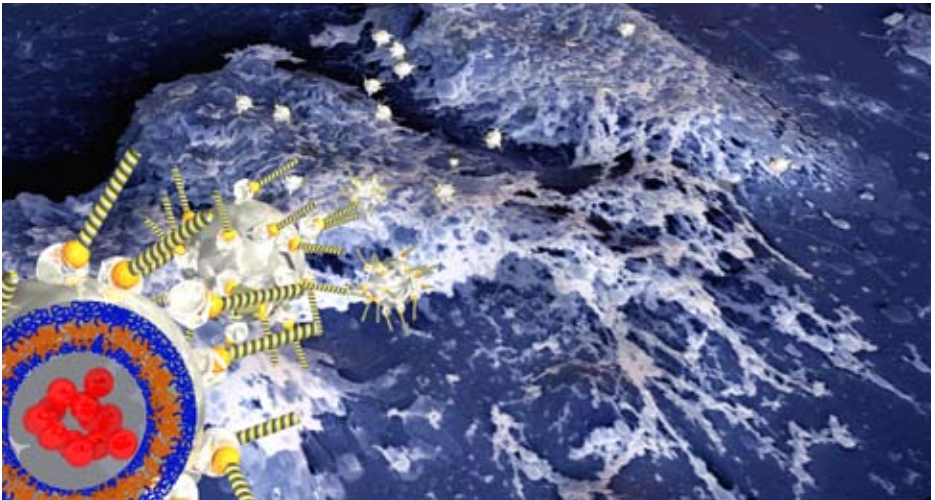


Was ist Nanomedizin?



Nanomedizin:

**Anwendungsmöglichkeiten der
Nanowissenschaften
in Diagnostik und Therapie**

Nanomedizin: Anwendungsmöglichkeiten der Nanowissenschaften in Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. med. Patrick Hunziker, CSO der Europäischen Stiftung für klinische Nanomedizin

Einleitung

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse und technologische Entwicklungen waren in der Entwicklung der modernen Medizin häufig Meilensteine für vertieftes Verständnis und wirksamere Therapien: Die Entwicklung des Mikroskops zum Beispiel führte zur Entdeckung der Bakterien als Krankheitserreger, was grundlegend war für die Entwicklung von Therapien zu deren Bekämpfung. Die Nanowissenschaften und die Nanotechnologie gehören zu den jüngsten Wissenschaftsgebieten und werden von Vielen als die Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts betrachtet. Damit drängt sich die Frage auf, welche Rolle diese Technologie in der Medizin spielen wird.

Dieser Artikel vermittelt einen Überblick über einige Werkzeuge, Methoden und Materialien der Nanotechnologie mit Potenzial für die Anwendung in der Medizin. Eine Reihe beispielhafter, in Entwicklung befindlicher Anwendungen ergänzen diese Ausführungen. Zum Schluss wird die Bedeutung der Nanotechnologie in einen grösseren Zusammenhang gestellt.

Der Nanometer

Die Nanowissenschaft, wörtlich die Zwergwissenschaft, befasst sich mit sehr kleinen Objekten wie Atomen, Molekülen, Aggregaten und Oberflächen, welche mit neuartigen Instrumenten untersucht, „angefasst“ und für spezifische Anwendungen strukturiert werden. In der Grössenordnung des Nanometers (ein Tausendstel eines Tausendstels eines Millimeters) berühren sich die historisch getrennten Wissenschaftsgebiete von Physik, Chemie, Biologie und Medizin, was die Nanowissenschaften zu einem einzigartig interdisziplinären Gebiet macht.

Weshalb brauchen wir die Nanotechnologie in der Medizin?

- Lebensprozesse spielen sich im Nanobereich ab
Die grundlegende Einheit aller lebenden Organismen, die Zelle, ist aus einer Vielzahl von kleineren Strukturen, den Organellen, aufgebaut; diese bestehen aus miteinander interagierenden Biomolekülen, die mechanische und biochemische Funktionen im Nanometermassstab vereinen. Diese molekularen „Nanomaschinen“ bilden damit das Fundament aller lebenden Organismen. „Nano“ ist damit nicht primär eine technologische Erfindung der Neuzeit, sondern eine fundamentale Eigenschaft alles Lebens. Die Entwicklung der Nanowissenschaften hat uns in dieser Hinsicht die Augen geöffnet.
- Krankheitsprozesse spielen sich im Nanobereich ab
Viele Krankheitsprozesse beginnen in spezifischen Zelltypen mit einer

Funktionsstörung auf der Ebene der Zellorganellen und der zellulären biologischen „Nanomaschinen“. Im Gegensatz dazu sind die meisten heutigen medizinischen Methoden makroskopisch – Skalpell, Strahlentherapie, Herzkatheter – und damit zu grob für die kranke Zelle; alternativ können Medikamente eingesetzt werden, die aber sehr ungezielt den Körper überschwemmen und auch an Organen Nebenwirkungen auslösen, die gar nicht am Krankheitsprozess beteiligt sind. Sinnvoll wäre es, die im Nanometermassstab bei einzelnen Zellen und Organen stattfindende Krankheitsprozesse auch mit Werkzeugen im Nanometermassstab gezielt direkt „vor Ort“ zu behandeln.

- Limitierte Wirksamkeit der heutigen Medizin
Die moderne Medizin hat schon viel erreicht, aber noch die wenigsten medizinischen Probleme ausgerottet: Die Arteriosklerose führt weiterhin über Herzinfarkt und Schlaganfall zu Leiden, Pflegebedürftigkeit und vorzeitigem Tod; Krebserkrankungen sind zwar einer Therapie besser zugänglich als noch vor einigen Jahren, aber zum Preis von häufig ausgeprägten Nebenwirkungen; Infektionen wie die Malaria töten weiterhin eine Million Kinder pro Jahr in Afrika; Hirnerkrankungen führen in zu vielen Fällen zum Verlust der Selbständigkeit und zur Pflegebedürftigkeit; Diabetes ist weltweit rasant zunehmend. Neue medizinische Methoden für diese Krankheitsgebiete sind deshalb sehr willkommen.

