



MITTEILUNGEN

DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN

116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin Nanomedizin – Chance und Herausforderung

Nanotechnologie begegnet uns schon heute in vielen Lebensbereichen. Produkte des Alltags wie Socken oder Sonnencreme enthalten Nanotechnologie. Chancen und Risiken, die diese Technologie speziell in der Medizin bietet, diskutierten Experten beim Symposium „Nanomedizin: Hope oder Hype?“ der korporativen Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) im Rahmen des Internistenkongresses 2010 in Wiesbaden.

Nano ist vor allem eines: sehr klein. Die aus dem Griechischen stammende Vorsilbe „nano“ bedeutet wörtlich Zwerg und bezeichnet den Milliardstel (10^{-9}) Teil eines Ganzen. Nanowissenschaften befassen sich mit den biologischen Wirkprinzipien, physikalischen Gesetzmäßigkeiten und chemischen Eigenschaften von Teilchen und Strukturen, die zwischen einem und 100 nm groß sind.

Nanomaterialien begegnen uns z. B. im Zusammenhang mit Sonnenschutz, Autowäsche, Kosmetika und Lebensmitteln. Nanoteilchen werden bei Vulkanausbrüchen in großen Mengen freigesetzt und sind auch in Tabak- oder Grillrauch enthalten. Es wird deutlich: Nicht alles was „Nano“ heißt, ist auch Nanotechnologie.

Der Sprecher der korporativen Mitglieder der DGIM, **Dr. Franz-Josef Wingen** von der Bayer Vital GmbH, Leverkusen, führte in das Thema ein und lud Zuhörer und renommierte Experten dazu ein, die Fragen: „Was ist Nanotechnologie? Welche medizinischen Anwendungen in der Therapie und Diagnostik sind schon möglich? Was kann die Nanomedizin zukünftig

erreichen?“, zu beantworten und zu diskutieren.

Nanotechnologie – Große Erwartungen an kleine Teilchen

„Wenn Sie sich einen Nanopartikel anschauen und dessen Größe mit der eines Fußballs vergleichen, so ist das Größenverhältnis so wie das eines Fußballs zur Erdkugel.“ So vermittelte **Dr. Péter Krüger** von der Arbeitsgruppe Nanotechnologie der Fa. Bayer MaterialScience, Leverkusen, in seinem Einführungsvortrag den Zuhörern ein Bild von der Dimension, in der sich Nanotechnologie abspielt. Ein Nanopartikel ist 100 bis 10 000 Mal dünner als ein menschliches Haar.

Die Größe der Nanopartikel bestimmt ihre besonderen physikalischen Eigenschaften. Eine wesentliche Eigenschaft der Partikel ist, dass sie eine sehr große Oberfläche relativ zu ihrem Volumen haben. Materialien, die eine Vielzahl von Teilchen enthalten, die unter 50 nm groß sind, sind nahezu transparent, da sie unterhalb der Wellenlänge des sichtbaren Lichts liegen und diese kaum noch streuen können. Neue Entwicklungen der Nanotechnologie beruhen auf der Entwicklung der Rastersondenmikroskopie (Tunnel- und Kraftmikroskope) Mitte der 1980er Jahre. Damit war es möglich, Strukturen bis hin zur Größe eines Atoms relativ einfach sichtbar zu machen.

„Was macht Nanotechnologie an manchen Stellen so besonders und was ist sozusagen zufälliges Nano?“ Der entscheidende Unterschied, so Dr. Krüger, ist der, ob die Nanomaterialien eingesetzt wurden, ohne zu wissen, worauf der Effekt der Materialien beruht, oder ob neue Produkte mit Hilfe der Ergebnisse der Forschung im Nanobereich gezielt entwickelt wurden. An-

wendungen, die auf nanoskaligen Systemen beruhen, lassen sich in zwei große Bereiche aufteilen. „Nano etabliert und Nano neu“ wie Dr. Krüger zusammenfasste. Einerseits gibt es Systeme, die teilweise schon seit Jahrzehnten etabliert sind, wie Ruß- oder Silica-Nanopartikel. Dem stehen Neuentwicklungen, wie Datenspeicher mit immer größerer Speicherkapazität, hochwirksame Filter zur Abwasseraufbereitung oder ultraleichte Werkstoffe in der Automobilindustrie gegenüber.

