

M. Simkó*, U. Fiedeler,
A. Gzásó, M. Nentwich

Können Nanopartikel in das Gehirn gelangen?

Zusammenfassung

Die Verwendung von kleinen Trägern für Arzneistoffe – wie zum Beispiel von Nanopartikeln für eine zielgerichtete Therapie – ist schon eine sehr alte Idee und Wunschtraum der medizinischen Forschung. In einzelnen Fällen scheint sich dieser Traum zu verwirklichen, da sich einzelne sogenannte Nano-Trägersysteme, an denen Arzneimittel gebunden sind, schon in der klinischen Anwendung befinden. So konnte bereits gezeigt werden, dass eine selektive Anreicherung bestimmter Arzneistoffe im Zielgewebe erreicht werden kann. Nanopartikel können auch als Trägersysteme für die Überwindung von biologischen Barrieren wie die Blut-Hirn-Schranke genutzt werden, um spezifische Arzneimittel in jene Regionen des Gehirns zu transportieren, in die sie normalerweise nicht gelangen würden. So können nanopartikuläre Trägersysteme der räumlichen und zeitlichen Verteilung der pharmakologischen Mittel im Gehirn dienen und die Behandlung und Heilung von Krankheiten, die bisher nicht zu behandeln waren, verbessern. Da bisher nur wenige Studien zur unbeabsichtigten Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Nanopartikel bzw. zu anderen Mechanismen wie dem Transport durch den Riechnerv vorliegen, können endgültige Aussagen über gesundheitliche Auswirkungen nur spekulativ sein.

* Korrespondenzautorin

Einleitung

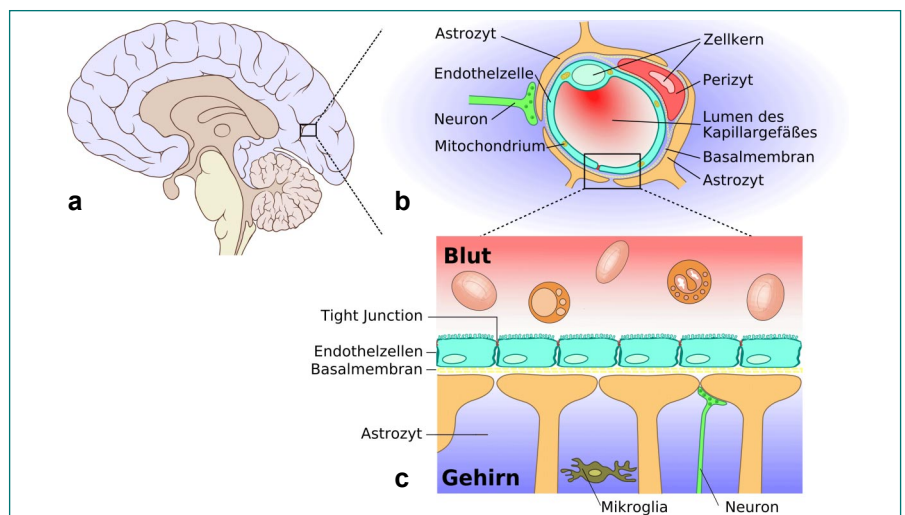
Die Verwendung von kleinsten Partikeln als Arzneistoffträger zur zielgerichteten Therapie wird bereits seit mehr als 20 Jahren diskutiert und erforscht. Für einzelne sog. Nano-Trägersysteme, welche gezielt mit Arzneimitteln gebunden verabreicht werden, konnte bereits eine selektive Anreicherung eines Arzneistoffs im Zielgewebe nachgewiesen werden. Große Hoffnungen werden in Nano-Trägersysteme gesetzt, welche natürliche Barrieren wie die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden können, um gezielt Arzneistoffe ans Zielgewebe zu transportieren und somit bislang unheilbare neurologische Krankheiten zu heilen. Die BHS stellt die Abgrenzung zwischen dem zirkulierenden Blut und der Gewebsflüssigkeit des Zentralen Nervensystems dar. Ihre Funktion ist der Schutz der empfindlichen Nervenzellen vor Fremdstoffen und Infektionen aus dem Blut. Diskutiert wird auch, ob Nanopartikel ungewollt in das zentrale Nervensystem gelangen und somit gesundheitliche Schädigungen induzieren können. In diesem Dossier werden die Funktionsweise der BHS erläutert und die positiven Wirkungen durch die neue Therapiemöglichkeiten, aber auch die negativen Effekte der Nanopartikel, die ungewollt in das Gehirn gelangen, diskutiert.

