

Heilende Implantate

Kontrollierte Wirkstoff-Freisetzung von Hör-Prothesen

Medikamente können dazu beitragen, dass ein Cochlea-Implantat im Ohr des Patienten besser funktioniert.

Daher arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Institut für Anorganische Chemie sowie der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) gemeinsam an einer lokalen und kontrollierten Wirkstoff-Freisetzung, die direkt vom Implantat ausgeht.

Das Cochlea-Implantat kann Gehörlosen und Ertaubten, deren Sinneszellen im Innenohr nicht (mehr) funktionieren, dazu verhelfen, (wieder) zu hören und somit an vielfältigen sozialen Interaktionen teilzunehmen. Dies gelingt durch die elektrische Stimulation der noch intakten Nervenzellen des Hörnervs, den Spiralganglienneuronen. Hierfür wird ein Elektrodenträger in die Cochlea (Hörschnecke) eingeführt (Abb. 1a). Die Stimulationselektroden werden von einem ebenfalls implantierten Stimulator angesteuert, der wiederum Signale von einem außerhalb des Kopfes befindlichen Mikrofon und Signalprozessor erhält. Trotz der enormen technologischen Fortschritte der vergangenen Jahre ist eine sehr große Varianz der Hörergebnisse mit dem Cochlea-Implantat zu beobachten. So gibt es Patienten, die mit dem Implantat trotz optimaler Voraussetzungen kein zufriedenstellendes Sprachverstehen erreichen. Daher muss diese Technologie noch in vielen Bereichen verbessert werden.

Lokalisierte und kontrollierte Wirkstoff-Freisetzung

Ein Cochlea-Implantat wird unter anderem benötigt, wenn die Sinneszellen des Ohres, die Haarzellen, nicht mehr intakt sind, was im Allgemeinen auf eine Erkrankung der Cochlea zurückzuführen ist. Durch das Implantat wird dann zwar ein

Hörvermögen wiederhergestellt, die Cochlea ist damit aber noch nicht geheilt und durch die Operation zusätzlich gereizt. Man kann während der Implantation Medikamente in die Cochlea spritzen, diese werden aber relativ schnell abtransportiert und wirken daher nur für kurze Zeit. Alternativ kann eine längerfristige Medikamentengabe über Schläuche und Mikropumpen realisiert werden, was allerdings ein erhöhtes Infektionsrisiko birgt. Ein besonders eleganter Weg ist die Wirkstoff-Freisetzung direkt vom Implantat. Dies bezeichnet man als implantat-assoziierte Wirkstofffreisetzung (siehe Infokasten).

Die freigesetzten Medikamente sollen im Innenohr auf verschiedenen Ebenen wirken. Unmittelbar nach der Operation kann es zu einer verstärkten Bildung von Narbengewebe um den Fremdkörper Implantat kommen, was die gezielte elektrische Stimulation behindert. Hier lassen sich Medikamente einsetzen, die eine überschießende Immunreaktion dämpfen oder schädliche reaktive Sauerstoff-Spezies abfangen. Auch ist es wichtig, das Überleben der Spiralganglienneurone zu sichern, die zum Teil degeneriert sind. Hier können neuroprotektive Substanzen helfen, wie das molekulare Medikament Rolipram oder das Protein BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor, ein Wachstumsfaktor), wenn man sie

von der Elektrode freisetzen könnte (Abb. 1c). Eine lokale Steigerung der Durchblutung kann ebenfalls hilfreich sein.

Implantat-assoziierte Freisetzungssysteme haben unter anderem den Vorteil, dass die Wirkstoffe direkt vor Ort, also genau da, wo sie benötigt werden, freigesetzt werden. Solche Freisetzungssysteme können zum Beispiel in Implantate integriert oder als Beschichtung auf diese aufgebracht werden. Dies ist allerdings bei der Cochlea-Elektrode schwierig, denn diese wurde wohlweislich aus zwei sehr inerten Materialien gefertigt (also solchen, die kaum bereit sind, chemische Reaktionen einzugehen): Einerseits das Edelmetall Platin für die elektrisch leitenden Kontakte, die die verbliebenen Nervenzellen stimulieren, andererseits Silicon, das die Kontakte voneinander elektrisch isoliert und eine gemeinsame biokompatible Hülle bietet (Abb. 1a).

