

A. Jordan

Centrum für Biomedizinische Nanotechnologie (CBN) Berlin und Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Campus Virchow-Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin

Nanotechnologie – ein neues Konzept für Diagnostik und Therapie maligner Tumoren

Seit Richard P. Feynman (Nobelpreisträger für Physik 1965) seine berühmte Rede am 29.12.1959 am California Institute of Technology (CalTech, USA) hielt mit dem inzwischen berühmten Ausspruch „*There is plenty of room at the bottom*“ [1] hat die Geschichte der Nanotechnologie in den 90er Jahren eine neue Dynamik erhalten.

Die wörtliche Übersetzung des obigen Ausspruchs „Unten ist jede Menge Platz“ bezieht sich auf die Möglichkeiten der Informationsspeicherung und -verarbeitung sowie der Veränderung von Materie in allerkleinster Dimension, eben im Nanometermaßstab (10^{-9} m = 1 Millionstel Millimeter). Nach dem Vorbild der Zelle mit ihren nanometergroßen Produktionsstätten für Proteine (Ribosomen), für den zentralen Informationsspeicher der Zelle (DNA) und ebenso kleinen Nanomotoren mit Mikrotubuli-Antrieb zur Fortbewegung von z. B. Spermien sind zahllose Beispiele aus der Natur bekannt. Die Abgrenzung der Nanotechnologie zur Molekularbiologie ist fließend. Gemeinhin wird behauptet, dass der Kontrolle einzelner Moleküle und Atome die Zukunft gehört und deshalb die Nanotechnologie eines Tages die Bedeutung der heutigen Molekularbiologie erlangen wird. Die wesentlichen Potenziale sollen sich dabei aus dem gezielten, selbsttätigen Zusammenbau molekularer Strukturen (*self-assembly*) nach dem Vorbild der Ribosomen ergeben. Die synthetisch hergestellten „Nanofabriken“ werden mit dem Begriff „Assembler“ bezeichnet. Auf diese Weise sollen neben den bekannten Biomolekülen auch komplexe Gebilde der unbelebten Materie entstehen oder wieder zerlegt werden. Die Einheit der Materie wird bei assemblergesteuerten Prozessen in atomare Untereinheiten zerlegt und anschließend neu geordnet. Sollte dies wirklich eines Tages gelingen, wäre dies das Ende der Abfallwirtschaft und

eine totale Veränderung der industriellen Produktion, weil sich nahezu jeder Gegenstand mit Hilfe einer unvorstellbaren Zahl solcher Assembler selbsttätig oder von außen gesteuert aus den universellen Bausteinen der Materie aufbauen und auch wieder zerlegen ließe.

Im Anschluss an seinen Vortrag setzte Feynman zwei Preise aus, und zwar für einen von außen steuerbaren Minimotor in Größe eines halben Millimeters und einer Buchseite, die 25.000fach zu verkleinern sei und folglich dann nur noch mit einem Elektronenmikroskop zu lesen wäre. Längst ist die Nanotechnologie nicht mehr Fiktion, sondern z. T. schon Realität. Nicht nur dass die beiden von Feynman zu je 1000 Dollar dotierten Preise bereits im Jahre 1965 (Nanomotor) bzw. 1985 (Nanobuchseite) eingelöst wurden – es sind heute neue Verfahren bekannt, mit denen sich Moleküle, ja sogar einzelne Atome manipulieren bzw. nach Wunsch konstruieren lassen. Nach heutigem Stand der Technik erscheint es durchaus realistisch, einmal die 24 Bände der *Encyclopaedia Britannica* auf die Größe eines Stecknadelkopfs von rund 1,5 mm (25.000fach) zu verkleinern. Bei angenommen weltweit rund 24 Mio. Büchern von Interesse (Bestand der Nationalbibliotheken) würde dieses gesamte

Dr.rer.nat. Andreas Jordan

Centrum für Biomedizinische Nanotechnologie (CBN) Berlin und Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Campus Virchow-Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin, E-Mail: andreas.jordan@charite.de

Menschheitswissen auf rund 35 konventionelle DIN A 4-Seiten passen. Mikrofilm und bisherige elektronische Datenträger erscheinen in diesem Kontext wie Filmplakate. Das Grundprinzip und die Methoden zur dramatischen Verkleinerung sowie Teillösungen für erste Anwendungen werden bereits weltweit mit Hochdruck erforscht.

Mit der Entdeckung der Zugriffsmöglichkeiten auf die einzelnen Bausteine der Materie und dem damit zunehmenden Verständnis der Selbstorganisation dieser Bausteine hat weltweit die industrielle Eroberung nanoskaliger Dimensionen eingesetzt. Dieser Bereich wird sowohl durch Einsatz neuer physikalischer Messtechnik und neuen Herstellungsverfahren auf dem Wege einer weiteren Verkleinerung derzeitiger Mikrosysteme erreicht als auch durch die Nutzung von Bauplänen der belebten und unbelebten Natur zum selbstorganisierenden Aufbau von Materie. Erst wenn es gelingt, diese atomare und molekulare Dimension sicher zu beherrschen, entstehen die Voraussetzungen für die langfristig belastbare Optimierung von Produkteigenschaften im Bereich Energietechnik (z. B. Brennstoffzellen, Batterien, Solarzellen, Gasspeicher), Umwelttechnik (z. B. in den Bereichen Materialkreisläufe, Entsorgung, Reinigung) sowie der Informationstechnik (hochdichte Speicher, Prozessor-Entwicklung), aber auch der Gesundheit.

