

BioFokus

Nanomedizin

Anwendungsmöglichkeiten der Nanowissenschaften in Diagnostik und Therapie

PD Dr. Patrick Hunziker
stellvertretender Chefarzt der Intensivstation
Universitätsspital Basel

Forschung für Leben



Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen und genetischen Forschung, der Tierversuche sowie der Forschung in der Landwirtschaft. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

IMPRESSUM

BioFokus

ISSN 1661-9854
18. Jahrgang

Herausgeber

Verein «Forschung für Leben»
Präsident: Prof. Dr. Alexander Borbély
www.forschung-leben.ch

Autor

PD Dr. Patrick Hunziker
stellvertretender Chefarzt der Intensivstation
Universitätsspital Basel

Redaktion

Prof. Dr. Vladimir Pliska
Prof. Dr. Hans-Peter Schreiber
Astrid Kugler, dipl. geogr.

Gestaltung

Roland Krauer

Nachdruck

Nachdruck, ausser wo anders vermerkt, unter
Angabe der Quelle und der Autoren erlaubt.

Geschäftsstelle

Verein «Forschung für Leben»
Postfach 876, CH-8034 Zürich
Tel. 044 365 30 93, Fax 044 365 30 80
info@forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon (BC 715), Kto. 1115-1277.952

Nanomedizin

Anwendungsmöglichkeiten der Nanowissenschaften in Diagnostik und Therapie

Einleitung

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse und technologische Entwicklungen waren für die moderne Medizin häufig Meilensteine zu tieferem Verständnis und wirksameren Therapien: Das Mikroskop zum Beispiel führte zur Entdeckung der Bakterien als Krankheitserreger, was grundlegend war für den Fortschritt der 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 neu entwickelten Instrumenten untersucht, «angefasst» und für spezifische Anwendungen strukturiert werden. In der Grössenordnung des Nanometers (ein Millionstel 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.
- *Auch 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 – Skalpelli, Strahlentherapie, Herzkatheter – und damit zu grob für die kranke Zelle; alternativ können Medikamente eingesetzt werden, die aber 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 stattfindenden 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 in Afrika weiterhin eine Million Kinder

pro Jahr; Hirnerkrankungen führen in zu vielen Fällen zum Verlust der Selbstständigkeit und zur Pflegebedürftigkeit; Diabetes ist weltweit rasant zunehmend. Neue medizinische Methoden für diese und auch andere Krankheitsgebiete sind deshalb sehr willkommen.

Die Nanowissenschaften: Neue Werkzeuge, neue Methoden, neue Materialien

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

- *Rastermikroskope: Abbildung sowie Manipulation von Einzelatomen und Molekülen*
Die Entwicklung des Raster-Tunnel-Mikroskops¹ und des Atomic-Force-Mikroskops (AFM) waren Auslöser der Entwicklung des Forschungsgebietes der Nanowissenschaften. Rastermikroskope tasten Oberflächen punktwise ab und erlauben so die Herstellung von Bildern mit enormer Auflösung bis hinunter zum Einzelatom. Ursprünglich vor allem für

¹ Für die Konstruktion des Raster-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.

physikalische Experimente verwendet, hat der Einsatz dieser hochauflösenden Mikroskope einen wertvollen Platz in der biomedizinischen Bildgebung erhalten. Die Verwendung von hochempfindlichen Sensoren auf der Basis der AFM-Technologie gewinnt für die an der Oberfläche ablaufenden Prozesse in der medizinischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Die Möglichkeit, mithilfe von Atomic-Force-Mikroskopen, einzelne Atome und Moleküle mechanisch zu behandeln, steht in der Medizin noch ganz am Anfang.