Vielfach nano

Auf der Basis der Siliconhülle lässt sich leicht ein implantat-assoziiertes Freisetzungssystem generieren, indem das Medikament im Silicon gelöst wird. In Polymeren gelöste Wirkstoffmoleküle können aber als Weichmacher agieren und so die mechanischen Eigenschaften des Kunststoffes negativ beeinflussen. Deshalb sind die mit Polymeren trans-

portierbaren Wirkstoffmengen begrenzt. Poröse anorganische Materialien hingegen bieten einen permanenten Porenraum an und können bis zu 50 Prozent ihres Volumens an Wirkstoff aufnehmen. Damit die Wirkstoffmoleküle im Porenraum gebunden werden können, müssen die Poren allerdings sehr klein sein, also Abmessungen im Nanometermaßstab aufweisen. Im Unterschied zu Polymeren kann es

allerdings schwieriger sein, solche nanoporösen anorganischen Materialien chemisch so zu modifizieren, dass sie auch anspruchsvolle Freisetzungsaufgaben erfüllen können.

Um auf der Basis der Polymerkomponente Silicon ein nanoporöses Freisetzungssystem zu realisieren, kann man nanoporöse Silica-Nanopartikel (NPS-NPs) verwenden. Solche Nanopartikel, wie sie in *Abb. 2a* ge-

zeigt sind, können gut in Silicone inkorporiert werden, die sowieso häufig Silica-Nanopartikel (allerdings unporöse) enthalten. Außerdem lässt sich das Material Silica (amorphes Siliciumdioxid) chemisch sehr effizient modifizieren. So lassen sich sowohl für Neuroprotektiva wie Rolipram, die aus kleinen Molekülen bestehen, als auch für große Proteine wie BDNF Bedingungen einstellen, die eine Freisetzung



Abbildung 1

a) Cochlea-Elektrode mit offen in der Siliconhülle liegenden Platinkontakten und in das Silicon eingeschlossenen Platindrähten. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma MED-EL)
 b) Räumliche Situation in der implantierten Cochlea. Der Abstand zu den teilweise degenerierten Spiralganglienneuronen ist verhältnismäßig groß. c) Durch die Freisetzung neuroprotektiver Wirkstoffe von der Oberfläche der Cochlea-Elektrode lassen sich die Spiralganglienneuronen zur Ausbildung neuer Neuriten anregen, die allerdings ungerichtet wachsen und die Distanz zur Cochlea-Elektrode nicht überwinden können. d) Durch Unterstützung mit einem „neuronal guidance support“ sollen sich die Neuriten zur Elektrodenoberfläche führen lassen. Hierzu werden Fasern (e) mit verschiedenen Biomolekülen, die unter anderem der Adhäsion der Neuriten dienen, funktionalisiert.

Wer hat nicht schon einmal vergessen, die verschriebene Tablette zu nehmen?