Die Blut-Hirn-Schranke

Das Gehirn ist von einem Netzwerk feiner Blutgefäße durchzogen. Durch diese Blutgefäße, die Kapillaren, wird das Gehirn u. a. mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Die Wände dieser Blutgefäße bilden zusammen die sogenannte Blut-Hirn-Schranke. Sie ist eine nicht nur beim Menschen, sondern bei allen Landwirbeltieren im Gehirn vorhandene physiologische Barriere zwischen dem Blutkreislauf und dem Gehirn. Ihre Aufgabe ist es, das Gehirn vor im Blut zirkulierenden Krankheitserregern, Giftstoffen und Botenstoffen zu schützen. Die BHS stellt somit einen hochselektiven Filter dar, über den die vom Gehirn benötigten Nährstoffe zugeführt und die entstandenen Stoffwechselprodukte abgeführt werden. Die Ver- und Entsorgung werden durch eine Reihe spezieller Transportprozesse gewährleistet.

Innerhalb des Zentralnervensystems sind die Räume zwischen den Neuronen (Nervenzellen) fast völlig mit Glia- oder Endothelzellen und ihre Ausläufer ausgefüllt (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Darstellung der Blut-Hirn-Schranke,
a: Querschnitt durch das Gehirn,
b: Schema der BHS,
c: Darstellung der zellulären Struktur (nach¹¹).



Der gesamte Stoffwechsel der Nervenzellen verläuft über diese Endothelzellen. Sie dienen zum Einbau der Nervenzellen und -fasern und zu ihrer Ernährung und Isolation. Eine Form der Gliazellen sind die Astrozyten (Abbildung 2). Sie besitzen zahlreiche Fortsätze, mit denen sie sich an der Wand der Kapillaren festhalten und eine, die Kapillaren allseitig umgebende, nahezu spaltenlose Endothelauskleidung bilden. Die Gefäßwände der Kapillargefäße, die die Blut-Hirn-Schranke bilden, weisen eine Besonderheit auf, die sie von anderen Blutgefäßen im Körper unterscheidet: Zwischen den benachbarten Gefäßwandzellen (sog. Kapillar-Endothelzellen) bestehen feste Verbindungen. Sie werden von speziellen Eiweißkomplexen gebildet, die als „tight junctions“ (dichte Verbindungen) bezeichnet werden. Tight junctions (Abbildung 3) sind schmale Bänder aus Membranproteinen, die die Epithelzellen vollständig umschlingen, und mit den Bändern der Nachbarzellen in enger Verbindung stehen. Auf diese Weise verschließen die tight junctions den Zellzwischenraum und bilden eine sog. Diffusionsbarriere, die den Fluss von Molekülen über das Epithel kontrolliert.

Tight junctions haben somit drei wesentliche Funktionen:

1. eine Barrierefunktion durch Abdichtung des Zellzwischenraumes (Interzellularraumes),
2. die mechanische Stabilisierung des Epithelzellverbands und
3. die Aufrechterhaltung der Polarität der Epithelzellen, indem sie das freie Flotieren von Membrankomponenten entlang der Zellmembran verhindern.

