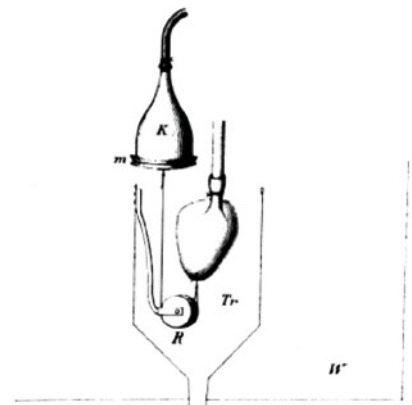
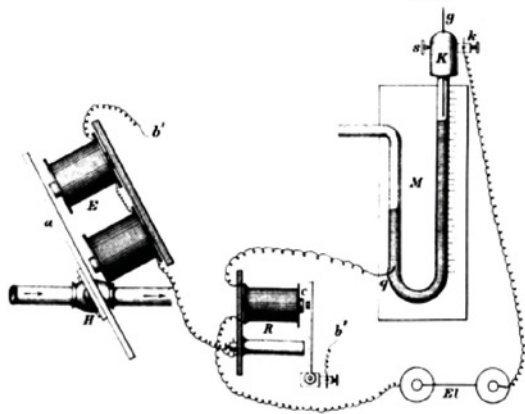
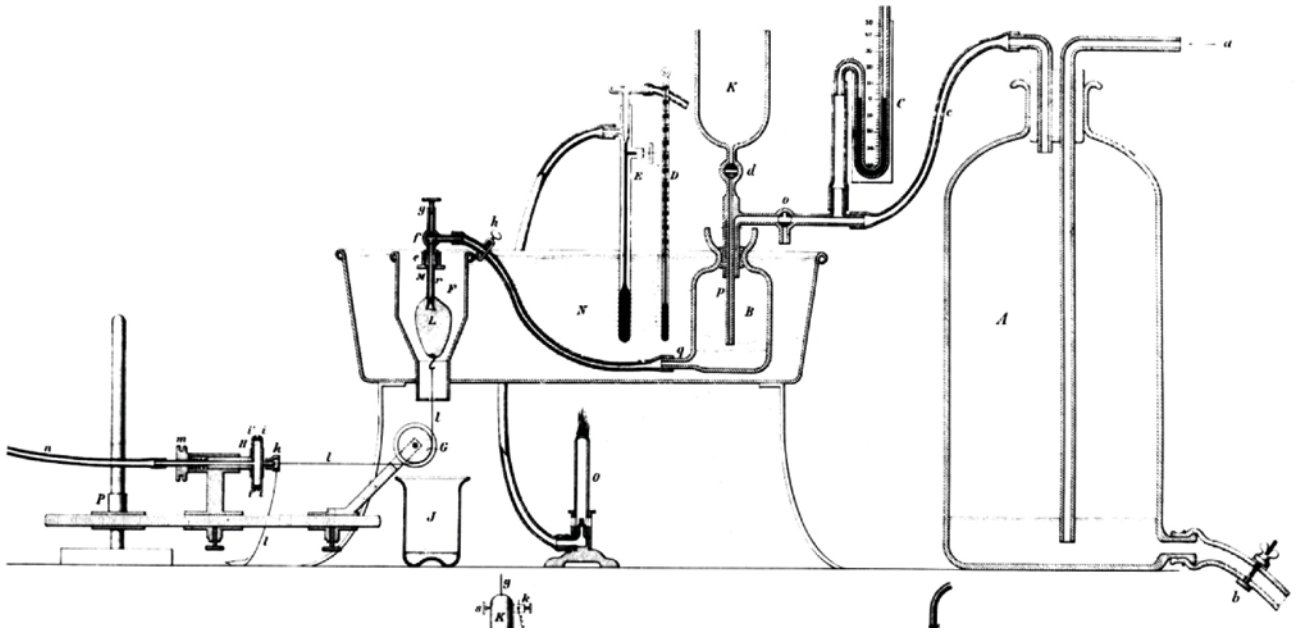


Das Herz als Detektor

Künstliche Nanopartikel begegnen uns immer häufiger im Alltag und gelten als Hoffnungsträger der Medizin – ob sie jedoch der Gesundheit schaden und, wenn ja, wie, bleibt unklar. Auf der Grundlage eines über 100 Jahre alten Versuchsaufbaus, dem sogenannten Langendorff-Herz, hat der Physiker Andreas Stampfl herausgefunden, wie Nanopartikel auf das Herz wirken