In der Nanotechnologie geht es vorwiegend um die Nutzung neuer Werkstoffeigenschaften, die einerseits auf der geometrischen Größe und andererseits auf den oft verblüffenden und neuartigen materialspezifischen Besonderheiten von Nanostrukturen basieren. Daher werden die Eigenschaften von Nanosystemen von den technologischen Möglichkeiten her diskutiert und gehen z. B. nicht von speziellen Zielen in der Informationstechnik und den Biowissenschaften aus. Bei der Eroberung dieser Nanometer-Dimension hat das inzwischen erreichte Innovationstempo dazu geführt, dass langfristige physikalische, chemische und biomedizinische Forschung mit immer schnellerer Dynamik im globalen Wettbewerb gesteigert wird, während schon erste Produktgruppen die Weltmärkte betreten, deren Verkaufserfolge ihre Ursachen in der Realisation nanoskaliger Architektur mit neuen makroskopischen Funktionen haben.

Wesentliche Anwendungsfelder mit z. T. schon konkreten Produkten finden sich z. B. in den Bereichen: Nanoelektronik, Nanomechanik, Gassensorik, Flüssigkeitssensorik, chemische Katalyse, Oberflächenbeschichtungen, Nanopartikelsysteme, Funktionskeramiken und Bulk-Materialien, Nanokomposite sowie in der Entwicklung von neuen Energiespeichermedien.

Nanotechnologie in der Medizin: nur eine Vision?

Noch steckt die Nanotechnologie in der interdisziplinären Grundlagenforschung. Allem voran steht die zunächst naiv erscheinende Vorstellung, man könne ei-

nes Tages mit nanochirurgischen Werkzeugen („Nanorobotern“) präziser, spezifischer und ohne operativen Eingriff „von innen“ zum Ort des Geschehens gelangen, um dort gezielt in das Krankheitsgeschehen eingreifen zu können. Auf der Internetseite des U.S.-amerikanischen *Foresight-Institute* (Palo Alto, PO Box 61058, CA 94306 USA) finden sich hierzu eine Reihe von Impressionen, von denen jede allerdings nach wie vor weit von einer Realisierung entfernt ist. Abbildung 1 vermittelt einen Eindruck von einem solchen Nanoroboter, der sich am Endothel eines Gefäßes wie ein Ligand verankert hat und innerhalb des Gefäßes „seine Arbeit verrichtet“. Natürlich sind noch in keinem For-

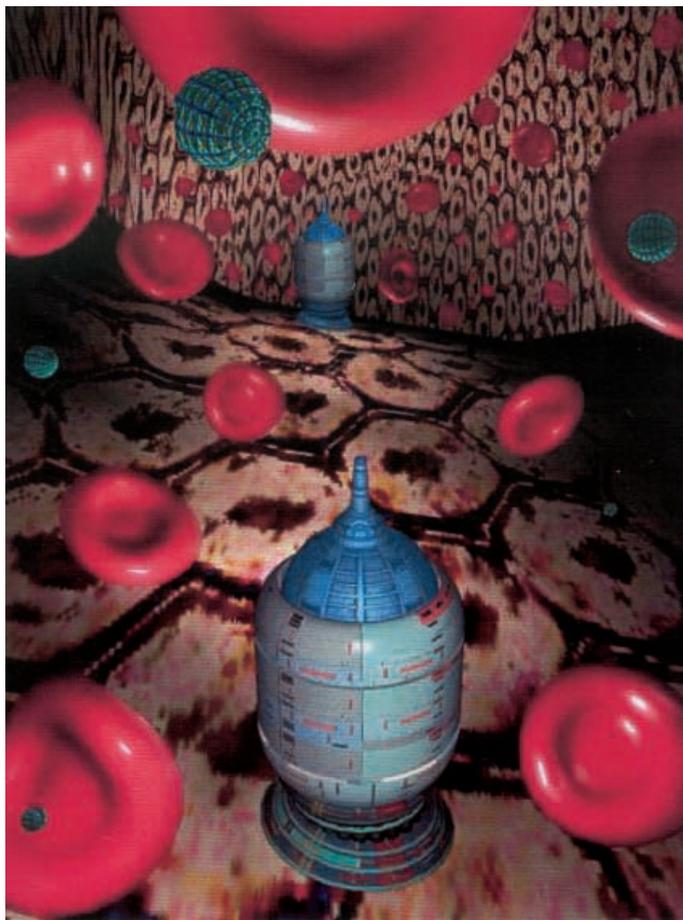


Abb. 1 ▲ Illustration von „Nanorobotern“, die sich in Gefäßen fortbewegen sollen, um dort gezielt Manipulationen an Zellen und Geweben durchzuführen oder auch um Krebszellen mit lokalisierten Laserstrahlen zu zerstören. Hierzu sollen diese *sticker bots* wie Liganden an bestimmte Rezeptoren binden, sich aber im Gegensatz zu passiven Partikeln bzw. Carriern aktiv, d. h. mit einem ATP-getriebenen Motor durch die Gefäße bewegen können (Graphik-Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von T. Fonseca, homepage: <http://www.geocities.com/timfonseca/StickerLaserPage.html>). Dass solche Motoren tatsächlich schon herstellbar sind, haben Soong et al. aus der Montemagno-Arbeitsgruppe (Cornell University, U.S.A) kürzlich bewiesen [2]

schungslabor solche Nanoroboter realisiert worden. Gehören deshalb nanotechnologische Entwicklungen für medizinische Anwendungen generell in den Bereich des Science Fiction? Die klare Antwort lautet: Nein. So gibt es bereits Teillösungen für solche *nanodevices*, zum anderen befinden sich bekannte Präparate bereits seit Jahren in der medizinischen Anwendung, die nach heutigem Verständnis bereits zur Nanotechnologie gehören. Letztere sind die sog. Nanopartikel oder Nano-Carrier, auf die weiter unten noch näher eingegangen wird. Im Hinblick auf den bekannten langen Vorlauf von der Idee bis zum klinisch einsetzbaren Medizinprodukt oder Pharmazeutikum gehen diese Entwicklungen auf eine Zeit zurück, in der noch niemand den Begriff Nanotechnologie überhaupt kannte.