Substanzen, die aus dem Blut ins Gehirn bzw. aus dem Gehirn ins Blut gelangen sollen, können somit nicht an den Zellen vorbei, sondern müssen mittels spezieller Transportsysteme durch die Gefäßwandzellen hindurch geschleust werden (Abbildung 4). Dieser kontrollierte Prozess ermöglicht einen gezielten Stoffaustausch zwischen Nervenzellen und Blut, und schützt die Nervenzellen vor dem Eindringen schädlicher Substanzen. Ungehindert durch gelassen werden solche Stoffe, die für die Versorgung des Gehirns notwendig sind, nämlich Sauerstoff und Kohlendioxid. Mittels spezifischer Transportsysteme werden jedoch D-Glukose, D-Hexose, einige L-Aminosäuren und einige fett(lipid)-lösliche Stoffe durch die BHS transportiert. Ebenso werden Abbauprodukte ins Blut abgegeben. Eine gewisse Barriere stellen die Endfortsätze der Astrozyten für zahlreiche Stoffe wie bestimmte Hormone, nicht lipid-lösliche, wasserlösliche und chemische Subs-

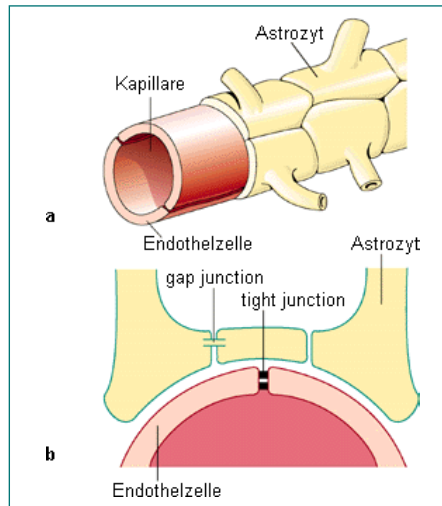


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kapillare im Gehirn, a: Kapillare mit Astrozyten an der Oberfläche, b: Querschnitt durch eine Kapillare¹²

tanzen sowie Proteine dar und sichern dadurch die Aufrechterhaltung eines konstanten Milieus für die Neuronen des Nervensystems.

Die Permeabilität (Durchlässigkeit) der Blut-Hirn-Schranke unterliegt auch den Schwankungen physiologischer Bedingungen, d. h. im Rahmen der normalen Lebensvorgänge kommt es zu vorübergehenden Schwankungen der Permeabilität. Wird die Permeabilität der BHS bzw. der Kapillärwände chronisch verändert, kann es zu Übertritten von Substanzen und in Folge zu Schädigungen der in diesem Bereich liegenden Nervenzellen kommen. Es ist bekannt, dass bei starken Temperaturerhöhungen im Gehirn die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zunimmt. Dieses Phänomen kann für medizinische Therapien genutzt werden. Andererseits verhindert oder erschwert diese Barriere viele Behandlungsmöglichkeiten von neu-

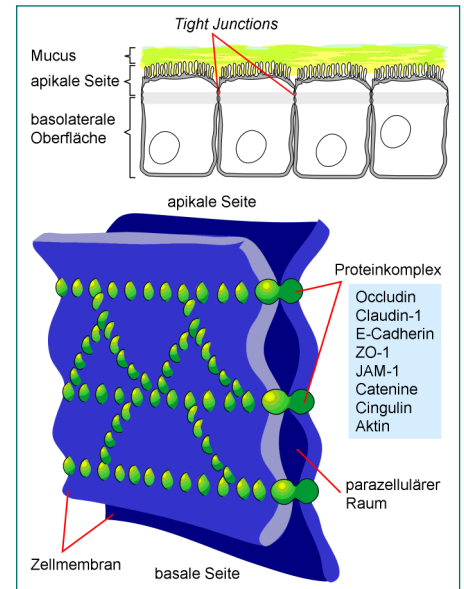


Abbildung 3: Schematische Darstellung der tight junctions (nach¹³)

rologischen Erkrankungen, da viele Wirkstoffe die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können. Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke ist daher ein wichtiges und aktuelles Forschungsgebiet, um Krankheiten des zentralen Nervensystems zu behandeln.

Wie schon erwähnt, muss die Blut-Hirn-Schranke trotz ihrer Funktion als Schutzbarriere auch den Transport von Nährstoffen zum Gehirn bzw. den Abtransport von Stoffwechselprodukten aus dem Gehirn gewährleisten. So überwinden wasserlösliche Stoffe und Peptide diese Barriere durch spezifische Transporter oder spezielle Kanäle in der Zellmembran (Diffusion, parazellulärer Transport, spezifische Transporter-Proteine, rezeptorvermittelter Transport, adsorptiver Transport, siehe Abbildung 4), während die anderen löslichen Verbindungen diese Barriere durch passive Diffusion passieren.