Link
www.helmholtz-muenchen.de/toxi/arbeitsgebiete/herzfunktionsbeeinflussung-durch-nanomaterialien



1895 veröffentlichte Oskar Langendorff dieses Schema seines Experimentes. Noch heute heißt der Aufbau Langendorff-Herz und wird vielfach angewendet, um aktuelle Fragestellungen zu untersuchen

Im Jahr 1895 startet der deutsche Arzt und Wissenschaftler Oskar Langendorff ein ungewöhnliches Experiment. Er entnimmt das Herz einer Katze, schließt es an eine komplizierte Apparatur aus Schläuchen und Behältern an und durchspült es mit einem konstanten Blutstrom. Das Ziel der Prozedur: Das Herz soll selbstständig und kontinuierlich weiterschlagen – ganz ohne Verbindung zum restlichen Körper. Das Experiment ist kein einfaches Unterfangen, denn schon bei geringen Unregelmäßigkeiten im Blutfluss erstarrt der Herzmuskel. Doch nur mit dem isolierten Herzen – so Langendorffs Überzeugung – könne man herausfinden, wie genau das Organ arbeite. Das bereits über 100 Jahre alte Langendorff-System wird auch heute noch eingesetzt, um aktuelle Fragestellungen zu untersuchen.

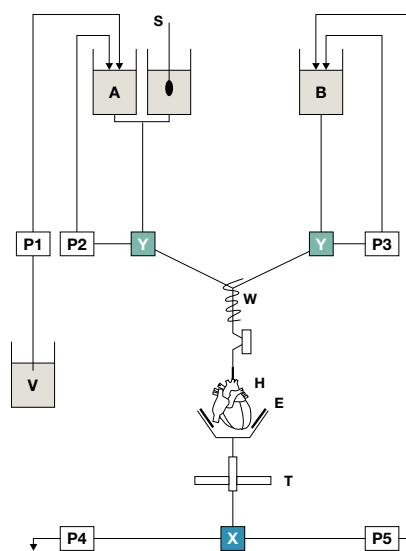
Wie Langendorff misst auch der Biophysiker Andreas Stampfl vom Institut für Toxikologie des Helmholtz Zentrums München die Herzfrequenz und zusätzlich das EKG des Herzens. Stampfl möchte herausfinden, wie das Herz auf bestimmte künstliche Nanopartikel reagiert. Das gemeinsam mit Prof. Reinhard Nießner, dem Direktor des Instituts für Wasserchemie und Chemische

Balneologie der TU München, durchgeführte Projekt soll vor allem wichtige Erkenntnisse für die Medizinforschung liefern. Beeinflussen die winzigen, höchstens 100 Nanometer großen Teilchen Herzfrequenz und EKG? Und wenn ja, mit welchen Mechanismen? Zu diesen Fragen gibt es bislang kaum Erkenntnisse, und das obwohl die Nachfrage nach künstlichen Nanopartikeln in Medizin und Industrie stetig ansteigt.

Ein ganzes Organ als Testsystem

Die genauen Einflüsse der Partikel auf die Funktion einzelner Organe sind im komplexen System Körper nur schwer auszumachen. Zwar stellen epidemiologische Studien an Herzpatienten bereits seit Jahrzehnten eine schädliche Wirkung von Feinstaub aus der Luft auf das Herz-Kreislauf-System fest. Doch ob die Schäden direkt durch Nanopartikel ausgelöst werden oder indirekt, zum Beispiel durch Stoffwechselprozesse oder Entzündungsreaktionen, lässt sich nicht feststellen. Auch Studien an einzelnen Herzzellen in Kultur lassen viele Fragen offen. „Testet man Nanopartikel an einer Zellkultur, können kaum Funktionsveränderungen ▶

Langendorff-Herz schematisch



An einem sogenannten Langendorff-Herzen, einem isolierten, mit Nährlösung als Blutersatz durchspülten Nagetier-Herzen, testen die Wissenschaftler, ob Nanopartikel eine Wirkung auf die Herzfunktion haben.