Die Herstellung von Nanorobotern ist zwar noch in weiter Ferne. Dennoch wurden für diesen ehrgeizigen Ansatz immerhin schon Teillösungen erarbeitet, wie z. B. der nanomolekulare Antrieb, der von der Montemagno-Arbeitsgruppe an der Cornell University (Nanobiotechnology Center, Ithaca, New York 14853, USA) entwickelt wurde [2]. Hierbei handelt es sich um einen In-vitro-Hybrid-Aufbau aus organisch molekularen Komponenten und anorganischen Bauteilen in nanoskaliger Dimension. Der mit histidinreichen Peptiden beschichtete Propeller aus Nickel erreicht ein Drehmoment von etwa 20 pN/nm bei einer Propellerlänge von 750 nm und einer mittleren Umdrehungsgeschwindigkeit von 8 s^{-1} . Angetrieben wird der Motor mittels ATP, das dem Umgebungsmedium kontinuierlich zugegeben wird. Unter Berücksichtigung des ATP-Verbrauchs und der erzielten Verdrängungskraft ergibt sich eine Effektivität des Nanomotors von 50–80%! Solche hocheffizienten Nanopropeller wären prinzipiell geeignet, um die oben genannten Nanoroboter durch Gefäße zu bewegen, z. B. zur Detektion und Zerstörung einzelner Krebszellen, oder um die von Kapseln, Partikeln oder anderen Apparaten auf ein äußeres Signal hin abgegebenen Antikrebs-Wirkstoffe in der Umgebung zu verteilen.

Aus Sicht eines Ingenieurs, Physikers oder Chemikers klingen solche Resultate ermutigend, auch vor dem Hintergrund von denkbaren Anwendungen in der Medizin. Auf der anderen Seite

Tabelle 1

Informationen im Internet zum Thema Nanotechnologie

Kompetenzzentren Nanotechnologie

CC Ultradünne funktionale Schichten	www.nanotechnology.de
CC NanOp-Anwendung von Nanostrukturen in der Optoelektronik	www.nanop.de
CC Erzeugung und Einsatz lateraler Nanostrukturen	www.nanoclub.de
CC Funktionalität durch Chemie	www.cc.nanochem.de/
CC Ultrapräzise Oberflächenbearbeitung	www.upob.de
CC Nanoanalytik	www.nanoscience.de
Nanotechnologie, allgemein	
BMB+F	www.nanonet.de
Verein Deutscher Ingenieure (VDI)	www.zukunftigetechnologien.de
Bild-Galerie der NASA, U.S.A.	www.nas.nasa.gov/Groups/Nanotechnology/gallery/
Information Xerox Corp., U.S.A.	www.zyvex.com/nano/
Forsight Institute, U.S.A.	www.foresight.org/Nanosystems/index.html
Montemagno Group, Cornell Univ., USA	www.foresight.org/Nanomedicine/Gallery/Captions/index.html
Nanobiotechnology Center, Ithaca, NY	falcon.aben.cornell.edu/News2.htm
Informationen zur Magnetic Fluid Hyperthermia (mit Video)	www.cc-nanochem.de/anfangneu.htm

werden bei solchen Überlegungen biologische Grundgegebenheiten oftmals kaum berücksichtigt (z. B. Aktivierung des Immunsystems, Blutfluss, Blutdruck) und dadurch auch die Zeit bis zum Einsatz in der Medizin gemeinhin gewaltig unterschätzt. Ein noch fundamentaleres Problem besteht in der nicht vorhandenen „Intelligenz“ solcher *nanodevices*. Selbst im Idealfall eines von außen steuerbaren und mit Wirkstoffen beladenen Nanovehikels fehlt die wohl wichtigste Eigenschaft: die selbsttätige Erkennung von Krankheitsherden bzw. die Erkennung von malignen Zellen und die dann zu treffende Auswahl und Durchführung entsprechender Inaktivierungsmaßnahmen.

An dieser Stelle wird deutlich, wie weit die Nanotechnologie, so wie sie das *Foresight Institute* darstellt, tatsächlich noch von einer Anwendung in der Medizin entfernt ist. Entsprechend diskutieren medizinische Fachzeitschriften wie „The Lancet“ [3] das Thema eher als interessante Zukunftsperspektive als in Form eines regulären Artikels. Das heißt natürlich nicht, dass in diesbezügliche Grundlagenforschung nicht heute schon intensiviert werden sollte – vor dem Hintergrund der phantastischen Mög-

lichkeiten, die bereits häufig skizziert worden sind. Die jüngst verkündete Zusammenarbeit zwischen der NASA und dem renommierten US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) zum Zwecke der Entwicklung von nanotechnologischen Produkten für Reisen durch den Weltraum ist ein Beispiel dafür.