- *Nanooptik*
Die Nanooptik befasst sich mit optischen Phänomenen unterhalb der Wellenlänge des Lichts. Sie ermöglicht z.B. die optische Abbildung von Einzelmolekülen oder die Untersuchung der Interaktion von zwei Biomolekülen. Von medizinischer Bedeutung ist insbesondere die Entwicklung von Nanooptik-basierten Sensoren, die den Nachweis von sehr geringen Mengen eines Biomoleküls erlauben.
- *Nanomaterialien und Nanooberflächen*
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-

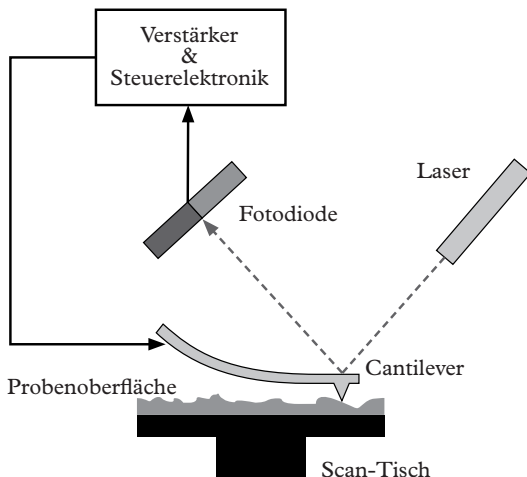
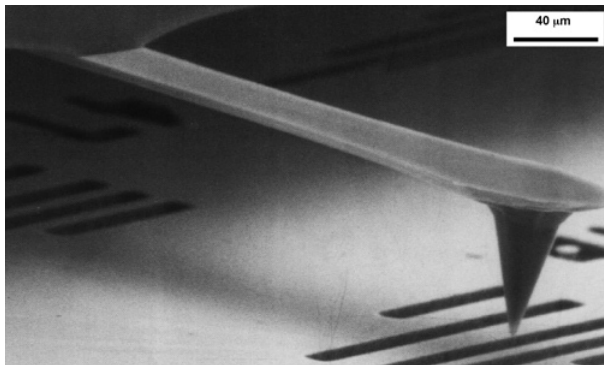


Abb. 1:
Das Prinzip des Atomic-Force-Mikroskops

Eine mikroskopisch kleine Nadel, die an einer Blattfeder, dem sogenannten 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 punktwise 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 in der Grösse von 0,1 - 10 nm. Im Idealfall lassen sich einzelne Atome abbilden. Damit hat das ATP zusammen mit dem Raster-Tunnel-Mikroskop die höchste Auflösung aller mikroskopischen Techniken.

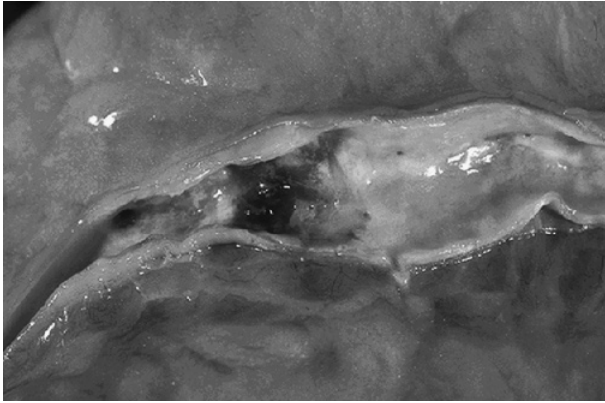
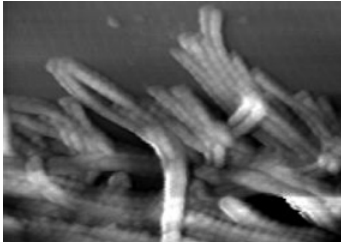


Abb. 2:
Atomic-Force-Mikroskopie an biologischem Material
und lebendem Gewebe

Die Atomic-Force-Mikroskopie eignet sich zur Abbildung von biologischen Proben und 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 und einem Abstand zwischen den Bändern von 67 nm, was der supramolekularen Struktur vom 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 nm. Da die Zelle lebt, können Veränderungen im Zeitablauf und der Einfluss von Medikamenten auf die Zelle direkt abgebildet werden. (Reichlin, Hunziker, Aebi, Stolz)