Die Nanowissenschaften: Neue Werkzeuge, neue Methoden, neue Materialien

Die Nanowissenschaften können über ihre Werkzeuge und Methoden beschrieben werden. Sie umfassen unter anderem:

- Rastermikroskope: Abbildung sowie Manipulation von Einzelatomen und Molekülen. Die Entwicklung des Raster-Tunnel-Mikroskops (1) und des Atomic Force Mikroskops (AFM) waren Auslöser der Entwicklung des Forschungsgebietes der Nanowissenschaften. Rastermikroskope tasten Oberflächen punktweise ab und erlauben so die Herstellung von Bildern mit enormer Auflösung bis hinunter zum Einzelatom. Ursprünglich vor allem für physikalische Experimente verwendet, hat der Einsatz dieser hoch auflösenden Mikroskope einen wertvollen Platz in der biomedizinischen Bildgebung erhalten. Die Verwendung der AFM-Technologie als hoch empfindliche Sensoren gewinnt für an Oberflächen ablaufende Prozesse in der medizinischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Die Möglichkeit, mit Hilfe von Atomic Force Mikroskopen einzelne Atome und Moleküle mechanisch Prozesse zu behandeln, steht in der Medizin noch ganz am Anfang.
- Nano-Optik
Die Nano-Optik befasst sich mit optischen Phänomenen unterhalb der Wellenlänge des Lichts, z. B. ermöglicht sie die optische Abbildung von Einzelmolekülen oder die Untersuchung der Interaktion von zwei Biomolekülen. Von medizinischer Bedeutung ist insbesondere die Entwicklung von Nano-Optik-basierten Sensoren, die den Nachweis von sehr geringen Mengen eines Biomoleküls erlauben.

- Nano-Materialien und Nano-Oberflächen
Die Struktur eines Materials in der Nanometerdimension hat enorme Auswirkungen auf die Eigenschaften von Objekten. Die Nanowissenschaften haben zu neuartigen Materialien, z. B. Kohlenstoff-Nanoröhrchen, Kohlenstoff-Nano-Kugeln (Fullerene) mit einzigartigen Eigenschaften geführt. Andererseits ist das Verständnis für Nanostrukturierte Objekte wie Nano-Partikel, Nano-Hüllen, Nano-Carrier und Nanostrukturierten Oberflächen wesentlich gewachsen. Verbesserte Oberflächeneigenschaften spielen eine zentrale Rolle sowohl für die Biokompatibilität von Implantaten und Medikamententrägern wie auch für neuartige medizinische Labortests.
- Nano-Fluidik
Dank der Empfindlichkeit der neuen, auf Nanotechnik aufbauenden diagnostischen Methoden können diese mit sehr kleinen Probemengen auskommen. Mit einem einzelnen Tropfen kann eine ganze Reihe verschiedener Messungen durchgeführt werden. Das Handling derartiger sehr kleiner Flüssigkeitsmengen bedarf allerdings neuartiger Methoden, die unter dem Thema „Mikro- und Nanofluidik“ bearbeitet werden.
- Nano-Systeme, Nanodevices und Nano-Roboter
Um innerhalb des Körpers kranke Zellen sowohl gezielt zu erkennen, als dann auch lokal und spezifisch zu behandeln und damit bei optimaler Wirksamkeit Nebenwirkungen zu minimieren, sind Objekte in der Nanometerskala mit komplexerer Funktionalität nötig. Die Entwicklung von immer intelligenteren Systemen zur Krankheitsbekämpfung in der Nanometerskala ist durch biologische Vorbilder im menschlichen Körper inspiriert und ist sehr verheissungsvoll, steckt aber noch in den Kinderschuhen. Da keine Notwendigkeit besteht, genetisches Material zu transferieren, und auch die Verwendung von Stammzellen nicht nötig ist, ist in gewissen Situationen ein Vorteil.

Nano-Mechanik und Nano-Optik

- Raster-Mikroskopie
Die Rastermikroskope haben die Fähigkeit, biologische Präparate mit sehr hoher Auflösung bis hinunter zu einzelnen Molekülen abzubilden,. Da dies in physiologischer Umgebung möglich ist, können sogar lebende Objekte abgebildet werden (Abbildungen 1 und 2), und mit mikroskopischen Filmaufnahmen lassen sich selbst Veränderungen im Zeitverlauf erfassen. Dies ergänzt die Möglichkeiten anderer Mikroskope, z. B. des Elektronenmikroskops, welches für hohe Auflösungen auf sehr dünne Schnitte und ein Vakuum angewiesen ist.
- Nanomechanische Sensoren
Die Atomic Force Mikroskopie beruht auf der hoch empfindlichen Messung von Kräften, die zwischen einzelnen Atomen oder Molekülen wirken. Dabei wird ein mikroskopisch kleiner Hebelarm als Kraftsensor eingesetzt, der wie eine Art Miniatur-Federwaage funktioniert. der Auslenkung eines mikroskopisch kleinen

Hebelarms als Kraftsensor für enorm kleine Kräfte. Die Bindung von Molekülen auf die Oberfläche des Hebelarms führt ebenfalls zu Kräften, die auf den Hebelarm wirken. Damit wird dieses Instrument zu einem hoch empfindlichen Sensor, der dazu geeignet ist, Substanzen selbst in gasförmiger Umgebung zu erkennen, z. B. die komplexen „Geruchsmuster“ von spezifischen Krankheiten in der Atemluft von Patienten, was eine rasche Diagnose erlaubt (Abbildung 3).

- Katheterbasierte Rastermikroskope

Da die Komponenten der Rastermikroskope ebenfalls sehr klein gebaut werden können, ist es möglich, sehr kompakte Geräte, z. B. auf der Spitze eines medizinisch verwendeten Endoskops (2), zu bauen. Damit werden innerhalb des Körpers Messungen möglich, die auf dem Kraftmikroskop beruhen.