Aber auch in Europa haben sich diverse Netzwerke und Einrichtungen gebildet, um diese Entwicklung voranzubringen. In Deutschland sind dies v. a. die 1998 gegründeten 6 BMB+F-geförderten Nanotechnologie-Kompetenzzentren (Tabelle 1), in denen sich z. T. bereits Arbeitsgruppen zu medizinischen Anwendungen gebildet haben. Das neue Berliner „Centrum für Biomedizinische Nanotechnologie (CBN)“ ergänzt dieses Netzwerk um eine weitere Einrichtung und ist eine Ausgründung aus dem Universitätsklinikum Charité, Klinik für Strahlenheilkunde. In der Kombination aus klinischer Arbeitsgruppe und Unternehmen ging die Entwicklung dieses Zentrums im Gegensatz zu anderen Einrichtungen von der Medizin aus und wurde durch neue nanotechnologische Entwicklungen erst in den letzten Jahren wesentlich vorangebracht. Im Gegensatz zu den bisher behandelten Visionen wird

am CBN, wie auch an anderen Zentren in Deutschland an viel früher realisierbaren Medizinprodukten aus der Nanowelt gearbeitet.

Im Hinblick auf die Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin wurde bisher von den meisten Wissenschaftlern, die sich ausschließlich der Nanotechnologie verschrieben haben, eine bedeutende Fachrichtung kaum beachtet, die sich seit Jahrzehnten mit genau dem Problem beschäftigt, mit welchen Methoden Wirkstoffe „intelligent“, d. h. selbsttätig, selbsterkennend und spezifisch an den jeweiligen Wirkort gebracht werden können. In den jeweiligen Fachdisziplinen spricht man in diesem Zusammenhang von *drug targeting* und *controlled release*. Schon lange versucht man hier mit Partikeln bzw. Carriern (Trägermaterialien) Wirkstoffe und Nukleinsäuren z. B. für die Krebstherapie gezielt in den Tumor zu bringen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Betrachtungsperspektiven sind in der Vergangenheit die meisten nanobio-technologischen Entwicklungen mehr aus dieser Fachrichtung gekommen als aus der relativ jungen Nanotechnologie. Neuere Entwicklungen berücksichtigen zunehmend diesen Erfahrungsschatz.

Wesentliche Entwicklungen werden in folgenden Anwendungsfeldern in den nächsten 5–10 Jahren erwartet [4, 5]:

- ▶ nanoskalige Sensoren (Detektion physiologischer Parameter „von innen“ zur Diagnostik und zur Steuerung von Therapiemaßnahmen von außen),
- ▶ *nanodevices* (implantierbare oder intravenös/intraarteriell applizierbare Biochips zur von außen kontrollierbaren zeitlich gesteuerten Abgabe von Wirkstoffen, Nanomotoren zur Gefäßmanipulation „von innen“, zur Detektion und Zerstörung von Krebszellen und anderer pathologischer Veränderungen werden im Körper Nanovenile, Nanopumpen, Nanomanipulatoren und Nanosensoren eingebracht, die mittels einer externen Elektronik gesteuert werden),
- ▶ Nanopartikel/Nano-Carrier (Transport nicht viraler Vektoren über die gezielte Gestaltung nanopartikulärer Systeme, neue Träger zur von außen steuerbaren spezifischen Beladung, Transport und Deposition biologischer Wirkstoffe und Therapeutika sowie zur Erkennung von kleinsten

Tumorerläsionen mittels Carrier-gebundener Isotope oder Verwendung von superparamagnetischen Teilchen, die mittels Magnetresonanztomographie detektiert werden),

- ▶ *interfaces*/Beschichtungen zwischen biologischen und anderen Materialien (nanostrukturierte Werkstoffe zur Beschichtung von Prothesen, künstlichen Implantaten/*devices* zur Reduktion der Abstoßungsreaktion und in der rekonstruktiven Chirurgie, *tissue engineering*, Organersatz).

Da im Bereich der Nanopartikel bzw. Nano-Carrier bereits die meisten klinischen Erfahrungen und konkretesten Vorstellungen zum Einsatz in der Medizin bestehen, wird im Folgenden dieses Anwendungsgebiet exemplarisch näher beschrieben.

Nano-Carrier für Therapie und Diagnostik maligner Tumoren

Nano-Carrier-Systeme, die Wirksubstanzen, Strahlung oder Wärme, – auf Nanoebene für den spezifischen Defekt konstruiert, – selektiv an bestimmte Zielregionen des Körpers transportieren, sind bisher nicht entwickelt worden. Dennoch gelang es bereits mit chemisch modifizierten Oberflächen solcher Teilchen wenigstens eine gewisse Anreicherung in malignen Tumoren zu erreichen. Aus onkologischer Sicht sind hier natürlich keine generalisierten Lösungen zu erwarten. Vielmehr hängt die Gestaltung solcher Carrier ganz entscheidend von der pathohistologischen Klassifizierung des Tumors und der jeweiligen Fragestellung (z. B. Diagnostik: *blood pool agent* oder rezeptorspezifische Detektion) bzw. klinischen Zielsetzung ab.

Nanopartikel für die Tumordiagnostik

Eine der ersten Entwicklungen in der Tumordiagnostik, die heute bereits zu nanotechnologischen Produkten zählen, sind die eisenoxidhaltigen Nanoteilchen, besser bekannt als „*ultra-small superparamagnetic iron oxides*“ (USPIO). Ihre Entwicklung begann vor über 20 Jahren, als noch niemand etwas von den neuen Möglichkeiten ahnte, die die Nanotechnologie erst sehr viel später bereit stellte. Es handelt sich dabei vor-

wiegend um Dextran-stabilisierte Nanopartikel in einer wässrigen Suspension mit einer Kerngrößenverteilung zwischen 3 und 10 nm, die zur Detektion von Leberläsionen [6] eingesetzt werden (z. B. Resovist®, AMI-25®, Endorem®, Ferrucarbotran®). Prinzip der Methode ist die durch Magnetit verursachte Senkung der Signalintensität (Verkürzung der T₂-Relaxivität). Nach Applikation des Kontrastmittels führt die Funktion des retikuloendothelialen Systems (RES) zur Phagozytose der Teilchen und deren (eigentlich unspezifischen) Ablagerung im gesunden Leberparenchym, während Tumorerläsionen ohne RES-Funktion sich in der signalreduzierten Umgebung besser abheben, weil hier keine Aufnahme der Teilchen erfolgt.