Das System besteht aus zwei Perfusionswegen: Gefäß **A** mit Lösung zum Auswaschen des Herzens **H** und Gefäß **B**, das die rezirkulierende und partikelhaltige Lösung enthält. Beide Lösungen werden mit Carbogen durchströmt, damit sie sauerstoffgesättigt sind. Pumpe **P4** sorgt dafür, dass das Perfusat während der Auswaschphase verworfen wird. Durch ein Dreiwegventil **X** wird nach der Auswaschphase auf den Perfusionskreislauf mit **P5** umgeschaltet. Die Pumpen **P2** und **P3** sorgen dafür, dass die Lösungen jeweils in dem gerade nicht verwendeten Kreislauf **A** oder **B** zirkulieren, damit die Schläuche immer sauerstoffgesättigte Lösung enthalten. Pumpe **P1** ist durch eine Lichtschranke **S** gesteuert, um die Menge an Perfusionslösung in Gefäß **A** konstant zu halten. Zwischen den Perfusionslösungen wird durch zwei gegenläufig gekoppelte Dreiwegventile **Y** auf Kreislauf **A** bzw. **B** umgeschaltet. Mit dem Tropfenzähler **T** wird die das Herz durchströmende Lösungsmenge bestimmt. Mit den Elektroden **E** wird das Elektrokardiogramm abgeleitet

der Zellen und nur wenige ausgeschiedene Substanzen untersucht werden. Welche dieser Substanzen jedoch letztlich eine Veränderung der tatsächlichen Organfunktion hervorrufen, weiß man nicht“, erklärt Stampfl. Dem Wissenschaftler war klar: Ein ganzes Organ musste als Testsystem etabliert werden. Dafür ist das Langendorff-Herz optimal geeignet.