- Nano-optische Sensoren

Nano-optische Mikroskope machen sich optische Effekte im sogenannten optischen Nahfeld, unterhalb der Wellenlänge des Lichts, zu Nutze, um sehr hohe Auflösungen zu erreichen. Die dafür verwendeten transparenten Spitzen mit sehr kleiner optischer Öffnung können auch als hoch empfindliche Sensoren für Biomoleküle verwendet werden, wenn diese mit einem „abschaltbaren“ Fluoreszenzmechanismus ausgestattet sind; experimentell ist mit diesem Konzept sogar die Paarung einzelner Nukleinsäurestränge nachweisbar.

Nanofluidik

- Labordiagnostik

Die Miniaturisierung diagnostischer Tests, die auf Substanzmessungen in Flüssigkeiten beruhen, hat entscheidende Vorteile: Die Probemenge, z. B. Blutproben von Frühgeborenen oder von intensivmedizinisch betreuten Patienten, wie auch die Menge für die Tests benötigter Reagenzien können massiv reduziert werden. Multiple Parameter können gleichzeitig im selben Test gemessen werden. Besonders Tests, die auf einer Oberfläche ablaufen, sind schneller als diejenigen in Flüssigkeiten, da die Diffusionsstrecke der zu messenden Moleküle abnimmt. Abbildung 4 zeigt einen auf Mikro/Nanofluidik basierenden Matrix Immunoassay, (3) der auf kleinstem Raum multiple Messungen von klinisch wichtigen Parametern misst. Die Vision, aus einem einzigen Blutstropfen alle für einen Patienten relevanten Parametern innert Minuten zu erhalten, scheint realisierbar

Nanomaterialien

- Biokompatible Implantate

Das Bioverträglichkeit von Implantaten wird zu einem immer wichtigeren medizinischen Thema: Immer mehr Patienten sind Träger z. B. von Koronarstents (4), Herzschrittmachern, und Gelenkprothesen. Stents werden implantiert, da sie die Prognose z. B. nach Dilatation (5) von Herzkranzgefäßen, verbessern. Sie sind jedoch nicht perfekt, denn bei einigen

Patienten tritt trotz des Stents erneut eine Einengung des Gefäßes auf, was einen weiteren Eingriff notwendig macht. Neuere, medikamentenbeschichtete Stents lösen das Problem nur partiell. Zwar treten nachträgliche Einengungen weniger häufig auf, doch gibt es Hinweise darauf, dass bei gewissen Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents gehäuft akute Stentverschlüsse vorkommen können. Die Verbesserung der strukturellen Eigenschaften dieser Stents, z. B. durch Nanostrukturierte Oberflächen, sind ein Weg, derartige Probleme in Zukunft zu vermeiden.

- Nano-Carrier

Die Interaktion von Zellen und Nano-Materialien ist ein wichtiges Gebiet der laufenden Forschung. Abbildung 5 zeigt die Bindung polymerer (6), biokompatibler und nicht toxischer Nano-Carrier (7) an Zellen, deren Aufnahme in die Zelle sowie die langsame Abgabe eines Wirkstoffs. Daten aus wissenschaftlichen Untersuchungen zeigen, dass durch die Wahl von geeigneten Materialien für das Design derartiger Carrier eine optimale Biokompatibilität und eine sehr geringe Toxizität erreicht werden kann. Langzeitstudien mit der Frage nach erwarteten Langzeitkomplikationen wie Organschäden, Tumorentwicklung oder Missbildungen werden zurzeit durchgeführt.

- Designer-Partikel für molekulare Diagnostik und gezielte Therapie

Eine der zentralen Schwächen der heutigen medikamentösen Therapien ist die Tatsache, dass die meisten in den Körper gelangenden Medikamente auf alle Körperzellen und Organe wirken können. An den erkrankten Zellen führen sie zu den erwünschten therapeutischen Effekten, an nicht am Krankheitsprozess beteiligten Zellen und Organen können sie Nebenwirkungen hervorrufen. Dies ist nicht nur lästig oder gefährlich, sondern limitiert auch die für die Behandlung der Krankheit notwendige Medikamentendosis. Dies lässt sich besonders an der Krebstherapie illustrieren, wo hoch dosierte Chemotherapien, die zu einer Heilung häufig notwendig sind, zu belastenden Nebenwirkungen an Knochenmark, Darm, Haaren und anderen Organen führen.

Ein wichtiges Gebiet innerhalb der Nanowissenschaften ist deshalb die Entwicklung von Nanostrukturierten Trägern für medizinische Anwendungen. Die Wunschliste an derartige Systeme ist lang: sie sollen innerhalb des Körpers selektiv die am Krankheitsprozess beteiligten Zellen und Organe aufsuchen, um dort gezielt starke heilende Wirkungen zu entfalten, während sie nicht am Krankheitsprozess beteiligte Zellen verschonen. Sie sollten völlig ungiftig, biologisch abbaubar oder natürlich ausscheidbar sein, vom natürlichen Immunsystem des Körpers nicht erkannt oder eliminiert werden, bevor sie ihr Ziel erreicht haben, und keine allergischen Reaktionen hervorrufen. Idealerweise sind sie generisch, d. h., sie können gegen verschiedenste Krankheiten programmiert werden, so dass sie an frei wählbaren Zielstrukturen andocken und mit beliebigen Medikamenten beladbar sind. Viele der genannten Designkriterien können mit den heutigen Polymer basierten Nano-Materialien bereits erfüllt werden.

Vision Intelligente Nanosysteme

Nanosysteme mit Sensor- und Effektorfunktion

Das natürliche Funktionieren von Lebewesen birgt viel Inspiration für die Entwicklung neuer medizinischer Methoden. Historisch folgte die Entwicklung vieler Antibiotika und Krebsmedikamente den Ideen der Natur. In der Aera der Nanomedizin ist diese Befruchtung der technologischen Entwicklungen durch Nachahmung physiologischer Vorgänge ebenfalls wichtig.