Für Dr. Krüger steht fest: Die Nanotechnologie ist ein interdisziplinäres Querschnittsgebiet, bei dem Synthese, Modifikation, Steuerung und Charakterisierung der Prozesse bzw. Materialien und Werkzeuge zu größenabhängigen Eigenschaften der resultierenden Strukturen und Systeme führen. Diese Definition beinhaltet auch einen Sicherheitsaspekt. „All diejenigen, die sich mit der Nanotechnologie beschäftigen, müssen sich intensiv um die sichere Anwendung kümmern.“ Dr. Krüger betonte weiterhin, dass es wie in anderen Forschungsgebieten auch bei der Nanotechnologie standardisierte Qualitäts- und Sicherheitskontrollen gibt, und dass die Sicherheitsforschung ein essentieller Bestandteil der Innovationsstrategie in der Nanotechnologie ist.

Nanomedizin im Klinik-Alltag

Krankheiten können dank des wissenschaftlichen Fortschritts immer genauer auf molekularer Ebene definiert und diagnostiziert werden. Das Forschungsgebiet Nanomedizin setzt die Erkenntnisse der molekularen Abläufe in neue Therapien und Diagnosemethoden um. **Prof. Stefan W. Schneider**, Leiter der Sektion Experimentelle Dermatologie der Universitätsklinik Mannheim, zeigte, wie unterschiedlich die

neue Technologie eingesetzt werden kann.

Nanotechnologien lassen sich in fast allen medizinischen Anwendungsbereichen einsetzen: Partikel, Röhrchen oder Plättchen, Container, Komposite oder Aggregate, Oberflächen, Poren oder Kanäle. So vielfältig wie ihre Formen sind die Einsatzmöglichkeiten der Nanostrukturen in der Medizin (Tab. 1). Nano-Goldpartikel in Schwangerschaftstests oder Silberpartikel als antimikrobieller Bestandteil in Cremes und Wundauflagen sind Beispiele dafür, dass die Nanotechnologie schon lange in der Medizin eingesetzt wird.

Nanocontainer eingeschlossen. Die Hüllen der Container tragen Rezeptoren für bestimmte Zelltypen, Viren oder Krankheitserreger.

Prof. Jürgen Borlak, vom Fraunhoferinstitut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover, arbeitet daran, solche intelligenten Wirkstoffträger als neues Werkzeug der Krebstherapie weiterzuentwickeln. Für seine Forschungsarbeit verwendet er transgene Mäuse, die für den Menschen typische Tumoren entwickeln. An die Hülle der applizierbaren, biologisch abbaubaren polymeren Wirkstoffträger werden ein oder mehrere Antikörper

sprechend. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe konnte das Tumorwachstum bei den Mäusen, die das mittels Nanocontainer transportierte Chemotherapeutikum erhielten, deutlich verlangsamt werden. Wirksamkeits- und Mortalitätsstudien werden derzeit durchgeführt. Für Lungenkrebs geht das Verfahren voraussichtlich nächstes Jahr in die klinische Phase. „Eine zielgerichtete Behandlung von Tumorerkrankungen bei verbesserter Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen“, für Prof. Borlak liegt darin das Potenzial der Immunonanopartikel.

Tab. 1 Einsatzmöglichkeiten der Nanotechnologie in der modernen Medizin.