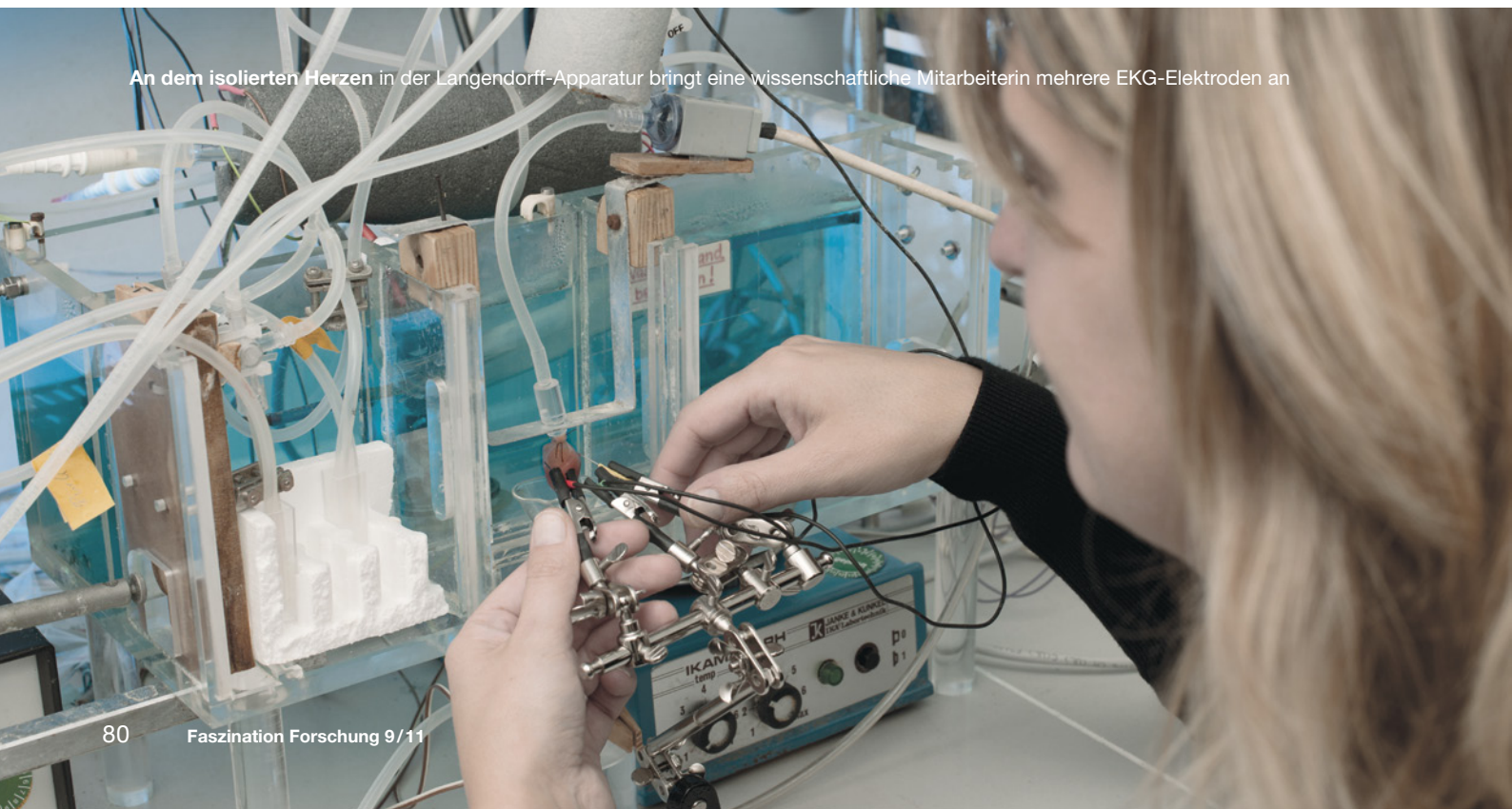
Erhöhte Frequenz und Rhythmusstörungen

Um das isolierte Herz kontinuierlich dem Einfluss künstlicher Nanopartikel aussetzen zu können, entwickelte Stampfl den ursprünglichen Versuchsaufbau Langendorffs weiter. Er fügte einen zweiten Kreislauf hinzu, in dem die Lösung, die durch das Herz geflossen war, nach einer Stabilisierungsphase wieder zurückgepumpt wurde und das Herz dann wieder durchströmte. Auf diese Weise können die Forscher Botenstoffe, die das Herz ausschüttet, anreichern und so die genauen Reaktionen des Herzens auf die Nanoteilchen nachvollziehen. Stampfl setzte das isolierte Herz einer Reihe gängiger künstlicher Nanopartikel aus – mit deutlichem Ergebnis: Das Organ reagierte auf bestimmte Typen der Partikel

mit einer erhöhten Frequenz, Rhythmusstörungen und veränderten EKG-Werten, wie sie für Herzerkrankungen typisch sind. Diese Veränderungen hängen von der Art und der Konzentration der Partikel ab.

Verantwortlich für die Schädigungen des Herzens durch Nanopartikel ist nach Ansicht von Stampfl und Nießner sehr wahrscheinlich der Botenstoff Noradrenalin, der von Nervenzellendenungen im Herzen ausgeschüttet wird. Er beschleunigt die Herzfrequenz und spielt im zentralen Nervensystem eine wesentliche Rolle. Andere Forschergruppen konnten bereits nachweisen, dass Nanopartikel auch hier eine schädliche Wirkung haben. Die Versuche der Arbeitsgruppe Stampfl zeigen vor allem eine wichtige Charakteristik des Herzmodells: Es kann zwischen verschiedenen Nanopartikeltypen unterscheiden. Diese wesentliche Eigenschaft macht es zu einem hochsensiblen Beurteilungssystem für die Medizinforschung. Hier werden künstliche Nanopartikel immer öfter als Transportvehikel eingesetzt. Der Grund: ihre große Oberfläche. An ihr lassen sich gut Wirkstoffe anheften, die von den Teilchen dann zu einem Zielort im Körper, etwa zu einem Tumor, transportiert werden.

An dem isolierten Herzen in der Langendorff-Apparatur bringt eine wissenschaftliche Mitarbeiterin mehrere EKG-Elektroden an



Die Eigenschaften eines Wirkstoffes können sich durch das Anheften an solche „Nanocontainer“ gezielt verändern lassen: Einige herkömmliche Krebsmedikamente beispielsweise werden rasch aus dem Körper ausgeschieden oder wirken zu einem großen Teil auch auf Gewebe, in denen sie gar nicht benötigt werden. Sind sie jedoch an ein bestimmtes Nanopartikel angeheftet, verhalten sie sich ganz anders: Sie zirkulieren länger im Körper. Weitere Modifikationen können zudem dafür sorgen, dass die Partikel ganz spezifisch nur in Krebszellen aufgenommen werden oder die transportierte „Fracht“ zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt freigesetzt wird. Dies führt nicht nur dazu, dass das Medikament besser wirkt, der Tumorpatient muss es auch in geringeren Konzentrationen und weniger oft appliziert bekommen.

Transportvehikel im Nanomaßstab

Vor allem sogenannte „Carbon Nanotubes“ sind unter Nanoforschern als Transportvehikel im Gespräch. Die äußere Wand dieser kleinen Kohlenstoffröhrchen ist nur etwa einen Nanometer dick, die Röhrchen selbst sind um ein Vielfaches länger. Diese Struktur macht sie sehr

stabil und schafft viel Platz zum Anheften eines oder gar mehrerer Wirkstoffe. Zudem besitzen die Partikel noch eine weitere für Therapien sehr nützliche Eigenschaft: Sie absorbieren Licht aus dem nahen Infrarotbereich (NIR). Dieses Licht besitzt eine Wellenlänge zwischen 700 und 1100 Nanometern. Die Nanopartikel, die sich aufgrund der Therapie im Tumor angereichert haben, werden durch das Licht erhitzt. Diese Eigenschaft kann beispielsweise als eine Art Schalter verwendet werden, um einen Wirkstoff gezielt in die Zelle zu entlassen oder aber den Tumor direkt durch Hitze zu zerstören. Erste Versuche an Mäusen zeigten bereits Erfolge.