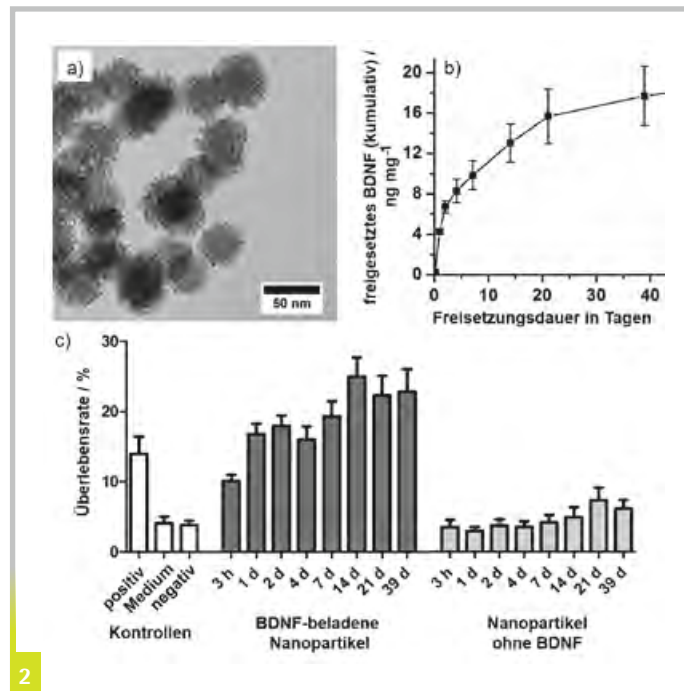
Die Strategie, die Versorgung mit einem Medikament mit Hilfe eines Implantats zu gewährleisten, bietet einige grundsätzliche Vorteile. Zuorderst zu nennen sind hier die Bequemlichkeit für den Patienten und die zuverlässige kontinuierliche Versorgung mit dem Medikament über einen langen Zeitraum. Außerdem kann das Therapeutikum direkt an den Wirkort gebracht werden, was geringere Dosen erlaubt und Nebenwirkungen reduziert.

Generell unterscheidet man dabei zwischen implantat-basierten und -assoziierten Systemen. Implantat-basierte Systeme werden eigens für die reguläre Anlieferung eines Medikaments in den Körper gebracht. Dies sind zum Beispiel kleine Pumpen für die Insulingabe oder medikamentbeladene Polymerstäbchen, die in den Glaskörper des Auges eingebracht werden. Die Insertion solcher Implantat-basierten Systeme ist im Allgemeinen mit einer anderweitig nicht notwendigen Operation verbunden. Implantat-assoziierte Wirkstoff-Freisetzungssysteme hingegen nutzen ein Implantat als Grundlage, das sowieso aus medizinischen Gründen in den Körper eingebracht werden muss. Die vom Implantat getragenen Wirkstoffe werden dann direkt an den besonders beanspruchten Ort der Implantation gebracht. Dort freigesetzte Medikamente können beispielsweise der verbesserten Einheilung des Implantats dienen oder Infektionen verhindern, aber auch allgemein das umgebende Gewebe beeinflussen. Beispiele sind wirkstoff-beladene Stents oder mit antibiotika-freisetzenden Beschichtungen ausgerüstete orthopädische Implantate.

Eine weitere Möglichkeit wird derzeit am Institut für Anorganische Chemie in einem gemeinsamen Projekt mit der Orthopädie der Medizinischen Hochschule und der Tierärztlichen Hochschule eruiert: Beim implantat-dirigierten Drug Delivery lässt sich das Implantat durch ein von außen angelegtes Magnetfeld magnetisieren und kann in die Blutbahn gespritzte magnetische Nanopartikel direkt um sich versammeln, wo diese dann den von ihnen transportierten Wirkstoff abgeben.

Abbildung 2

a) Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von nanoporösen Silica-Nanopartikeln, die sich in Silicon einarbeiten lassen. b) Langzeitfreisetzung des Neuroprotektivums BDNF. c) Ergebnisse von Zellkulturexperimenten mit Spiralganglienneuronen. Die Überlebensrate der Zellen steigt von nur ca. 5 % auf bis zu 25 %, wenn die Nanopartikel mit BDNF beladen sind. Unbeladene Nanopartikel zeigen einen solchen Effekt nicht.



2

über lange Zeiten erlauben (Abb. 2b). Die positive Wirkung lässt sich mit Zellkulturuntersuchungen nachweisen, in denen die Überlebensrate der sehr empfindlichen Spiralganglienneuronen drastisch ansteigt, wenn die genannten Moleküle freigesetzt werden (Abb. 2c).