Neuere klinische Untersuchungen zeigen, dass die SPIO-Kontrastmittel-gestützte Magnetresonanztomographie gerade im direkten Vergleich mit Voraufnahmen ohne Kontrastmittel gegenüber der Computertomographie (Spiral-CT) und der MRT ohne SPIO zu einer beträchtlichen Steigerung der Spezifität und Sensitivität führen, wie z. B. bei der Detektion und Beurteilung von Leberläsionen [7]. Inzwischen wurden vergleichbare oder mit anderen Hüllen versehene nanoskalige Eisenoxidteilchen auch für weitere diagnostische Zwecke evaluiert, wie z. B. für die MR-Angiographie [8, 9], MR-Lymphographie [10, 11], in Liposomen verpackt als „Sonden“ für die Verteilung von tumorspezifischen Wirkstoffen [12], zum Nachweis der Funktion der Blut-Hirn-Schranke [13], zur Detektion einzelner Tumorzellen und Makrophagen [14] sowie von artherosklerotischen Plaques [15], zum Kontrastmittelgestützten Staging von Rektumkarzinomen [16], zur Darstellung von Mikrogefäßen bei experimentellen Mammakarzinomen [17], zur Darstellung von Stenosen (präklinische Evaluation) [18], zur Verfolgung von Stoffen während der gastrointestinalen Passage [19] und schließlich auch zur Detektion von Genexpression in einem ausgewählten In-vivo-Modell-System [20].

Weitere MR-diagnostische Anwendungen mit SPIO gekoppelten Biomolekülen befinden sich in der Entwicklung. Darüber hinaus lassen sich solche nanoskaligen SPIO Partikel auch zur Verstärkung von biomagnetischen Signalen mit dem „*superconducting quantum interference device*“ (SQUID) in der neurolo-

gischen und kardiologischen Diagnostik nutzen.

Nanopartikel in der Tumorthapie

Gleichermaßen vielfältig wie die Anwendungen in der Tumordiagnostik stellen sich die Nano-Carrier in der Tumorthapie dar.

Von der Idee einer partikelgestützten Chemotherapie war bereits Paul Ehrlich zu Beginn des 20. Jahrhunderts begeistert [21]. Während in der Diagnostik vorwiegend die eisenoxidhaltigen Teilchen dominieren, wurden in den letzten Jahren eine Fülle von neuartigen Polymerpartikeln als Carrier hergestellt, die in der Lage sind, v. a. bestimmte Wirkstoffe durch den Körper an den Zielort zu bringen. Solche Strategien des *controlled release* haben ebenfalls eine lange Tradition und befinden sich z. T. schon im Stadium der klinischen Evaluation. Eine vergleichbar lange klinische Erfahrung wie bei den SPIO Kontrastmitteln gibt es auf dem Therapie-sektor allerdings nicht.

Die wohl ältesten Nanoteilchen für Therapie Zwecke sind die nanoskaligen Liposomen, in denen sich Wirkstoffe, v. a. Chemotherapeutika, aber auch Nukleinsäuren für die Gentherapie verkapseln lassen. Man erreicht damit je nach Zusammensetzung, Oberflächengestaltung und (hydrodynamischer) Größe der Teilchen eine Dispersivität von in Wasser ansonsten unlöslichen Wirkstoffen, sodass eine Applikation über Körperflüssigkeiten möglich wird und eine ebenfalls oberflächenabhängige Verlängerung der Bluthalbwertszeit sowie eine reduzierte systemische Toxizität erreicht wird, weil das Zeitfenster für eine Anreicherung in der gewünschten Zielregion durch die „Tarnung“ gegenüber dem Immunsystem erheblich verlängert wird [22].

Durch Veränderung der chemischen Zusammensetzung kann das Liposom in Abhängigkeit von einem äußeren Reiz, z. B. durch pH-, Temperatur-, Enzymeinwirkung oder elektromagnetische Felder „durchlässig“ werden und so seinen Inhalt an die Umgebung abgeben. Hierdurch ergibt sich eine gewisse Steuerbarkeit, die allerdings wesentlich von der regionalen Anreicherung der Liposomen in vivo abhängt. Probleme bei der klinischen Anwendung liegen auch in der Stabilität der Liposomen un-

ter In-vivo-Bedingungen. Zur Verlängerung der Zirkulationszeit im Blut wurden eine Reihe von Strategien entwickelt.

So führt die Verkleinerung der Liposomen ebenso wie bestimmte Oberflächenveränderungen zu einer verminderten Aufnahme durch das RES. Dabei kommt es zur Bindung bestimmter Plasmaproteine an die Oberfläche solcher Teilchen (Opsonierung), die zu einer Destabilisierung der Nanoliposomen und v. a. zu ihrer Erkennung und Elimination durch Makrophagen führt, die dann ihrerseits diese „Fremdkörper“ in Leber und Milz abtransportieren. Dieser Vorgang kann einige Minuten, aber auch Stunden nach der Injektion erfolgen. Länger zirkulierende Liposomen sind mit einer Kohlenhydratoberfläche versehen und haben nur noch eine Größe von etwa 100 nm oder kleiner. Auch in diesem Fall führt die Verkleinerung in den Nanometermaßstab unter der Voraussetzung einer ausreichend hohen Monodispersivität der Präparation auch unter physiologischen Bedingungen zu einer medizinisch nutzbaren Verände-

rung des Partikelverhaltens. Neben diesen biologisch veränderten Eigenschaften findet man in der Nanodimension auch dramatische Veränderungen chemischer und physikalischer Eigenschaften. Substituiert man solche Nanoliposomen zusätzlich mit Polyethylenglykol (PEG), so erreicht man eine weitere Verlängerung der Zirkulationszeit im Blut und eine verlängerte Extravasationszeit, die schließlich zur Aufnahme in die defekten Gefäße eines Tumors führt.