Nanotechnologie	Struktur	Beispiele für Funktion/Einsatzmöglichkeit
Nano-Objekte	Partikel, Plättchen, Röhrchen	Kohlenstoff-Nanoröhrchen, Katheter, Stents, Wirkstofftransport
Nano-Container	Molekulare Nano-Partikel	Gezielte Wirkstofffreigabe (Targeted Delivery System), Wirkstofftransport (Drug Delivery System), In-vivo-Diagnostik (Kontrastmittel)
Nano-Materialien	Aggregate, Komposite	Dentalmaterialien, Gewebe- und Knochenersatzmaterialien
Nano-Strukturen	Oberflächen, Kanäle, Poren	UV-Schutz, kratzfeste und keimtötende Oberflächen, Wasser- und Dialysefilter, Implantate, In-vitro-Diagnostik

Nanomaterialien als Wirkstoff-Transportsysteme

Nanoskalige Transportsysteme können Wirkstoffe auf eine vorab definierte Art und Weise im Körper transportieren („Drug Delivery System“). Der Wirkstoff wird durch Nanomaterialien umschlossen und dadurch geschützt oder durch biologische Mimikry „getarnt“. Forscher arbeiten z. B. daran, Insulin mittels Nanotechnologie so zu „verpacken“, dass es oral verabreicht werden kann, ohne vorher verdaut zu werden, oder Therapeutika gegen Morbus Alzheimer durch die Blut-Hirn-Schranke zu schleusen.

Der nächste Entwicklungsschritt der Nanotransportsysteme ist es, mit Hilfe der Nanocontainer Wirkstoffe nicht nur zu transportieren, sondern zielgerichtet einsetzen zu können („Targeted Drug Delivery“). Bei diesen sogenannten Medikamenten mit „Navigationssystem“ ist der Wirkstoff in

gekoppelt. Der so entstandene Immunonanopartikel erkennt nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip spezifische Proteine der Tumorstammzellen. Wie das trojanische Pferd bringen die Partikel das Chemotherapeutikum direkt zum Tumor, ohne gesunde Körperzellen zu schädigen. Im Zielgewebe kann so eine sehr hohe Wirkstoffkonzentration erreicht werden.

Ein neues Verfahren der molekularen Bildgebung, die Positronen-Emissionstomographie (PET), ermöglicht, die molekulare Bindung zwischen dem Wirkstoff und dem Zielprotein darzustellen. Damit kann das Therapieansprechen sehr detailliert ausgewertet werden. Außerdem ist eine Langzeitbeobachtung des Krankheitsverlaufs möglich, da die Tiere nicht getötet werden müssen. Auch Hinweise auf toxische Eigenschaften können so am lebenden Tier gewonnen werden. Die Ergebnisse der bisherigen Studien am humanisierten Tiermodell sind vielver-

Neue Möglichkeiten der Diagnostik

In der Diagnostik kommen nanoskalige Produkte in zwei Bereichen besonders zum Tragen: in der In-vitro-Diagnostik zur Probenanalyse mit Mikrolaborsystemen und in der In-vivo-Diagnostik im Bereich bildgebender Verfahren.

Ein Beispiel dafür ist die Rasterkraftmikroskopie (RKM, „atomic/scanning force microscope“). Wie sie speziell in der Dermatologie angewendet wird, erläuterte Prof. Schneider.

Die RKM ermöglicht die dreidimensionale topografische Darstellung lebender Zellen und Strukturen unter nahezu physiologischen Bedingungen mit Nanometer-Auflösung (10^{-9} m). Mit einer feinen Feder an der Spitze einer mikromechanischen Blattfeder wird die Oberfläche der Probe abgerastert und auf Basis der Verbiegung der Blattfeder ein Oberflächenprofil erstellt. Diese wird als Bildinformation gespeichert. Die morphologischen Daten über Zellvolumen, Elastizität und Migrationsgeschwindigkeit ermöglichen neue Ansätze in der Therapieentwicklung und der Diagnostik.