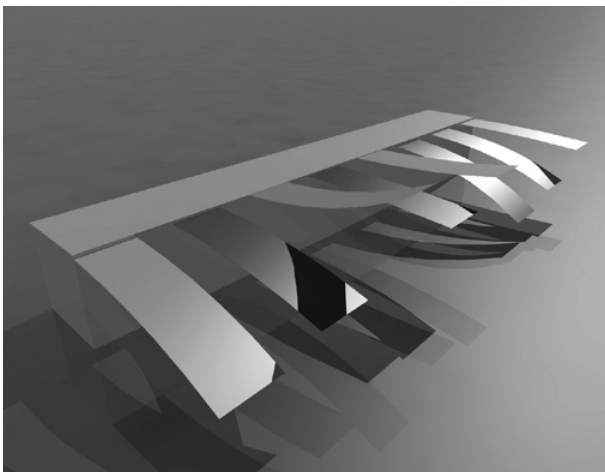
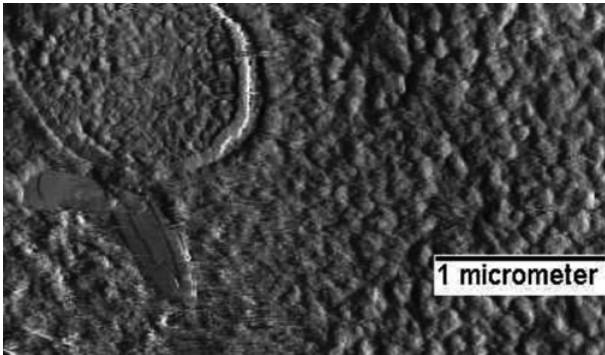


Abb 3:
Cantilever Biosensor (AFM Technologie) mit
reaktiver Oberflächenbeschichtung

Die extrem hohe Empfindlichkeit des Cantilever für mechanische Auslenkungen ist nützlich für dessen Verwendung als Sensor. Zu diesem Zweck ist der Cantilever auf der Oberfläche mit einer reaktiven Schicht versehen. Kommen die zu messenden Moleküle mit dieser Schicht in Berührung, ändern sich die Oberflächeneigenschaften geringfügig, 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 ermöglicht die parallele Messung multipler Parameter. Dargestellt ist ein Sensorchip mit 8 Sensoren im Vergleich zu einer Münze (Schmid, Lang, Gerber, Hunziker, Eur. J. Nanomed 2008)



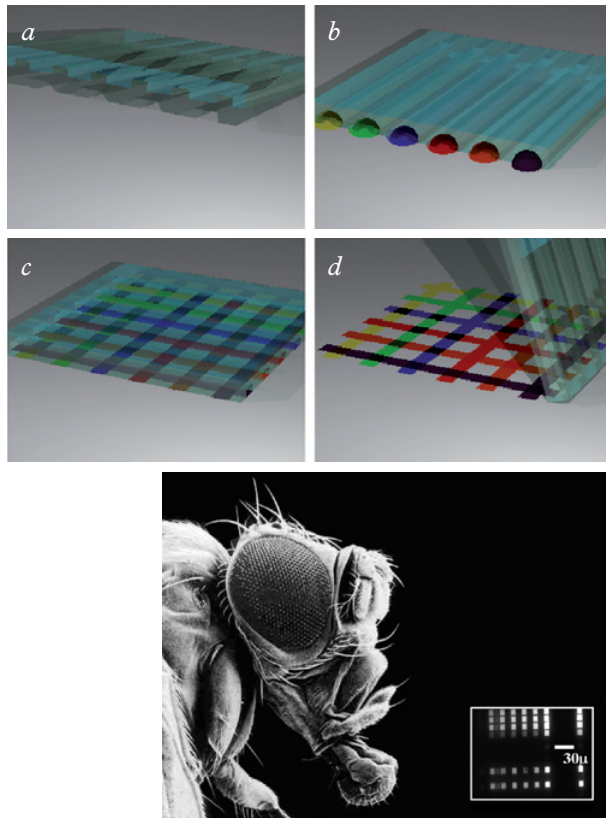


Abb. 4:
Nanofluidik: Multianalyte Immunoassay in
Nanoliter-Proben

In der Nanofluidik wird mit sehr kleinen Flüssigkeitsmengen gearbeitet. Die Bildreihe links 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.