Solche als *stealth liposomes* bekannten Nanoliposomen werden deshalb an vielen onkologischen Zentren bereits klinisch evaluiert. Im Hinblick auf einen kombinierten thermochemotherapeutischen Ansatz sind die thermolabilen *stealth liposomes* von besonderem Interesse, da deren Inhalt (z. B. ein mit Hyperthermie synergistisch wirkendes Medikament) temperaturabhängig freigesetzt wird [23]. Theoretisch erhält man dann bei einer begrenzten regionalen Erwärmung auch einen regional begrenzten Verstärkungseffekt. Darüber hinaus beeinflusst Hyperthermie auch die Extravasation solcher Liposomen. So verän-



Abb. 2 ▲ Erstes klinisches Magnetwechselfeld-Therapiesystem für die Magnetflüssigkeits-Hyperthermie (MFH®-300F), das zurzeit am Universitätsklinikum Charité, Klinik für Strahlenheilkunde aufgebaut worden ist. Das Gerät erzeugt ein homogenes magnetisches Wechselfeld mit einer Frequenz von 100 kHz und einer Feldstärke bis 15 kA/m. Gezielt in einem Tumor deponierte oder in Tumorzellen angereicherte eisenoxidhaltige Nanopartikel, die speziell für diese Anwendung entwickelt wurden, können durch das magnetische Wechselfeld auf bis zu 47°C aufgeheizt werden, während unbeladenes Gewebe sich kaum erwärmt. Die Temperaturmessung erfolgt mittels fluorooptischer Messsonden. Die Gleichgewichtstemperatur in der Zielregion wird über die Magnetfeldstärke reguliert. (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der MFH Hyperthermiesysteme GmbH, Berlin)

dert sich die Porengröße von Tumorgefäßen unter Temperaturerhöhung von 7–100 nm (34°C) auf >300 nm (42°C), wodurch in ihrer Größe geschickt gewählte Nanoliposomen von z. B. 100 nm plötzlich in viel höherer Zahl in das Interstitium des Tumorgewebes eindringen können [24]. Diesen Effekt beobachtet man im Normalgewebe nicht.

Andere Nanopartikel werden aus einer Vielzahl unterschiedlicher synthetischer oder natürlicher Polymeren hergestellt, die über spezielle Beschichtungen mit Ladungsträgern oder funktionellen Gruppen substituiert werden. Jüngste Entwicklungen mit Polybutylcyanoacrylat-Nanoteilchen zeigen, wie solche raffiniert gestalteten Nanopartikel über Oberflächenmodifikationen (in diesem Fall mit Polysorbat 80) die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und zu einer erstaunlichen Anreicherung und Doxorubicin-Freisetzung in Glioblastomen der Ratte führen [25]. Als Mechanismus wird angenommen, dass Polysorbat 80 zu einer Adsorption von Apolipoprotein E aus dem Blutplasma führt, wodurch die Nanoteilchen sich dann wie Low-density-Lipoprotein (LDL)-Partikel verhalten und an entsprechende LDL-Rezeptoren endothelialer Zellen binden. Erneut spielt hier die Größe der Teilchen – eben die Nanodimension – eine entscheidende Rolle, um gezielt in das Zellgeschehen eingreifen zu können.

So wie die Carrier zu Transport und Deposition von chemischen Wirkstoffen hergestellt wurden, sind auch Nanopartikel für die Carrier-gestützte Strahlentherapie entwickelt worden. In der Regel bestehen solche Nanopartikel-Radiopharmaka wiederum aus Polymerteilchen mit möglichst einheitlicher Partikelgrößenverteilung, die für die einheitliche und definierte biologische Anreicherung ebenso entscheidend ist wie deren Oberflächengestaltung und Art der Kopplung mit Chelatbildern, in die ihrerseits die Isotope eingebaut werden. Eine zusätzliche Stabilisierung solcher Komplexe erreicht man durch bifunktionelle Liganden wie z. B. DTPA. Klinisch bedeutsame, über Komplexbildung gekoppelte Isotope sind z. B. ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{211}At , ^{111}In und ^{186}Re . Im Prinzip können für die Carrier-gestützte Radiotherapie die gleichen Strategien angewendet werden, wie beim *drug targeting*. Allerdings bedingt die geringere Stabi-

lilität solcher Konjugate eine eher über den Nanometerbereich hinausgehende Partikelgröße (*microspheres*), sodass bei den nuklearmedizinischen Anwendungen bisher kaum systematische Untersuchungen mit Nanopartikeln und deren mögliche Potentiale durchgeführt wurden.