Ein mögliches Einsatzgebiet in der Dermatologie ist das atopische Ekzem – die Neurodermitis. Die therapeutischen Möglichkeiten bei Neurodermitis sind begrenzt, mit Hilfe der RKM, so hoffen die Forscher, könnte sich das ändern. „Wir wollen nicht-invasiv, an jungen Patienten, relativ schnell und schmerzfrei untersuchen, ob eine neue Therapie wirksam ist“, so Prof. Schneider. Den genauen Grund für Neurodermitis kennt man nicht, sicher ist jedoch, dass auch Veränderungen des Stratum corneum, der oberste Hautschicht, an der Krankheitsentstehung



beteiligt sind. Prof. Schneider und seine Forschungsgruppe untersuchen mit Hilfe der RKM das Stratum corneum der Neurodermitis-Patienten. Für die überwiegend sehr jungen Patienten ist die Messtechnik völlig schmerzfrei. Ein Klebestreifen wird auf die Haut aufgebracht, beim Abziehen des Streifens bleibt die oberste Hautschicht haften und kann unter dem RKM untersucht werden. Gesunde Hautareale unterscheiden sich von den Arealen eines Neurodermitis-Patienten hinsichtlich ihrer Topografie deutlich. Dieser Unterschied kann quantifiziert werden. Damit ist es möglich, das Ansprechen einer neuen Therapie zu bewerten.

Als Fazit steht für Prof. Schneider fest: „Nicht immer braucht man die Nanotechnologie, um eine Frage zu beantworten, aber sie bietet viele neue Einsichten in alte und neue Probleme“.

Das Labor in der Streichholzschachtel

Laboranalysen erfordern oft teure Ausrüstung, spezialisierte Laboratorien und qualifiziertes Personal. Daraus entstand der Wunsch, mit Mikrolaborsystemen, Proben automatisiert, schnell, ohne ein hoch spezialisiertes Labor vor Ort oder aufwendige Vorbereitungen analysieren zu können. Dr. Gert Blankenstein, Leiter der Produktentwicklungsabteilung Industrial Customer Business der Boehringer Ingelheim micro-Parts GmbH, Dortmund, zeigte in seinem Vortrag die großen Fortschritte in der Entwicklung von Mikrolaborsystemen. Das Dosieren, das Mischen mit Reagenzien und das Waschen der Probe laufen auf der Größe einer Scheckkarte ab („lab-on-a-chip“). Mikromechanische Bauteile, superparamagnetische Partikel und nanoskalige Pumpsysteme leiten die Probe durch die verschiedenen Zonen des Chips zu Biodetektoren. Dies ermöglicht die Analyse von Körperflüssigkeiten, Chemikalien oder gelösten Proben. Mit diesen nanoskaligen Systemen ist es möglich, sogar mehrstufige immunochemische Reaktionen wie beispielsweise Tests auf Virusinfektionen oder Erbkrankheiten innerhalb kurzer Zeit durchzuführen. Vorteile ergeben sich außerdem daraus, dass das Probenvolumen klein ist (1–2 µl) und durch den geringen Reagenzienverbrauch die Kosten niedrig sind.

Eine Hürde, die es in diesem Bereich der Nanotechnologie noch zu nehmen gilt, sind die momentan noch hohen Kommerzialisierungskosten. Die komplexe Technik und die hohe Präzision, die bei der Herstellung der Proben-träger nötig ist, verursachen hohe Produktionskosten. Eine weitere Schwierigkeit stellt die Größe derer dar, die diese Systeme bedienen sollen. „Am Schnittpunkt zwischen der Nano- und Makrodimension stehen Fragen wie: Wie kommt die Probe in das Nanosystem?“ erläuterte Dr. Blankenstein.

Mit Nano-Eisenpartikeln gegen den Krebs

Mit Hilfe der Nanotechnologie erhalten Hyperthermieverfahren einen neuen Stellenwert in der Krebstherapie. Das Hyperthermieverfahren beruht darauf, dass ab einer Temperatur von über 42°C ein zytotoxischer Effekt einsetzt. Ansatzpunkt der Krebsforschung ist die bekannte Empfindlichkeit von Tumorzellen bezüglich erhöhter Temperaturen. Aktuell arbeiten Forschungsgruppen mit Eisenoxid, Kupfer, Magnetit oder Goldpartikeln, die mit einer Nanoschutzhülle versehen werden.