Auf der Fläche eines Fingernagels haben >50'000 Messpunkte Platz. (Wolf, Delamarche, Hunziker, Michel et al, Biosensors and Bioelectronics, 2003)

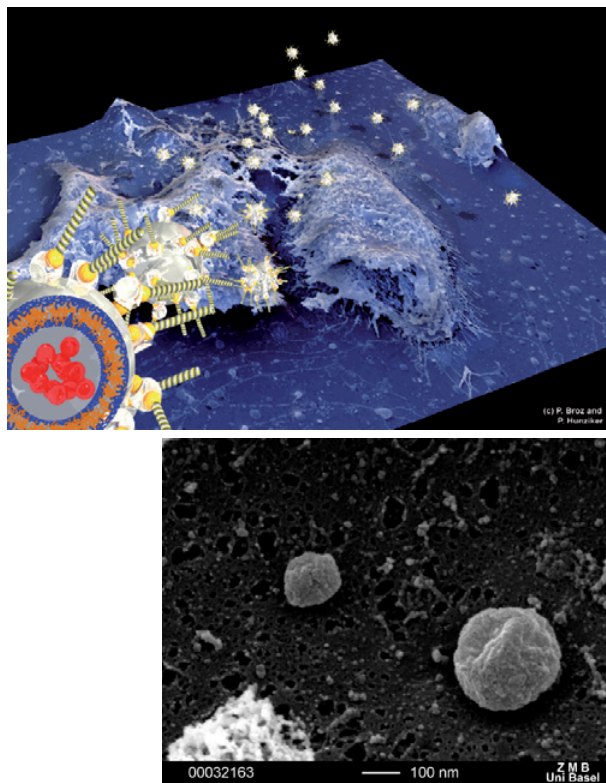
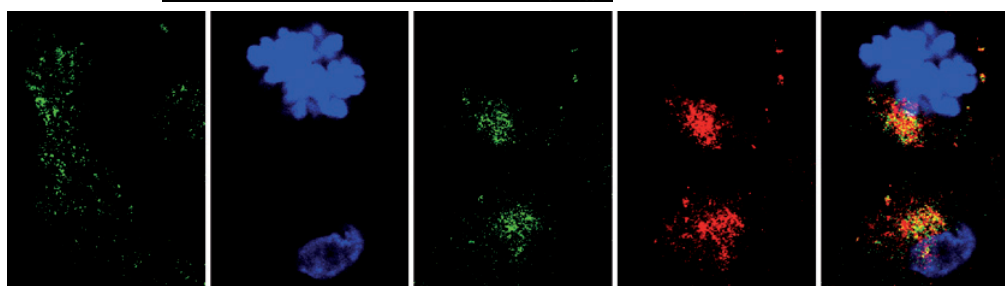


Abb. 5:
Interaktionen von Nanostrukturen mit
biologischen Zellen

Aus biokompatiblen Polymeren können Ball ähnliche Container hergestellt werden, deren Hohlraum sich mit beliebigen Materialien, z.B. Medikamenten, beladen lässt, und deren Oberfläche so funktionalisiert werden können, dass sie gezielt an Zelloberflächen von Zielzellen binden (Schema oben). Das zweite Bild zeigt derartige Container mit einer Grösse von 100 - 200 nm im Elektronenmikroskop. In der dritten Zeile wird die Interaktion von „Nano“ und „Bio“ sichtbar. Die Nanocontainer (rot) können in die Zelle eingeschleust werden, wo sie zu spezifischen intrazellulären Zielorten gelangen. Die im Beispiel dargestellten Container wandern zum sogenannten Golgiapparat, der im mittleren Bild grün markiert ist. 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 über zwei Tage mit langsamer Freisetzung eines grünen Farbstoffes. (Broz, Benhaim, Hunziker & al.)