Ein interessantes Beispiel ist das Immunsystem: T-Lymphozyten haben die Fähigkeit, Virus infizierte Körperzellen spezifisch zu erkennen und anschliessend ausschliesslich die als krank erkannten Zellen gezielt zu eliminieren. Diese Art von „intelligentem“ Handeln setzt in seiner einfachsten Variante das Vorliegen eines Sensors voraus, der seine Umgebung misst, sowie eines anschaltbaren Effektors, der bei Eintreten eines bestimmten Sensorzustandes angeschaltet wird und eine biologische Antwort auslöst. Die Entwicklung solcher intelligenter Systeme würde die Tür öffnen zu sehr viel gezielteren und effektiveren Therapien als es heutige Pharmaka vermögen, z. B. zur Behandlung von Tumoren oder infektiösen Erkrankungen. Abbildung 6 zeigt einen funktionsfähigen Prototypen eines derartigen umgebungssensierenden und reaktiven Nanosystems.

Nanotechnologische künstliche Organellen

Organellen sind Bestandteile der lebenden Zelle, die eine eigenständige Funktion in der Zelle erfüllen, eine spezifische biochemische Funktionalität haben und oft ein eigenes biochemisches Kompartiment besitzen; typische Beispiele für Organellen sind Mitochondrien, Lysosomen, der Zellkern, der Golgi Apparat und viele mehr. Bei vielen vererbten Stoffwechselstörungen, aber auch bei erworbenen Erkrankungen liegen spezifische biochemische Defekte dieser Organellen vor: Bei den sogenannten lysosomalen Speicherkrankheiten fehlt jeweils ein einzelnes Enzym in diesen Organellen. Synthetische Organellen, die mit dieser biochemischen Funktionalität ausgestattet sind, könnten zur gezielten Therapie dieser „orphan diseases“ (8) eingesetzt werden, indem sie gezielt in Zellen eingebracht und dort die fehlenden Funktionen ersetzen. Abbildung 7 zeigt einen Nanotechnologisch hergestellten Prototypen derartiger künstlicher Organellen, welche weder auf der Gentechnologie noch auf Stammzellen aufbauen.

Viele offene Fragen in Bearbeitung

Die Nanomedizin ist ein sehr junges Feld, welches als eigenes experimentelles Forschungsgebiet erst zu Beginn des 21. Jahrhunderts zu existieren begann. Dementsprechend sind viele Fragen noch wenig bearbeitet. Zurzeit laufende Forschungsprojekte bearbeiten z. B. die wichtige Frage, wie „Nano“ mit „Bio“ interagiert, etwa bei Zell-Nanopartikel-Interaktionen oder bei Aufnahme, Abbau und Ausscheidung von Nanostrukturierten Objekte durch den Gesamtorganismus. Die Frage ist auch, welche Krankheiten am besten mit den neuen Möglichkeiten der Nanomedizin behandelt werden können. Und welche molekularen Zielobjekte

bei diesen Erkrankungen am Erfolg versprechendsten sind. Wie verändern diese Therapien den Langzeitverlauf der Erkrankung, die Lebensqualität und die Prognose? Wie ist die Verträglichkeit dieser Therapien auf lange Frist? Auch toxikologische Standard-Fragestellungen wie Karzinogenität und Teratogenität dieser Methoden benötigen fundierte und oft zeit- und finanzaufwendige Untersuchungen.

Nanotoxizität

Nanotoxizität ist ein neuer Begriff, der zurzeit viel Aufmerksamkeit erhält.

Beispielsweise enthält der Rauch von Dieselmotoren, Heizungen, Feuer, Kerzenflammen und Zigaretten enorme Mengen von Kohlenstoff-Nanopartikeln. Auch werden seit längerem sehr fein strukturierte Materialien in grossen Mengen von der Industrie hergestellt, seien es Toner für Photokopierer, Oberflächenbeschichtungen für Papier, Titanoxid-Pulver für Sonnencremes oder Fullerene für Batterien von Mobiltelefonen.

Für die Medizin ist es wichtig zu verstehen, wie weit derartige Partikel mit dem Organismus interagieren, aufgenommen und ausgeschieden werden, und was dies langfristig bedeutet. Gerade die Nanowissenschaften haben uns die Augen geöffnet für die Wichtigkeit und die biologische Wirksamkeit des Kleinen und uns auch Instrumente und Methoden in die Hand gegeben, diesen Themenkomplex detailliert zu untersuchen. Auch die Wissenschaftspolitik hat die Bedeutung dieser Fragen erkannt, was sich in den demnächst anlaufenden nationalen und internationalen Forschungsprogrammen zum Thema „Nutzen und Risiken von Nanopartikeln“ zeigt.

Nanomedizin für die Früherkennung und Prophylaxe von Erkrankungen

Die Nanomedizinische, molekulare Diagnostik verspricht Krankheiten wie die Arteriosklerose schon im Frühstadium erkennen und lokalisieren zu können, was in Krankheitsmodellen, z.B. transgenen Mäusen, schon nachgewiesen werden kann. Falls sich dies in Patienten bestätigt, besteht die Hoffnung, dass sich dank prophylaktischer Behandlung der Risiko-Individuen gravierende Komplikationen wie Schlaganfälle oder Herzinfarkte, die zu viel Leiden, Verlust der Selbständigkeit, chronischer Behandlungsbedürftigkeit und hohen Kosten führen, zu einem guten Teil vermeiden lassen. Wird es sogar möglich werden, die Arteriosklerose als Krankheit mittels Nanomedizinischen Methoden auszurotten?

Nanomedizin als nachhaltige Medizin

Eines der Charakteristika der Nanomedizin besteht darin, dass kleinste Substanzmengen in sehr gezielter Anwendung sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie ausreichen; in experimentellen Studien konnten zum Beispiel bestimmte therapeutische Effekte mit einer hundertfach kleineren Substanzmengen erreicht werden als mit herkömmlichen Medikamenten. Die Miniaturisierung von diagnostischen Tests kann den Bedarf sowohl an benötigten

chemischen Reagenzien als auch für Geräte und Proben massiv reduzieren. Diese Charakteristika bergen ein grosses Potential für eine nachhaltige Medizin.