Bei der von Dr. Andreas Jordan, Gründer und Vorstand Forschung und Entwicklung der MagForce Nanotechnologies AG, Berlin, vorgestellten Methode werden Eisenoxid-Nanopartikel verwendet. Die nanoskaligen Metalloxide werden minimalinvasiv direkt in das Tumorgewebe eingebracht. Sie sind von einer Aminosilanhülle umgeben. „Die Partikelhülle ist so entwickelt worden, dass die Partikel nach der Applikation im Tumorgewebe als Depot im Tumor verbleiben und nicht ausgewaschen werden“, erläuterte Dr. Jordan. Dadurch müssen sie nur einmalig injiziert werden. Durch elektromagnetische Wechselfelder werden die metallischen Partikel anschließend in Schwingung gebracht. Die dadurch erzeugte Wärme zerstört die Tumorzellen entweder direkt oder macht sie empfindlicher für die begleitende Radio- oder Chemotherapie. Für den Patienten geschieht dies schmerzfrei, in einem speziell dafür entwickelten Großgerät. Die Forschergruppe um Dr. Jordan konzentriert sich derzeit auf die Behandlung des Glioblastoms sowie auf Prostata-, Ösophagus-, Pankreas und Zervixkarzinome. Eine

Studie mit Glioblastomrezidiv-Patienten zeigte, dass das mediane Überleben durch die Therapie mit den Nanopartikeln und einer begleitenden Radiotherapie von durchschnittlich 6,2 auf 13,4 Monate verlängert werden konnte. Grundsätzlich ist die Therapie bei allen lokal begrenzten Tumoren anwendbar. Die Zulassung für die Nano-Krebs®-Therapie beim Glioblastom-Rezidiv steht unmittelbar bevor, die Markteinführung soll noch dieses Jahr erfolgen. Zur Steigerung der Effektivität des Verfahrens arbeitet MagForce zur Zeit an der Kopplung chemotherapeutischer Substanzen an die Partikelhülle.

Visionen und Risiken

„Wenn Sie heute zur Tankstelle fahren, können Sie das Auto mit oder ohne „Nano“ waschen lassen“, brachte Prof. Wolfgang M. Heckl, Nanophysiker und Generaldirektor des Deutschen Museums München, eine der Schwierigkeiten im Umgang mit der Nanotechnologie auf den Punkt. Für ihn ist es daher besonders wichtig, der Technologie zunächst die Unschärfe zu nehmen. Des Weiteren, betonte er, solle Forschung im Bereich Nanotechnologie nicht in einem abgeschotteten Paralleluniversum statt finden, sondern im Dialog mit der Öffentlichkeit (z.B. durch die Ausstellung „Nano- und Biotechnologie“ im Deutschen Museum, München). Er ist der Meinung, dass Erfahrungen, die in der Vergangenheit mit neuen Technologien gesammelt wurden, bei der Entwicklung der Nanotechnologie eingesetzt werden sollten, um Fehler zu vermeiden. „Nanoehtik ist keine neue Ethik, sondern Ethik angewandt auf ein neues Gebiet“, fasste Prof. Heckl zusammen. Wie bei jeder neuen Technologie müsse nicht nur die Frage gestellt werden: Was ist möglich, was können wir? Sondern auch: Was wollen wir?

Gerade in der Medizin bietet die Technologie als die Schnittstelle zwischen lebenden und unbelebten Systemen eine Fülle von Möglichkeiten und Raum für Visionen. Für Prof. Heckl steht fest: „Der Hype von heute ist wichtig, um die Hoffnung von morgen zu beflügeln“.

Sarah Hailer, Stuttgart

Quelle: Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 (20): 1004-1006