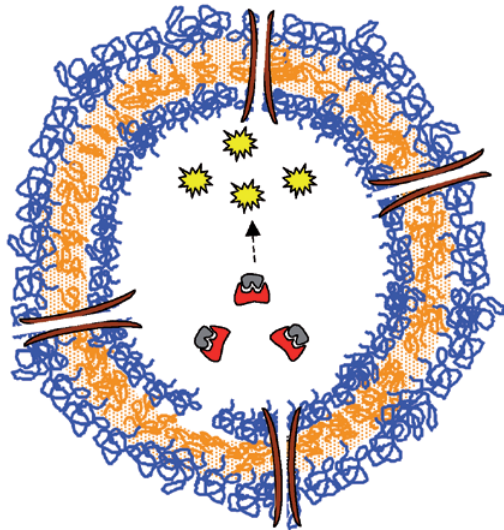


Abb. 6:
Prototyp eines «intelligenten» Nanocarriers

Ein Nanocarrier, der auf Änderungen der Umgebungsbedingungen spezifisch reagieren kann, muss eine Sensorfunktion besitzen. Im hier gezeigten Prototyp wurde die Hülle des Nanocarriers mit Poren versehen, die sich je nach Umgebungsbedingungen öffnen und schliessen. Zudem wurde der Carrier mit einem Enzym beladen, welches sich bei Erreichen eines pH-Wertes von unter 6 anschaltet und dann ein enzymatisches Produkt herstellt. Ein derartiger Abfall des pH-Wertes 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 sind deshalb nicht angeschaltet. 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 in der enzymatischen Produktion eines gelbgrün fluoreszierenden Substrates zeigt. (Broz, Hunziker et al, NanoLetters 2006)

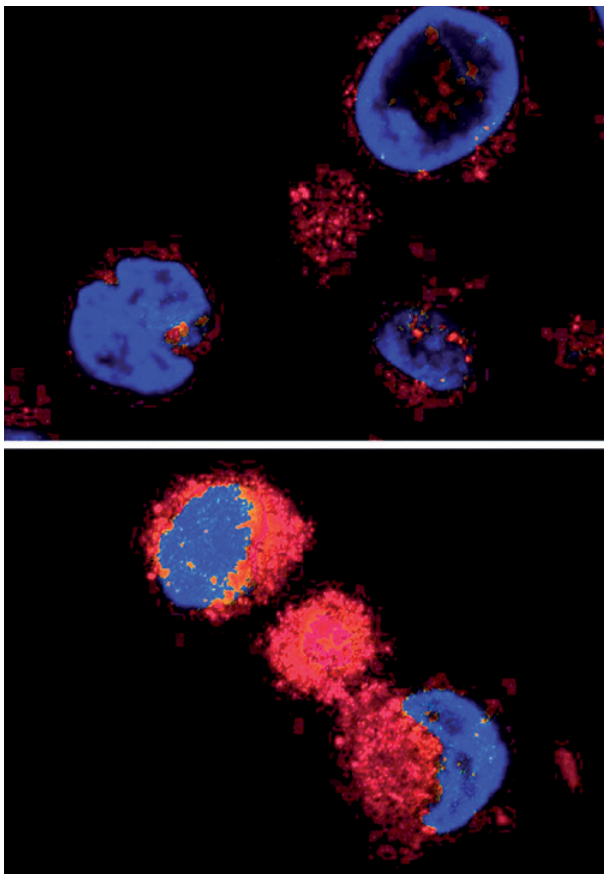
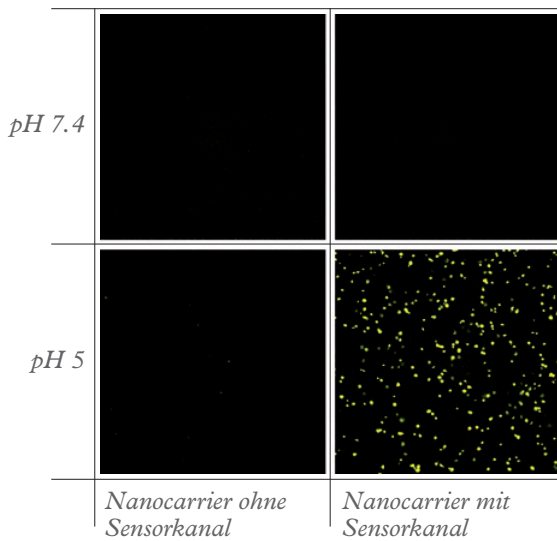


Abb 7:
Artifizielle nanomedizinische Organellen

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, ermöglichen die Entwicklung artifizieller 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 artifizielle Organellen wieder hergestellt. (Benhaim, Hunziker et al, NanoLetters 2008)

Nanokugeln (Fulleren-Moleküle) mit einzigartigen Eigenschaften geführt. Andererseits ist das Verständnis für nanostrukturierte Objekte wie Nanopartikel, Nanohüllen, Nano-Carrier und nanostrukturierte Oberflächen wesentlich gewachsen. Verbesserte Oberflächeneigenschaften spielen eine zentrale Rolle sowohl für die Biokompatibilität von Implantaten und Medikamententrägern wie auch für neuartige medizinische Labortests.