Nicht ganz so einfach funktioniert dies mit der metallischen Komponente der Cochlea-Elektrode. Nanoporöses Platin lässt sich zwar recht einfach herstellen: Wie andere Metalle auch lässt sich Platin aus einer Lösung elektrochemisch abscheiden, was zum Beispiel auch bei der Platinierung von Schmuck-

stücken genutzt wird. Man kann zunächst auf der zu beschichtenden Platinoberfläche Polystyrolkugeln ablagern. Die Abscheidung des Platins erfolgt dann nur in den Zwischenräumen der Kugeln, die man in einem anschließenden Schritt auflösen oder verbrennen kann: So ergeben sich Poren an den Stellen, an denen sich vorher die Polystyrolnanopartikel befanden; deren Arrangement dient also als Templat (Abb. 3a). Eine solche nanoporöse Platinbeschichtung besitzt wegen der großen Oberfläche vorzügliche elektrochemische Eigenschaften und prinzipiell lassen sich in den Poren auch Wirkstoffe

speichern und daraus wieder freisetzen. Eine chemische Modifikation, über die sich die Freisetzung effizient kontrollieren ließe, ist bei dem inerten Wirkstoff Platin aber viel schwieriger als bei dem reaktiven Silica der nanoporösen Partikel.

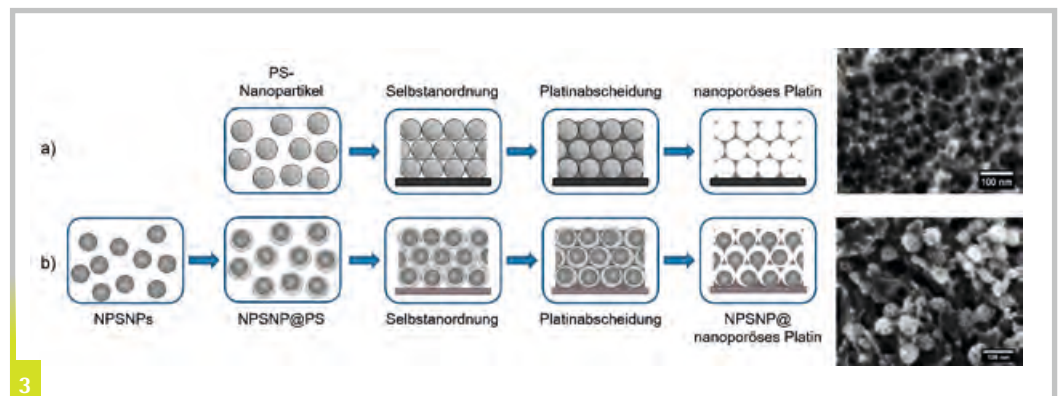
Dies brachte uns auf die Idee, beide Ansätze miteinander zu kombinieren: Wir umhüllen zunächst die nanoporösen Silica-Nanopartikel mit Polystyrol und erhalten so Kern-Schale-Nanopartikel. Diese werden dann in analoger Weise wie die reinen Polystyrolkugeln als Templat für die Platinabscheidung genutzt. Im abschließenden Schritt (Extraktion, Verbrennung) wird das Polystyrol wieder entfernt, es verbleiben dann in den größeren Nanoporen des Platin Nanopartikels des nanoporösen Silica (Abb. 3b). Ein doppelt nanoporöses Material also, das die guten elektrochemischen Eigenschaften des Platins mit den guten chemischen Modifizierbarkeit des Silica vereint. Ein Patent, das dieses Material – nanoporöse Silica-Nanopartikel@nanoporöses Platin – und das Konzept für die Wirkstoff-Freisetzung von neuronalen Elektroden schützt, wurde kürzlich veröffentlicht.

Neuriten lenken

Die elektrische Stimulation der Spiralganglienneuronen bietet bereits eine beeindruckende Verbesserung des Hörerlebnisses

Abbildung 3

a) Nanopartikel aus Polystyrol (PS) ordnen sich auf einer Platinoberfläche an. Scheidet man dann elektrochemisch Platin ab, so geschieht dies nur in den Zwischenräumen zwischen den Partikeln. Das Polystyrol lässt sich verbrennen oder auflösen. Es verbleibt nanoporöses Platin als Replik. b) Anstelle der PS-Nanopartikel lassen sich auch Kern-Schale-Nanopartikel verwenden, die aus einem nanoporösen Silica-Nanopartikel (NPSNP) bestehen, der mit Polystyrol umhüllt ist. Nach der Entfernung des Polystyrols hinterbleiben die Silica-Nanopartikel in den größeren, durch das Polystyrol geschaffenen, Nanoporen des Platins.