Für die dritte Säule der Tumorthherapie, der Hyperthermie, wurde inzwischen ebenfalls eine Nanopartikel-gestützte Methode entwickelt. Der unter dem Namen „Magnetflüssigkeitshyperthermie“ publizierte Ansatz [26] benutzt ein von außen angelegtes magnetisches Wechselfeld, um regional deponierte oder angereicherte Nanopartikel aus Eisenoxid zu erwärmen. Dabei ist die gegenüber größeren Eisenoxidpartikeln erheblich höhere Leistungsabsorption pro Masse ebenso eine Folge der Nanoskaligkeit der Teilchen [27], wie das Verhalten *in vivo* hinsichtlich der wärme-gestützten Infiltration in das Interstitium von isogen transplantierten Mammakarzinomen [28]. Mit letzterem Ansatz wurden in Modelltherapien mit alleiniger Hyperthermie (eigentlich Thermoablation) (30 min, 47°C i.t.) 44% komplette Remissionen gefunden. Die Weiterentwicklung der Nanoteilchen mit neuen Hüllstrukturen ermöglicht eine differenzielle Endozytose, d. h. eine bis zu 8fach höhere und erheblich schnellere Teilchenaufnahme in maligne Zellen im Vergleich zu Normalzellen desselben Gewebetyps (z. B. Glioblastom versus Gliazellen) [29]. Auch an dieser Stelle haben die Methoden der Nanotechnologie zu einer entscheidenden Weiterentwicklung der Teilchen geführt, weil die einheitliche und kontrollierbare Veränderung solcher Nanopartikeloberflächen der Schlüssel zu diesem unterschiedlichen Aufnahmeverhalten ist und darüber hinaus auch die biotechnologische Weiterentwicklung geprägt hat. Erste Ergebnisse mit einem intrazerebral transplantierten Ratten-Glioblastom (RG-2) scheinen dieses Endozytoseverhalten auch *in vivo* zu bestätigen (DFG/SFB 273/TP A8, Arbeitsbericht 2001, bisher noch unveröffentlichte Daten).

Allerdings lässt sich bisher die für eine Hyperthermieanwendung erforderliche Nanoteilchenzahl noch nicht durch Anreicherung nach intravenöser Applikation erzielen. Auch bei der geplanten ersten klinischen Erprobung der neuen Methode beim Glioblastom und bei

Hirnmetastasen sollen die Nanoteilchen mittels interstitieller Applikation, d. h. stereotaktisch navigationsgestützt direkt in den Tumor gebracht werden. Das weltweit erste klinische Therapiesystem (Magnetwechselfeldapplikator MFH®-300F) ist bereits am Universitätsklinikum Charité, Klinik für Strahlenheilkunde, aufgebaut und befindet sich derzeit in der Phase der physikalischen Charakterisierung und technischen Erprobung (Abb. 2). In Analogie zu den Tierversuchsergebnissen sollen die Nanoteilchen dann bei einer Temperatur um 45°C in das Interstitium infiltrieren und anschließend die Oberflächenstruktur der Teilchen zu einer differenziellen Endozytose in die Glioblastomzellen führen. In 5–6 aufeinanderfolgenden Sitzungen wird die Zielregion dann wiederholt und in Kombination mit konventioneller Strahlentherapie hyperthermiert [30].

Fazit für die Praxis

Der auf den ersten Blick nur Visionen vermittelnde Gesamteindruck von der Nanotechnologie, etwa mit „Nanorobotern“ und anderen endovaskulären *devices* v. a. für Anwendungen in der Medizin, erscheint bei näherer Betrachtung erheblich konkreter, wenn man sich auf die bereits umgesetzten Teillösungen und Produktansätze z. B. mit Nanopartikeln bzw. Nano-Carriern konzentriert. Neben den bekannten und bereits in breiter klinischer Anwendung befindlichen eisenoxidhaltigen Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomographie wurden auch therapeutisch nutzbare Lösungen in Form von Nano-Carriern gebundenen Zytostatika, Nano-Carriern gebundenen Isotopen und Nanopartikeln für die Hyperthermie entwickelt. Die meisten dieser Ansätze befinden sich erst am Anfang der klinischen Evaluation, sodass das wirkliche Potenzial nanotechnologischer Produkte sich erst in kommenden Jahren abzeichnen wird. Der Wettbewerb um Forschungsressourcen und neue Produkte für die Medizin hat dagegen bereits begonnen. Die Zusammenführung der traditionellen Fachrichtungen *drug targeting* und *controlled release* mit den neuen Möglichkeiten der nanotechnologischen Werkstoffentwicklung könnte in Zukunft zu einem Fortschritt in der Medizin beitragen, sofern der interdisziplinäre Dialog zwischen Grundlagenforschung und medizinischer Anwendung eng genug organisiert wird. Die

kürzlich gegründeten Nanotechnologie-Kompetenzzentren leisten zumindest im nationalen Rahmen diesbezüglich wertvolle Arbeit.