- *Nanofluidik*
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.
- *Nanosysteme, Nano-Devices und Nanoroboter*
Um innerhalb des Körpers kranke Zellen sowohl gezielt zu erkennen, als 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 sehr verheissungsvoll, steckt aber noch in den Kinderschuhen. Solche therapeutische Eingriffe sind in manchen Situationen von Vorteil, weil keine Notwendigkeit besteht, genetisches Material zu transferieren, und auch die Verwendung von Stammzellen nicht nötig ist.

Nanomechanik und Nanooptik

- *Rastermikroskopie*
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 lebende Objekte abgebildet werden (Abb. 1 und 2), und mit mikroskopischen Filmaufnahmen lassen sich sogar 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

hochempfindlichen 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. Die Bindung von Molekülen auf die Oberfläche des Hebelarms führt ebenfalls zu Kräften, die auf den Hebelarm wirken. Damit wird dieses Instrument zu einem hochempfindlichen 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 (Abb. 3).

- *Katheter-basierte 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 Endoskops², zu bauen. Damit werden sogar innerhalb des Körpers Messungen möglich, die auf dem Kraftmikroskop beruhen.
- *Nanooptische Sensoren*
Nanooptische Mikroskope machen sich optische Effekte im sogenannten optischen Nahfeld, unterhalb der Wellenlänge des Lichts, zunutze, um sehr hohe Auflösungen zu erreichen. Die dafür verwendeten transparenten Spitzen mit sehr kleiner optischer Öffnung können auch als hochempfindliche 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. Abb. 4 zeigt einen auf Mikro/Nanoflu-

2 *Endoskop: Sonde zur Untersuchung (und evtl. zur Durchführung von Manipulationen) in den inneren Räumen eines Organismus.*

idik basierenden Matrix Immunoassay³, der auf kleinstem Raum multiple Messungen von klinisch wichtigen Parametern misst. Die Vision, aus einem einzigen Blutstropfen alle für einen Patienten relevanten Parameter innert Minuten zu erhalten, scheint realisierbar.

Nanomaterialien

- *Biokompatible Implantate*

Die Bioverträglichkeit von Implantaten wird zu einem immer wichtigeren medizinischen Thema: Immer mehr Patienten sind Träger z.B. von Koronarstents⁴, Herzschrittmachern, und Gelenkprothesen. Stents werden implantiert, da sie die Prognose z.B. nach Dilatation⁵ 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. Mit der Verbesserung der strukturellen Eigenschaften dieser Stents, z.B. durch nanostrukturierte Oberflächen liessen sich derartige Probleme in Zukunft zu vermeiden.

- *Nano-Carrier*

Die Interaktion von Zellen und Nanomaterialien ist ein wichtiges Gebiet der laufenden Forschung. Abb. 5 zeigt die Bindung polymerer⁶, biokompatibler und nicht toxischer Nano-Carrier⁷ 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. Lang-

zeitstudien mit der Frage nach unerwarteten 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 den 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 und anderen Organen sowie beim Haarwuchs 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, sodass sie an frei wählbaren Zielstrukturen andocken und mit beliebigen Medikamenten beladbar sind. Viele der genannten Designkriterien können mit den heutigen polymerbasierten Nanomaterialien bereits erfüllt werden.

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*

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 Ära 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, virusinfizierte Körperzellen spezifisch zu erkennen und danach 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 die heutigen Pharmaka vermögen, z.B. zur Behandlung von Tumoren oder infektiösen Erkrankungen. Abb. 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 eine eigene räumliche Struktur besitzen; typische Beispiele für Organellen sind Mitochondrien, Lysosomen, der Zellkern, der Golgiapparat 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. Abb. 7 zeigt einen nanotechnologisch hergestellten Prototypen derartiger künstlicher Organellen, welche weder auf der Gentechnologie noch auf Stammzellen aufbauen.