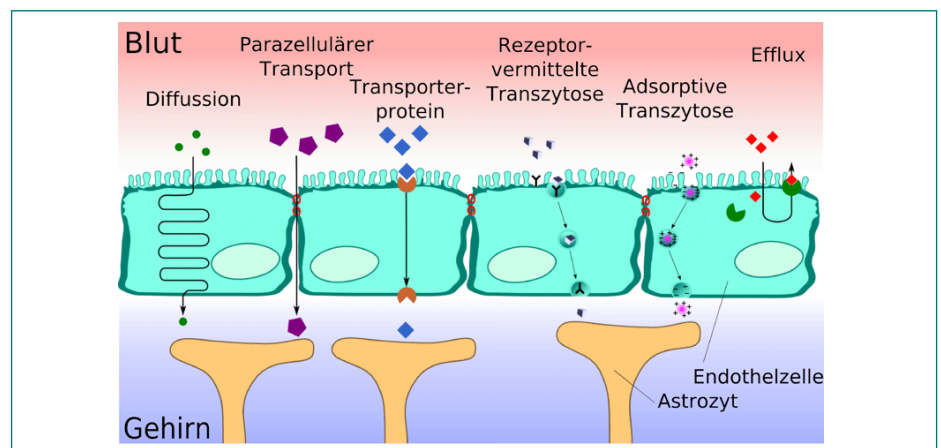


Abbildung 4: Darstellung der verschiedenen Transportwege durch die BHS¹⁴

Nanopartikel und die Blut-Hirn-Schranke: Eine Möglichkeit für die Behandlung von Krankheiten – Gibt es auch Risiken?

Nanopartikel können als Trägersysteme für das Überwinden der BHS genutzt werden, um spezifische Arzneimittel in Regionen des Gehirns zu transportieren, wo sie normalerweise nicht hingelangen würden. Diese können an den Oberflächen mit bestimmten Materialien überzogen sein oder so fabriziert werden, dass sie die BHS überwinden können und die Therapiemittel dorthin transportieren, wo sie gebraucht werden. So können nanopartikuläre Trägersysteme der räumlichen und zeitlichen Verteilung der pharmakologischen Mittel im Gehirn dienen und die Heilung von Krankheiten, die bisher nicht zu behandeln waren, ermöglichen. So ist es beispielsweise möglich, eine gewebespezifische Anreicherung einer Arznei zu erreichen, spezielle Depotwirkungen zu erzielen und körpereigene Barrieren wie die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Auf diese Art und Weise können auch größere Konzentrationen an Arzneistoffen mit verbesserter Wirkung appliziert werden. Die Forschung und Entwicklung in diesem Bereich nimmt heute enorm zu und ist zunehmend vielversprechend, um Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder bestimmte Gehirntumore zu behandeln. Zurzeit werden die meisten Applikationen von nanopartikulären Trägersystemen mit Arzneistoffen verbunden, die bereits im klinischen Gebrauch sind. In der Erforschung sind auch die verschiedensten Szenarien für die Anwendung von nanopartikulären Trägersystemen. So wird zum Beispiel an Ratten erforscht, ob der direkte Transport von Genen (Gentherapie) mittels Nano-Träger in bestimmte Areale des Gehirns möglich ist, um geschädigtes Erbmaterial zu ersetzen und so zum Beispiel die Parkinsonsche Erkrankung zu behandeln¹.

Eine bereits verwendete Therapieform, die die BHS zwar nicht überwindet, ist die so genannte Überwärmungstherapie mit Hilfe von Nano-Eisenpartikeln, um Hirntumore wie das Glioblastom zu behandeln. Dabei werden den Patienten magnetisierfähige eisenhaltige Nanopartikel direkt in den Hirntumor gespritzt. Da diese – auch „Trojanischen Pferde“ genannt – mit einer Schicht aus Zuckermolekülen umhüllt sind, werden die Nanopartikel von den Tumorzellen aktiv aufgenommen². Auf diese Weise werden die Krebszellen mit eisenhaltigen Partikeln voll gepackt,

die dann durch elektromagnetische Felder gezielt erhitzt werden. Durch die Überhitzung werden die Tumorzellen abgetötet. Was allerdings mit den im Gehirn verbleibenden Nanopartikeln geschieht, was sie dort verursachen oder ob sie ausgeschieden werden, ist zurzeit unklar^{3; 4}.