Jede Substanz muss getestet werden

Und doch, so vielversprechend Nanopartikel für die Medizin sein mögen, über ihre Wirkung im Körper ist bislang wenig bekannt. Hier könnte Stampfls neues Herzmodell einen entscheidenden Beitrag leisten, denn es zeigt, ob eine Substanz die Herzfunktion beeinflusst. Das Modellherz könnte als Testorgan dienen, um künftig diejenigen Partikeltypen auszuwählen, die das Herz nicht schädigen. „Das könnte beispielsweise für Pharmafirmen ▶

Mittels der EKG-Elektroden werden die Herzströme gemessen, während das Organ mit einer mit Nanopartikeln angereicherten Lösung durchspült wird und einige Zeit später, nachdem es mit Nanopartikel freier Lösung durchspült wurde

interessant sein, die ein neues Medikament auf Basis von Nanopartikeln herstellen möchten“, meint Andreas Stampfl. Der Bedarf der Hersteller an einem guten Testsystem sei dabei groß. Denn es reiche nicht aus, nur bestimmte Klassen von Partikeln zu testen. „Der gleiche Partikeltyp von verschiedenen Herstellern kann sich bereits vollkommen unterschiedlich verhalten“, erklärt der Biophysiker. Jede Substanz muss also einzeln getestet werden.

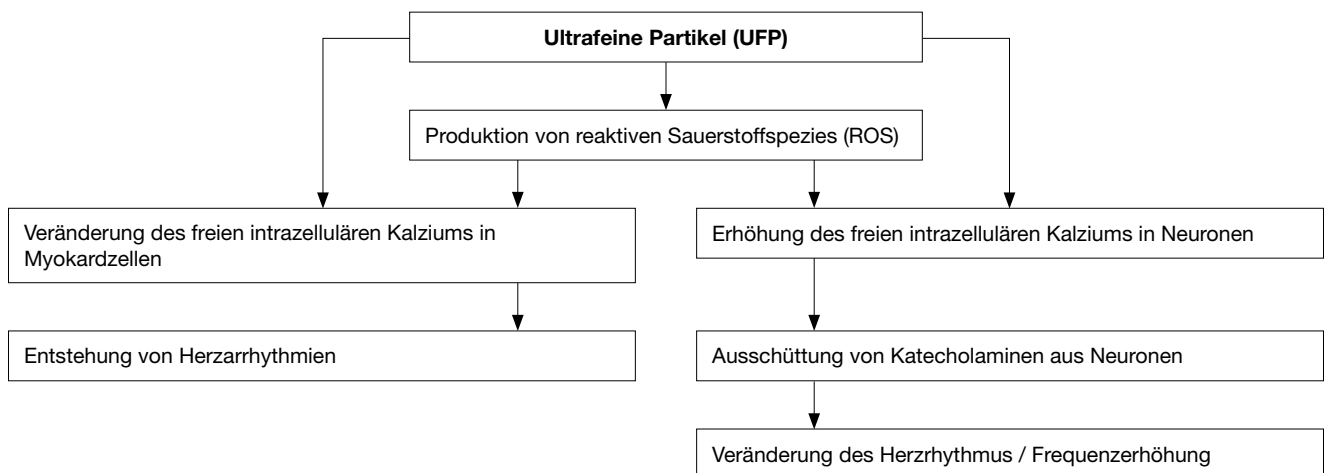
Doch nicht nur als Trägerstoff für Medikamente sind künstliche Nanopartikel interessant. Wir kommen auch ständig mit ihnen im Alltag in Kontakt. Nanopartikeltypen finden sich in zahlreichen Industrieprodukten. Sie färben Tinten und Lacke, machen Autoreifen belastbarer oder sorgen dafür, dass das Salz im Streuer nicht verklumpt. Die Nanopartikel verleihen den Produkten hierbei einzigartige Eigenschaften: Die große Oberfläche von Titandioxid (TiO₂) etwa verändert die Lichtbrechung und sorgt für einen hohen Brechungsindex, sodass die Substanz strahlend weiß erscheint. Es wird daher oft als weiße Deckfarbe, als UV-Blocker in Sonnencremes, aber auch als Färbemittel in Zahnpasten verwendet.