Literatur

- Feynman RP (1959) There is plenty of room at the bottom. Rede vom 29.12.1959 auf dem „Annual Meeting of the American Physical Society“ am California Institute of Technology (CIT), Pasadena, CA 91125
- Soong RK, Bachand GD, Neves HP, Olkhovets AG, Craighead HG, Montemagno CD (2000) Powering an inorganic nanodevice with a biomolecular motor. *Science* 290: 1555
- Morris K (2001) Macrodoctor, come meet the nanodoctors. *The Lancet* 357:778
- Craighead H, Leong K (1999) Applications: Biotechnology, Medicine, and Healthcare. In: Roco, MC, Williams, RS, Alivisatos, P (1999) *Nanotechnology Research Directions: IWGN Workshop Report. Vision for nanotechnology Research and development in the next decade. Interagency Working Group on Nanoscience, Engineering and Technology (IWGN), The White House, Washington D.C., U.S.A.* Internet-Publikation: <http://itri.loyola.edu/nano/IWGN.Research.Directions/>, 107–120
- Drug Delivery Systems, Appendix A3 (2000) In: *National Nanotechnology Initiative. The initiative and Its Implementation Plan. National Science and Technology Council, Committee on Technology, Subcommittee on Nanoscale Science, Engineering and Technology. The White House, Washington D.C., U.S.A., 86–87.* Internet-Publikation: <http://www.whitehouse.gov/WH/EOP/OSTP/html/OSTPHome.html>
- Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Hahn PF, Saini S, Todd LE, Wittenberg J, Ferrucci JT (1988) Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 168:297–301
- Reimer P, Jähnke N, Fiebich M, Schima W, Deckers F, Marx C, Holzknacht N, Saini S (2000) Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging and spiral CT-ROC Analysis. *Radiology* 217: 152–158
- Taupitz M, Schnorr J, Abramjuk C, Wagner S, Pilgrimm H, Hunigen H, Hamm B (2000) New generation of monomer-stabilized very small superparamagnetic iron oxide particles (VSOP) as contrast medium for MR angiography: preclinical results in rats and rabbits. *J Magn Reson Imaging* 12: 905–911
- Knollmann FD, Bock JC, Rautenberg K, Beier J, Erbert W, Felix R (1998) Differences in predominant enhancement mechanisms of superparamagnetic iron oxide and ultrasmall superparamagnetic iron oxide for contrast-enhanced portal magnetic resonance angiography. Preliminary results of an animal study original investigation. *Invest Radiol* 33:637–643
- Elste V, Wagner S, Taupitz M, Pfeifferer D, Kresse M, Hamm B, Berg R, Wolff KJ, Semmler W (1996) Magnetic resonance lymphography in rats: effects of muscular activity and hyperthermia on the lymph node uptake of intravenously injected superparamagnetic iron oxide particles. *Acad Radiol* 3:660–668
- Bellin MF, Roy C, Kinkel K, Thomas D, Zaim S, Vanel D, Tuchmann C, Richard F, Jacuim D, Delcourt A, Challier E, Lebret T, Cluzel P (1998) Lymph node metastasis: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles—initial clinical experience. *Radiology* 207:799–808
- Päuser S, Reszka R, Wagner S, Wolf KJ, Buhr HJ, Berger G (1997) Liposome-encapsulated superparamagnetic iron oxide particles as markers in an MRI-guided search for tumor-specific drug carriers. *Anticancer Drug Des* 12:125–135
- Rousseau V, Denizot B, Pouliquen D, Jallet P, Le Jeune JJ (1997) Investigation of blood-brain barrier permeability to magnetite-dextran nanoparticles (MD3) after osmotic disruption in rats. *MAGMA* 5:213–222
- Moore A, Weissleder R, Bogdanov A (1997) Uptake of dextran-coated monocrystalline iron oxides in tumor cells and macrophages. *J Magn Reson Imaging* 7:1140–1145
- Schmitz SA, Coupland SE, Gust R, Winterhalter S, Wagner S, Kresse M, Semmler W, Wolf KJ (2000) Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI of arteriosclerotic plaques in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Invest Radiol* 35:460–471
- Maier AG, Kersting-Sommerhoff B, Reeders JW, Judmaier W, Schima W, Annweiler AA, Meusel M, Wallengren NO (2000) Staging of rectal cancer by double-contrast MR imaging using the rectally administered superparamagnetic iron oxide contrast agent ferristene and iv gadodiamide injection: results of a multicenter phase II trial. *J Magn Reson Imaging* 12:651–660
- Turetschek, K, Huber S, Floyd E, Helbich T, Roberts TP, Shames DM, Tarlo KS, Wendland MF, Brasch RC (2001) MR imaging characterization of microvessels in experimental breast tumors by using a particulate contrast agent with histopathologic correlation. *Radiology* 218:562–569
- Johansson LO, Bjornerud A, Ahlstrom HK, Ladd DL, Fujii DK (2001) A targeted contrast agent for magnetic resonance imaging of thrombus: implications of spatial resolution. *J Magn Reson Imaging* 13:615–618
- Weitschies W, Kötz R, Trahms L, Cordini D (1997) High resolution monitoring of the gastrointestinal transit of magnetically marked capsule. *J Pharm Sci* 86:1218–1222
- Weissleder R, Moore A, Mahmood U, Borhade R, Benevise H, Chioocca EA, Basilion JP (2000) In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression. *Nature Medicine* 6:351–354
- Ehrlich P (1906) *Collected studies in immunology.* Wiley, New York, pp 44–47
- Storm G, Crommelin DJ (1997) Colloidal systems for tumor targeting. *Hybridoma* 16:119–125
- Martin FJ (1999) Arshady R (1999) *Stealth Liposomes.* In: Arshady R (ed) *Microspheres, Microcapsules and Liposomes, Vol 2. Medical and Biotechnology Applications.* Citus Books, London, pp 435–461
- Kong G, Braun RD, Dewhirst MW (2000) Hyperthermia enables tumor-specific nanoparticle delivery: effect of particle size. *Cancer Res.* 60:4440–4445
- Kreuter J (2001) Nanoparticle systems for brain delivery of drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 47:65–81
- Jordan A, Scholz R, Wust P, Fähling H, Felix R (1999) Magnetic fluid hyperthermia: Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater* 210:413–419
- Jordan A, Wust P, Fähling H, John W, Hinz A, Felix R (1993) Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 9:51–68
- Jordan A, Scholz R, Wust P, Fähling H, Krause J, Wlodarczyk W, Sander B, Vogl Th, Felix R (1997) Effects of Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo. *Int J Hyperthermia* 13:587–605
- Jordan A, Scholz R, Wust P, Schirra H, Schiestel T, Schmidt H, Felix R (1999) Endocytosis of dextran an silan-coated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro. *J Magn Magn Mater* 194:185–196
- Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, Johannsen M, Wust P, Nadobny J, Schirra H, Schmidt H, Deger S, Loening S, Lanksch W, Felix R (2001) Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *J Magn Magn Mater* 225:118–126