Zusammenfassend

- Nanotechnologien sind sehr vielfältig.
- Nanotechnologien im Laborumfeld werden sehr rasch sehr wichtig werden (Diagnostische Nanomedizin in vivo für präzisere Diagnostik und Früherkennung.)
- Es besteht ein hohes Potential für effektivere, aber nebenwirkungsärmere Therapien gefährlicher Erkrankungen. In präklinischen Versuchen konnten schon erste Erfolge erzielt werden – Klinische Versuche sind am laufen.
- Laufende und neue Forschungsprogramme in in der Schweiz und im Ausland untersuchen Vorteile ebenso wie Toxizitätsfragen von Nanostrukturierten Objekten.

Kommerzielle und politische Dimension

Die Nanotechnologie wird von vielen als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts betrachtet, die nicht nur ihre absehbaren Hauptanwendungsgebiete, die Computertechnologie und die Medizin wesentlich formen wird, sondern auch von fundamentaler Bedeutung für Industrie und Wirtschaft eines Staates sein wird. Aufgrund dieser Einsicht investieren die grossen Industrienationen und politischen Unionen, voran die USA, die EU, Japan, Russland und China enorme Finanzen in die Entwicklung der Nanotechnologie und der Nanomedizin.

Verantwortungsvolle medizinische Forschung

Das Ziel der Nanomedizin ist das Wohl des Patienten und der Gesellschaft. Die verantwortungsvolle Nanomedizinische Forschung strebt an, ein breites und grundlegendes Verständnis über Nanowissenschaftliche Werkzeuge, Methoden und Materialien sowie deren Interaktion mit biologischen Organismen zu gewinnen. Physikalische und chemische Nanotechnologische Grundlagenforschung sind dabei unabdingbare Voraussetzung. Zellkulturexperimente, Untersuchungen in Organ-Schnitten, Methoden der Systembiologie und der Einsatz von Methoden der Genomik (9) und der Proteomik (10) können viele Fragen beantworten und sollen wo immer möglich eingesetzt werden, um die Wechselwirkung zwischen biologischen Strukturen und Nano-Objekten zu untersuchen.

Damit die Interaktion zwischen Nano-Objekten und einem Gesamtorganismus umfassend beurteilt sowie längerfristige günstige oder ungünstige Effekte eingeschätzt werden können, ist vor der Anwendung von Nanotechnologischen Methoden am Menschen auch heute noch der verantwortungsvolle Einsatz von Tierversuchen notwendig. Schliesslich werden bei den vielversprechendsten Entwicklungen von neuen Nanomedizinischen Therapien gut geplante Untersuchungen am Menschen notwendig werden.

Die klinische Erforschung und der frühe Einsatz neuer Therapie bei Patienten mit bislang unheilbaren Erkrankungen darf nicht durch übermässige regulatorische Hürden verunmöglicht werden, denn für einen breiten, Erfolg versprechende Einsatz werden fundierte Daten aus solchen Studien notwendig sein.

Realistische Beurteilung und weltanschauliche Vereinnahmung

Wie alle neuen technologischen Entwicklungen regt auch die Nanomedizin zum Nachdenken über die Zukunft an. Sie weckt neue Hoffnungen und schürt alte Ängste bei Fachleuten wie beim grossen Publikum.

Technologie-Enthusiasten neigen zur Annahme, dass neue Technologien prinzipiell gut sind, dass die Vorteile allfällige Nachteile überwiegen werden und letztere mit weiteren technologischen Entwicklungen sicher in den Griff zu bringen sind. Fundamentale Technologie-Skeptiker sehen in neuen Entwicklungen, die das Label „Technologie“ tragen, eine prinzipiell bedrohliche, weil unvorhersagbare Entwicklung, die unbeherrschbare Risiken mit sich bringen werden und gestoppt oder gebremst werden müssen.

Neue Technologien werden nicht selten auch vereinnahmt, um Weltanschauungen zu propagieren: Die Vision der transhumanistischen Philosophie (11) zum Beispiel deklariert, dass die so genannt konvergierenden Technologien (Nano-, Bio- und Informationstechnologie) die Basis für einen Entwicklungssprung zu einem höheren Grad des Daseins bilden werden, aber kurzfristig auch angewandt werden sollen, um gesunde Menschen weiter zu „verbessern“.

Angesichts dieser diskrepanten Standpunkte ist eine realistische Einschätzung der Entwicklung notwendig: Der Enthusiasmus für neue Entwicklungen sollte gepaart sein mit einem gesunden Mass an Skepsis bezüglich Möglichkeiten und Grenzen; zukünftige medizinische Anwendungen müssen vor der Anwendung am Menschen gründlich vorklinisch getestet und die längerfristigen Auswirkungen auf den Organismus untersucht werden. Die Forschung braucht ein weites Sichtfeld, welches Auswirkungen auf die Gesellschaft, die ökologische Nachhaltigkeit, Fragen der Entwicklungsländer und philosophische Implikationen nicht ausschliesst.

Diese breite Betrachtungsweise der Nanomedizin macht sie zu einem faszinierenden interdisziplinären Forschungsgebiet. Der notwendige Dialog zwischen Naturwissenschaft, Medizin, Geisteswissenschaft und Gesellschaft ist allerdings nicht einfach und eine grosse Herausforderung in einer Zeit der immer stärkeren Spezialisierung der Gesellschaft und der Wissenschaft (12).

Der finale Test für die Nanomedizin: Die Perspektive des Patienten

Der Wert der Nanomedizin wird massgeblich aus der Perspektive des Patienten bestimmt werden. Die Antworten auf die folgenden Fragen sind ausschlaggebend:

- Welche heute unheilbaren Krankheiten werden damit einer Therapie überhaupt zugänglich
- Welche „orphan diseases“ können damit geheilt werden?

- Welche grossen Erkrankungen unserer Zeit können besser behandelt werden?
- Werden wir diese Medizin bezahlen können?
- Wird auch die Dritte Welt von diesen Therapien profitieren?
- Wird die Nanomedizin ethisch verantwortungsvoll und ökologisch nachhaltig sein?
- Wie wird sie unsere Gesellschaft, Kultur und Weltanschauung beeinflussen?