8 *orphan diseases: Sehr seltene Krankheiten, die in der Praxis eines Allgemeinpraktikers höchstens einmal pro Jahr vorkommen.*

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 stellen sich z.B. die wichtige Frage, wie «Nano» mit «Bio» interagiert, etwa bei Zell-Nanopartikel-Interaktionen oder bei Aufnahme, Abbau und Ausscheidung von nanostrukturierten Objekten 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 erfolgversprechendsten 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 Standardfragestellungen 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 Fotokopierer, 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 im demnächst anlautenden «Nationalen Forschungsprogramm» zum Thema «Nutzen und Risiken von Nanopartikeln» zeigt. Die Schweiz spielte auch eine Pionierrolle in der Entwicklung von griffigen Instrumenten zur Reglementierung des industriellen Umgangs mit Nanomaterialien.

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 an 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 Selbstständigkeit, 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 bestimmte therapeutische Effekte mit einer hundertfach kleineren Substanzmenge 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 Potenzial für eine nachhaltige Medizin.

Zusammenfassung

- Nanotechnologien sind sehr vielfältig.
- Nanotechnologien im Laborumfeld werden rasch sehr wichtig werden (diagnostische Nanomedizin in vivo für präzisere Diagnostik und Früherkennung).
- Es besteht ein hohes Potenzial 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 der Schweiz und im Ausland untersuchen Vorteile ebenso wie Toxizitätsfragen von nanostrukturierten Objekten.
- Eine griffige Reglementierung wurde in der Schweiz als Pionierleistung bereits bearbeitet.

Kommerzielle und politische Dimension

Die Nanotechnologie wird von vielen als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts betrachtet, die nicht nur ihre absehbaren Hauptanwendungsbereiche, 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. Während historisch viele der Pionierleistungen für die Nanowissenschaften in der Schweiz stattgefunden haben, z.B. manifest in der oben erwähnten Verleihung des Nobelpreises für die Entwicklung der Raster-Tunnel-Mikroskope an Gerd Binnig und Heinrich Rohrer, wird die Nanomedizin in der schweizerischen Forschungspolitik im Vergleich zum internationalen Umfeld noch wenig wahrgenommen und gefördert. Immerhin gingen europäische Initiativen wie die Gründung der «European Society of Nanomedicine» von der Schweiz aus und die führenden Universitäten und technischen Hochschulen der Schweiz haben die Wichtigkeit des Gebiets auf lokaler Ebene zum Teil schon erkannt.

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 Grundlagenforschungen sind dabei unabdingbare Voraussetzung. Zellkulturexperimente, Untersuchungen in Organismen, Methoden der Systembiologie und der Einsatz von Methoden der Genomik⁹ und der Proteomik¹⁰ 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 Nanoobjekten 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

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.

Menschen notwendig werden.

Die klinische Erforschung und der frühe Einsatz neuer Therapien bei Patienten mit bislang unheilbaren Erkrankungen darf nicht durch übermässige regulatorische Hürden verunmöglicht werden, denn für einen breiten, Erfolg versprechenden 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 bekommen 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 Philosophie¹¹ zum Beispiel deklariert, dass die sogenannten 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 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, das Auswirkungen auf Gesellschaft, ökologische Nachhaltigkeit, Fragen der Entwicklungsländer und philosophische Implikationen nicht ausschliesst.

11 Erklärung siehe unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Transhumanismus>.

Die breite Betrachtungsweise der Nanomedizin macht sie zu einem faszinierenden interdisziplinären Forschungsgebiet. Der Dialog zwischen Naturwissenschaft, Medizin, Geisteswissenschaft und Gesellschaft ist jedoch nicht einfach und eine grosse Herausforderung in einer Zeit der immer stärkeren Spezialisierung in Gesellschaft und Wissenschaft¹².

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 dabei ausschlaggebend:

- Welche heute unbeherrschbaren 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?

Weitergehende Informationen

- 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>)

12 Die «European Conference for Clinical Nanomedicine», die jährlich in Basel stattfindet, hat zum Ziel, die intensive Interaktion zwischen Naturwissenschaftlern und Ärzten in einem Umfeld zu ermöglichen, welches sowohl die Präsentation neuer technologischer Entwicklungen, klinischer Erfahrungen als auch die kritische Hinterfragung des Gebietes erlaubt (<http://www.clinam.org/conference>).