In einer In-vitro-Studie⁵ wurde gezeigt, dass TiO₂-Nanopartikel oxidativen Stress⁶ auslösen können, und zwar in bestimmten Gehirnzellen, nämlich in den sog. Mikroglia-Zellen (phagozytierende Immunzellen des Zentralnervensystems). Damit dies passiert, muss zuerst die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden. In vivo Studien haben genau dies bisher nicht eindeutig bestätigt. Es wurde an Ratten gezeigt, dass die Injektion von TiO₂-Nanopartikeln direkt in die Blutbahn nicht zu einer Anreicherung der Partikel im Gehirn geführt hat⁷. Eine neuere Studie zeigt jedoch, dass relativ hohe Konzentrationen an TiO₂-Nanopartikel, die trächtigen Mäuse injiziert wurden, im Gehirn der Nachkommen nachweisbar waren⁸. Eine weitere Studie der gleichen Forschungsgruppe zeigte Veränderungen an der DNA (Genexpression) des Gehirngewebes der Föten⁹. Hier wurden möglicherweise die BHS, aber auch die Barriere zwischen Muttertier und Plazenta überwunden. Möglich sind hier auch andere Wirkmechanismen als die Überwindung physiologischer Barrieren, denn während der Embryonalphase ist die BHS nicht vollständig ausgebildet. Die ForscherInnen wiesen jedoch darauf hin, dass die festgestellten Effekte nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind. Insbesondere ist die biologische Relevanz der beschriebenen Genveränderungen unklar. Leider gibt es bisher noch zu wenige Ergebnisse, um endgültige Aussagen über die Durchgängigkeit von TiO₂-Nanopartikeln durch die Blut-Hirn-Schranke erzielen zu können.

Eine weitere Möglichkeit, wie Nanopartikel ins Gehirn gelangen können, ist der Weg über den Riechnerv, wobei die Blut-Hirn-Schranke umgegangen wird. Der Riechnerv (*nervus olfactorius*) hat über seine langen Ausläufer (Axone) eine direkte Verbindung zum Gehirn. Daher ist es vorstellbar, dass eingeatmete Nanopartikel in den Riechnerv gelangen und entlang der Axone zum Gehirn transportiert werden. Dieses Phänomen wurde bei Ratten beobachtet. Es wurde gezeigt, dass einzelne kohlenstoffhaltige Nanopartikel nach Inhalation über den in der Nase befindlichen Riechkolben am Riechnerv entlang ins Gehirn transportiert werden¹⁰. Es ist jedoch unklar, inwieweit dieses Resultat auf den Menschen übertragbar ist, da sich die anatomischen Verhältnisse des Gehirns der Ratten von denen des Menschen völlig

unterscheiden. Auch in diesem Fall ist es bislang unklar, ob die auf diese Art und Weise transportierte Konzentration an Nanopartikeln, welche eher sehr gering sein dürfte, biologisch und somit gesundheitlich relevant ist. Nur bei stetiger Exposition und bei einer Exposition mit hohen Konzentrationen an Nanopartikel könnte dieser Mechanismus gesundheitliche Folgen haben.

Fazit

Künstlich hergestellte Nanopartikel können so eingesetzt werden, dass natürliche physiologische Barrieren wie die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden können. Dieses Phänomen kann insofern genutzt werden, als Arzneimittel gezielt in die Bereiche des Organismus transportiert werden können, wo sie gebraucht werden, wie beispielsweise ins Gehirn. Die Frage ist, ob Nanopartikel auch über andere Mechanismen, wie entlang des Riechnervs, ins Gehirn gelangen können, ist Gegenstand der Forschung. Ebenso ist bislang nicht bekannt, ob Nanopartikel unbeabsichtigt die BHS passieren und dort eventuell Schädigungen hervorrufen können. Die wenigen bislang durchgeführten Studien zu den Risiken der ins Zentrale Nervensystem gelangten Nanopartikel sind kontrovers. Daher kann zurzeit keine eindeutige Aussage über die gesundheitlichen Auswirkungen der unbeabsichtigten Exposition durch Nanopartikel des Gehirns gemacht werden.