Hier finden sie weitergehende Infos

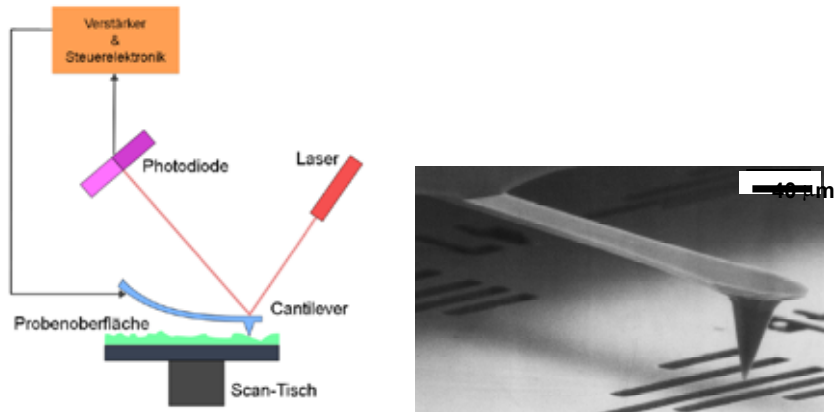
- European Foundation for Clinical Nanomedicine (<http://www.clinam.org>)
 - Nanomedicine Research Group, University Hospital Basel (<http://www.swissNano.org>)
 - European Society for Nanomedicine (<http://www.esnam.org>)
 - European Technology Platform, Brüssel (<http://cordis.europa.eu/Nanotechnology/Nanomedicine.htm>)
 - European Journal for Nanomedicine (<http://www.clinam.org/journal>)
-

Fußnoten

- (1) Für die Konstruktion des Rater-Tunnel-Mikroskops erhielten Heinrich Rohrer (Schweiz) und Gerd Binnig (Deutschland), beide Forscher des IBM-Forschungslabors in Rüschlikon ZH, im Jahr 1986 den Nobelpreis für Physik.
- (2) Endoskop: Sonde zur Untersuchung (und evtl. zur Durchführung von Manipulationen) in den inneren Räumen eines Organismus.
- (3) Matrix Immunoassay: Spezifischer Nachweis eines Stoffes auf der Basis einer Reaktion zwischen diesem Stoff und seinem im Labor vorbereiteten Antikörper, welcher an der Oberfläche einer Matrix fixiert ist.
- (4) Koronarstents sind kleine Röhrchen, die in die Herzkranzgefässe (Koronarien) eingeführt werden, damit diese für den erforderlichen Blutfluss ausreichend geöffnet bleiben.
- (5) Dilatation: Dehnung, Erweiterung
- (6) polymer: Grossmolekulare Stoffe, die aus chemisch verketteten molekularen Einheiten bestehen (z.B. Proteine aus verketteten Aminosäuren oder Polyethylen aus verketteten Ethylenen), sind polymer
- (7) Carrier: Träger
- (8) orphan diseases: Sehr seltene Krankheiten, die in der Praxis eines Allgemeinpraktikers höchstens einmal pro Jahr vorkommen.
- (9) Genomik: Wissenschaftszweig, der sich mit dem gesamten Genkomplex und mit den Interaktionen der einzelnen Genen in diesem Komplex befasst.
- (10) Proteomik: Wissenschaftszweig, der sich mit der Gesamtheit der Proteine einer Zelle oder eines Organismus und mit deren Interaktionen befasst.
- (11) Erklärung siehe unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Transhumanismus>.
- (12) Die „European Conference for Clinical Nanomedicine“, die jährlich in Basel stattfindet, hat zum Ziel, die intensive Interaktion zwischen Naturwissenschaftlern und Aerzten zu ermöglichen, in einem Umfeld, welches sowohl die Präsentation neuer technologischer Entwicklungen, klinischer Erfahrungen sowie die kritische Hinterfragung des Gebietes erlauben. (<http://www.clinam.org/conference>)

Abbildungen

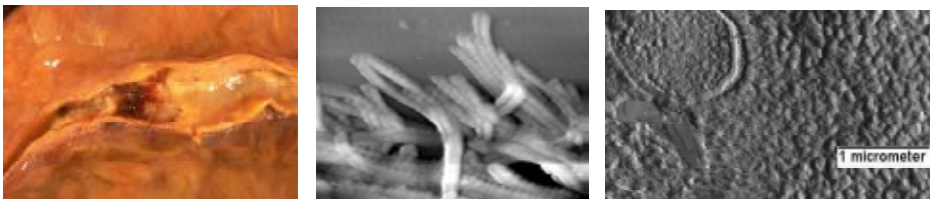
Abbildung 1 Das Prinzip des Atomic-Force Mikroskops



Eine mikroskopisch kleine Nadel, die an einer Blattfeder, dem so genannte Cantilever befestigt ist, tastet zeilenweise die Oberfläche einer Probe ab. Das Relief der Oberfläche wird dadurch auf die Blattfeder übertragen, die sich je nach Scanpunkt unterschiedlich stark biegt. Diese Verbiegung bzw. Auslenkung der Spitze lässt sich mit optischen Sensoren messen und ist ein Maß für die zwischen der Spitze und der Oberfläche wirkenden atomaren Kräfte. Ähnlich wie bei der Digitalfotografie wird durch das punktweise Aufzeichnen der Oberfläche eine Abbildung erzeugt.

Die Auflösung des Bildes ist abhängig vom Krümmungsradius der Spitze. In der Regel ist die Abbildung von Strukturen in der Grösse von 10 - 20 nm möglich, je nach Rauigkeit der Probenoberfläche sogar solche von 0,1 - 10 nm. Im Idealfall lassen sich sogar einzelne Atome abbilden. Damit hat das ATP zusammen mit dem Raster-Tunnel-Mikroskop die höchste Auflösung aller mikroskopischen Techniken.

