95.
- Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008;159:1245–66.
- Szeimies RM, Karrer S, Abels C, Landthaler M, Elmets CA. Photodynamic therapy in dermatology. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, eds. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2001:209–47.
- Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:483–90.
- von Tappeiner H, Jodlbauer A. Ueber die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoan und Enzyme. *Dtsch Arch Klein Med.* 1904;80:427–87.