Anmerkungen und Literaturhinweise

- ¹ Zhang, Y., Calon, F., Zhu, C., Boado, R. J. und Pardridge, W. M., 2003, Intravenous nonviral gene therapy causes normalization of striatal tyrosine hydroxylase and reversal of motor impairment in experimental parkinsonism, *Hum Gene Ther* 14(1), 1-12.
- ² Simkó, M., Fiedeler, U., Gázsó, A. und Nentwich, M., 2008, Einfluss von Nanopartikeln auf zelluläre Funktionen. NanoTrust-Dossiers Vol. Nr. 7 hrsg. v. hrsg. v. Institut für Technikfolgen-Abschätzung, Wien.
- ³ Jordan, A. und Maier-Hauff, K., 2007, Magnetic nanoparticles for intracranial thermotherapy, *J Nanosci Nanotechnol* 7(12), 4604-6.
- ⁴ Jordan, A., Scholz, R., Maier-Hauff, K., van Landeghem, F. K., Waldoefner, N., Teichgraber, U., Pinkernelle, J., Bruhn, H., Neumann, F., Thiesen, B., von Deimling, A. und Felix, R., 2006, The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma, *J Neurooncol* 78(1), 7-14.

- ⁵ Long, T. C., Saleh, N., Tilton, R. D., Lowry, G. V. und Veronesi, B., 2006, Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity, *Environ Sci Technol* 40(14), 4346-52.
- ⁶ Simkó, M., Gázsó, A., Fiedeler, U. und Nentwich, M., 2009, *Nanopartikel, Freie Radikale und Oxidativer Stress NanoTrust-Dossiers* Vol. Nr. 12 hrsg. v. hrsg. v. Institut für Technikfolgen-Abschätzung, Wien.
- ⁷ Fabian, E., Landsiedel, R., Ma-Hock, L., Wiench, K., Wohlleben, W. und van Ravenzwaay, B., 2008, Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats, *Arch Toxicol* 82(3), 151-7.
- ⁸ Takeda, K., Suzuki, K., Ishihara, A., Kubo-Irie, M., Fujimoto, R., Tabata, M., Oshio, S., Nihei, Y., Ihara, T. und Sugamata, M., 2009, Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems, *J Health Sci* 55, 95-102.
- ⁹ Shimizu, M., Tainaka, H., Oba, T., Mizuo, K., Umezawa, M. und Takeda, K., 2009, Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse, *Part Fibre Toxicol* 6, 20.
- ¹⁰ Oberdorster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W. und Cox, C., 2004, Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, *Inhal Toxicol* 16(6-7), 437-45.
- ¹¹ http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d8/Blood-brain_barrier_02.png.
- ¹² http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/warmuth-carsten-2003-05-19/HTML/Warmuth_html_39865938.png.
- ¹³ http://php.med.unsw.edu.au/cellbiology/images/c/c3/Tight_junction3.jpg.
- ¹⁴ http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=288.

IMPRESSUM:

Medieninhaber: Österreichische Akademie der Wissenschaften; Juristische Person öffentlichen Rechts (BGBl 569/1921 idF BGBl I 130/2003); Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien

Herausgeber: Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA); Strohgasse 45/5, A-1030 Wien; www.oeaw.ac.at/ita

Erscheinungsweise: Die NanoTrust-Dossiers erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung im Rahmen des Projekts NanoTrust. Die Berichte werden ausschließlich über das Internetportal „epub.oeaw“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt: epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/

NanoTrust-Dossier Nr. 014, September 2009: epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier014.pdf

ISSN: 1998-7293



Dieses Dossier steht unter der Creative Commons (Namensnennung-NichtKommerziell-KeineBearbeitung 2.0 Österreich) Lizenz: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/at/deed.de