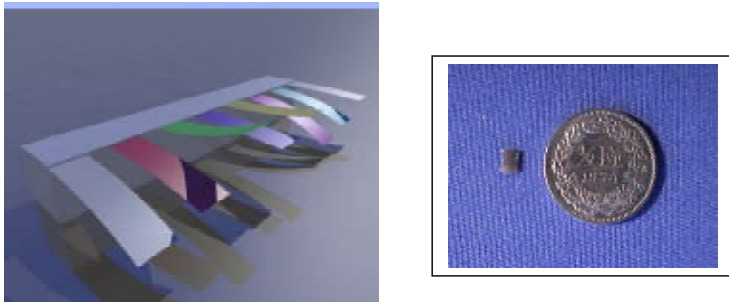
Abbildung 2 Atomic Force Mikroskopie an biologischem Material und lebendem Gewebe



Die Atomic Force Mikroskopie eignet sich zur Abbildung von biologischen Proben und sogar lebendem Gewebe mit hoher Auflösung. Eine arteriosklerotisch veränderte Arterie (oben) kann in verschiedenen Vergrößerungen untersucht werden: Das mittlere Bild zeigt Fibrillen mit charakteristischer, repetitiver Bandstruktur mit einem Abstand zwischen den Bändern von 67nm, was der supramolekularen Struktur von Kollagen Typ I entspricht.

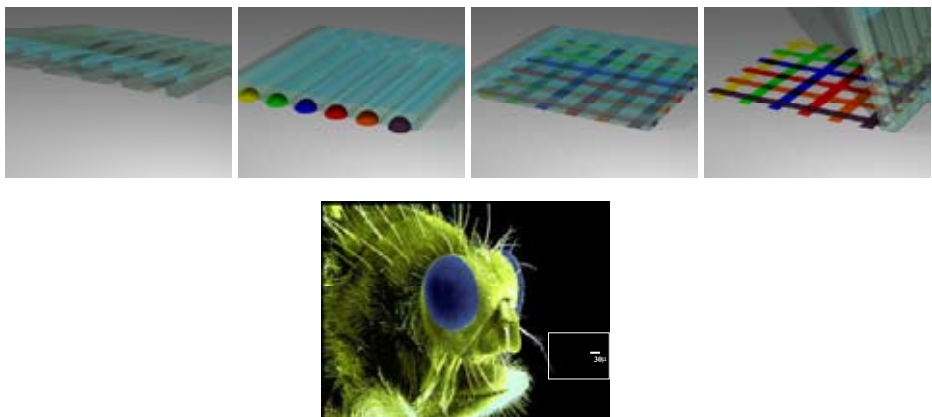
Einen Schritt weiter geht das untenstehende Bild, welches in einer lebenden Arterie die Oberfläche einer Endothelzelle mit einer sehr hohen Auflösung darstellt. Die Grösse der dargestellten Strukturen reicht bis unter 30 Nanometer. Da die Zelle lebt, können Veränderungen im Zeitablauf und der Einfluss von Medikamenten auf die Zelle direkt abgebildet werden. (Reichlin, Hunziker, Aebi, Stolz)

Abbildung 3 Cantilever Biosensor (AFM Technologie) mit reaktiver Oberflächenbeschichtung



Die extrem hohe Empfindlichkeit der Cantilever für mechanische Auslenkungen ist nützlich für dessen Verwendung als Sensor: Der Cantilever auf einer Oberfläche mit einer reaktiven Schicht versehen. Kommt nun zu messende Moleküle mit dieser Schicht in Berührung, ändern sich die Oberflächeneigenschaften geringgradig, was zu einer kleinen, aber sehr präzise messbaren Auslenkung führt. Die grosse Auswahl von möglichen Beschichtungen, z.B. einfache Polymere mit unterschiedlicher Chemie, aber auch Antikörper und Nukleinsäurestränge, macht dieses Sensorprinzip extrem vielseitig. Die Kleinheit des mittels Silikon-Chiptechnologie hergestellten Sensors macht die parallele Messung multipler Parameter möglich. Dargestellt ist ein Sensorchip mit 8 Sensoren im Vergleich zu einer Münze (Schmid, Lang, Gerber, Hunziker, Eur.J.Nanomed 2008)

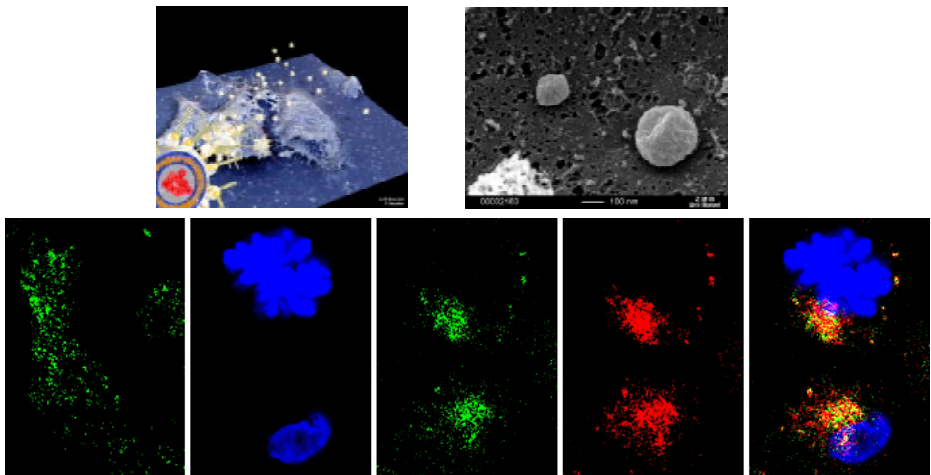
Abbildung 4 Nano-Fluidik: Multianalyte Immunoassay in Nanoliter Proben



In der Nanofluidik wird mit sehr kleinen Flüssigkeitsmengen gearbeitet. Die obere Bildrei-