Eine große wirtschaftliche Bedeutung hat der sogenannte Flammruß, von dem jährlich mehr als acht Millionen Tonnen produziert werden. Er findet sich vor allem in Autoreifen und Plastik. Die geringe Größe der nur 14 Nanometer großen Teilchen macht sie zudem zu einem geeigneten Färbemittel – beispielsweise für Druckerfarbe in Fotokopierern.

Nimmt das Herz dauerhaften Schaden?

An ihrem Herzmodell testeten Stampfl und sein Team Flammruß und Titandioxid sowie funkenerzeugten Kohlenstoff. Auch Siliziumdioxid, mehrere Aerosile®, die beispielsweise als Verdickungsmittel in Kosmetika eingesetzt werden, und der Kunststoff Polystyren wurden untersucht. Das Ergebnis: Einige der getesteten Partikel beeinflussten die Herzfunktion negativ. So führten Flammruß, funkenerzeugter Kohlenstoff, Titandioxid und Siliziumdioxid zu einer Erhöhung der Herzfrequenz von bis zu 15 Prozent. Außerdem veränderten sie die EKG-Werte, die sich, auch nachdem das Herz mit Nanopartikel-freier Lösung durchspült wurde, nicht normalisierten. „Das ist ein deutlicher Hinweis auf eine

Ultrafeine Partikel können den Herzrhythmus beeinflussen. Im Vorfeld ihrer Experimente haben die Wissenschaftler die verschiedenen Reaktionswege, auf denen dies passieren kann, zusammengestellt



dauerhafte Schädigung des Herzens, beispielsweise im Reizleitungssystem“, erklärt Stampfl. Aerosile® und Polystyren hingegen beeinflussten die Herzfunktion nicht. Mit ihrer Weiterentwicklung des Langendorff-Herzens haben die Forscher nun erstmals einen Messaufbau entwickelt, mit dem sich die Wirkung von Nanopartikeln auf ein ganzes intaktes Organ untersuchen lässt, ohne dass die Reaktionen anderer Organe das System beeinflussen. Gerade das Herz eignet sich dabei als Testobjekt besonders gut. „Es besitzt einen eigenen Taktgeber, den Sinusknoten, und kann daher außerhalb des Körpers über mehrere Stunden hinweg weiterarbeiten“, erklärt Stampfl. „Außerdem lassen sich Veränderungen der Herzfunktion deutlich an Herzfrequenz und EKG-Kurve erkennen.“

Dem Einfluss auf den Grund gehen

„Wir haben nun ein Modell für ein höheres Organ, an dem sich der Einfluss von künstlichen Nanopartikeln testen lässt“, erklärt auch Nießner, der das Projekt mit betreute. „Als Nächstes möchten wir herausfinden, weshalb bestimmte Nanopartikel einen Einfluss auf die Herz-

funktion besitzen, andere jedoch nicht.“ Herstellungsart und Form könnten hier eine wichtige Rolle spielen. In folgenden Studien möchten die Wissenschaftler daher die Oberflächen der unterschiedlichen Nanoteilchentypen und deren Interaktion mit den Zellen der Herzwand genauer untersuchen.

Und noch in einem weiteren Gebiet findet Stampfls umgebautes Herzmodell seit Neuestem Anwendung: in der Strahlenforschung. Im Rahmen eines gerade angelaufenen Kooperationsprojekts mit dem Institut für Strahlenbiologie des Helmholtz Zentrums München, bei dem die kombinierte Wirkung von ionisierender Strahlung und Nanopartikeln auf das Herz untersucht werden soll, hat Stampfl den Aufbau der Langendorff-Apparatur erneut modifiziert. Es ist damit nun möglich, das schlagende Herz ionisierender Strahlung auszusetzen, zum Beispiel einer Dosis wie sie bei der Computertomografie auftritt oder wie sie Tumorpatienten erhalten.

So steht fest: Langendorffs Versuchsaufbau mag über 100 Jahre alt sein – doch er wird auch noch in Zukunft Wissenschaftlern gute Dienste leisten.

Anja Wagner

Der Versuchsaufbau ist eine komplizierte Apparatur aus Schläuchen und Behältern. In diesen Schläuchen fließt die Lösung mit den Nanopartikeln aus dem Herzen zurück