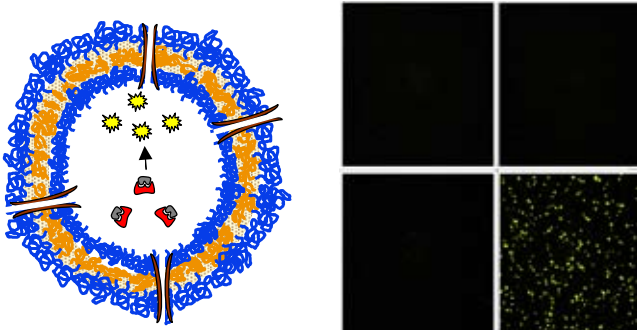
he zeigt das Funktionsprinzip eines Nanofluidischen Sensors für multiple Analyte: durch mikrostrukturierte Kanäle werden auf eine Messoberfläche Bindemoleküle (z.B. Antikörper) aufgetragen, womit ein sehr kleines Linienmuster auf der Oberfläche entsteht, welches fähig ist, verschiedene Analyte spezifisch zu binden. Nach Drehung der Kanäle um 90 Grad kann nun eine Probe appliziert werden: Für die Befüllung eines Probenkanals reicht ein Hundertstel eines Blutstropfens. Die auf der Messoberfläche vorhandenen Bindemoleküle binden den Analyt. Im letzten Schritt wird ein Marker aufgetragen, z.B. ein fluoreszent markierter zweiter Antikörper, der Position und Menge der gebundenen Analyte anzeigt. Im Auslesegerät zeigt sich nun ein Muster, welches ein „Mosaik“ von Messpunkten anzeigt, welche automatisch ausgemessen werden können. Das mittlere Bildreihe zeigt das Resultat eines derartigen Tests (Bildeinschub) im Größenvergleich mit einem Insektenkopf. Auf der Fläche eines Fingernagels haben >50.000 Messpunkte Platz. (Wolf, Delamarche, Hunziker, Michel et al, Biosensors and Bioelectronics, 2003)

Abbildung 5 Interaktionen von Nanostrukturen mit biologischen Zellen



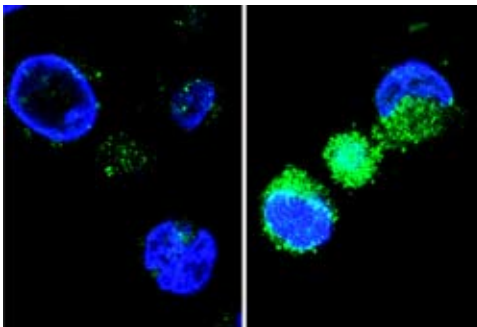
Aus biokompatiblen Polymeren können Ball-ähnliche Container hergestellt werden, deren Hohlraum einerseits mit beliebigen Materialien, z.B. Medikamenten, beladen werden kann, und welche an der Oberfläche so funktionalisiert werden können, dass sie gezielt an Zelloberflächen von Zielzellen binden (Schema oben). Die zweite Bildzeile zeigt derartige Container mit einer Größe von 100-200 Nanometern im Elektronenmikroskop (links und Mitte; rechts nach Bindung an eine Zelle). In der dritten Zeile wird die Interaktion von „Nano“ und „Bio“ sichtbar: Die Nanocontainer (rot leuchtend) können in die Zelle eingeschleust werden, wo sie zu spezifischen intrazellulären Zielorten gelangen: Die im Beispiel dargestellten Container zum Beispiel wandern zum sog. „Golgi-Apparat“, der im mittleren Bild grün markiert wurde. Im Gegensatz dazu vermeiden diese Nanocontainer sowohl die Mitochondrien (linkes Bild, grün) als auch den Zellkern (blau). Die untere Bildzeile zeigt den Abbau der Nanocontainer innerhalb über 2 Tage mit langsamer Freisetzung eines grünen Farbstoffes als Beispiel einer Medikamentenfreisetzung. (Broz, Benhaim, Hunziker & al.)

Abbildung 6 Prototyp eines „intelligenten“ Nanocarriers



Ein Nanocarrier, der auf Änderungen der Umgebungsbedingungen spezifisch reagieren kann, muss einerseits eine „Sensorfunktion“ besitzen. In diesem Prototypen wurde die Hülle des Nanocarriers mit Poren versehen, die sich je nach Umgebungsbedingungen öffnen und schliessen können. Zudem wurde der Carrier mit einem Enzym beladen, welches sich bei Erreichen eines pH Wertes unter 6 „anschaltet“ und dann ein enzymatisches Produkt herstellen kann. Ein derartiger Abfall des pH von 7.4 auf 5 tritt typischerweise ein, wenn ein medizinischer Nanocontainer bei seiner Zielzelle bindet und in die Lysosomen eintritt. Diese Sequenz der Ereignisse ist in der Fluoreszenzmikroskopie dargestellt: Nanocarrier ohne Kanäle (linke 2 Bilder) können die Umgebungsbedingungen nicht sensieren und sich deshalb nicht anschalten. Mit Kanälen und pH sensitiven Enzymen ausgestattete Nanocarrier (rechte 2 Bilder) sind im Blut inaktiv (rechts oben), beginnen aber ihre biochemische Funktion bei Abfall des pH Wertes auf 5 (rechts unten), was sich im Beispiel in der enzymatischen Produktion eines gelbgrün fluoreszierenden Substrates zeigt. (Broz, Hunziker et al, NanoLetters 2006)

Abbildung 7 Artificielle Nanomedizinische Organellen



Gewisse Erbkrankheiten entstehen durch das genetisch bestimmte Fehlen bestimmter Enzyme in den subzellulären Organellen. Die Kleinheit der Nanocarrier, ihre hohe Stabilität bei geeigneter Auswahl der Wandzusammensetzung, sowie die Möglichkeit, gezielt eine fehlende biochemische Funktion in die Zielzelle einzubringen, ermöglicht die Entwicklung artifizierender Organellen: während den Zellen auf der linken Seite eine biochemische Funktion fehlt, dargestellt an geringer Produktion eines rot leuchtenden metabolischen Produktes, ist diese in den Zellen auf der rechten Seite durch Nanomedizinische artifizierende Organellen wiederhergestellt. (Benhaim, Hunziker et al, NanoLetters 2008)

CLINAM

European Foundation for Clinical Nanomedicine

Alemannengasse 12, P.O.Box, 4016 Basel, Switzerland

Tel. +41 61 695 93 95 Fax +41 61 695 93 90

Mail Clinam@clinam.org