3

ses. Allerdings ist der Abstand zwischen dem Implantat und den Spiralganglienneuronen recht groß (Abb. 1b); so erfassen die sich ausbreitenden stimulierenden elektrischen Felder immer eine Vielzahl von Spiralganglienneuronen, was unter anderem die Differenzierung unterschiedlicher Schallfrequenzen einschränkt. Günstiger wäre es, wenn man einen direkten Kontakt zwischen den Nervenzellen und der stimulierenden Elektrode herstellen könnte.

Die oben beschriebene Freisetzung von neuroprotektiven Wirkstoffen kann degenerierte Spiralganglienneuronen dazu anregen, neue Auswüchse, sogenannte Neuriten, auszubilden (Abb. 1c). Diese wachsen allerdings weitgehend unge richtet und können die Distanz zu den Implantatelektroden ohne Hilfe nicht überwinden. Damit ihnen dieses dennoch gelingt, entwickeln wir geeignete Stützstrukturen: Dünne Polymerfasern, die auf der Oberfläche des Implantates angebracht sind und den Neuriten im wahrsten Sinne des Wortes als „Leitfaden“ dienen (Abb. 1d). Als Fasern verwenden wir ein biokompatibles medizinisches Nahtmaterial. Dieses wird zunächst mit Komponenten der extrazellulären Matrix (zum Beispiel Heparansulfat) umhüllt, um den wachsenden Neuriten eine Umgebung vorzutauschen, wie sie auch sonst im Körper zu finden ist. An diese Hülle aus Heparansulfat werden dann einerseits Biomoleküle angebracht, die auch im Körper eine Adhäsion von Nervenzellen erlauben (zum Beispiel Laminin), um so den Neuriten „Ankerplätze“ zur Anbindung zu bieten (Abb. 1e). Andererseits dient Heparansulfat auch im Körper als Speichersubstanz für Wachstumsfaktoren wie BDNF. Entsprechend lässt sich auch das auf den Fasern gebundene Heparansulfat als Speicher- und Freisetzungssystem

für BDNF nutzen. Dies zeigen die Ergebnisse von Zellkulturrexperimenten: Die Überlebensrate von Spiralganglienneuronen steigt beträchtlich an, wenn diese in Überständen kultiviert werden, die in Gegenwart von BDNF-beladenen Fasern erzeugt wurden.

Das Innenohr ist ein komplexes Organ, dessen Biologie und Biochemie noch nicht vollständig verstanden sind. In schweren Fällen von Hörverlust ist die medizinische Versorgung mit einem Cochlea-Implantat das Mittel der Wahl. Dessen gleichzeitige Nutzung im Sinne einer implantat-assoziierten Medikamentenfreisetzung bietet viele Vorteile. Die Gestaltung solcher Freisetzungssysteme bietet angesichts der komplexen Verhältnisse und der Inertheit der im Cochlea-Implantat verwendeten Materialien interessante Herausforderungen für die Biomaterialchemie.



Tim-Joshua Strauß, M. Sc.

Jahrgang 1990, ist derzeit wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Anorganische Chemie (ACI). Im Rahmen seiner Doktorarbeit beschäftigt er sich mit dem Aufbau nanoporöser Platinbeschichtungen zur neuronale Elektroden. Kontakt: tim.strauss@acb.uni-hannover.de



Prof. Dr. rer. nat. Peter Behrens

Jahrgang 1957, ist seit 1998 Professor für Anorganische Chemie und derzeit Geschäftsführender Leiter des Instituts für Anorganische Chemie. Seine wesentlichen Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der nanoporösen Materialien mit Anwendungen im Bereich der Biomaterialien und Implantate sowie der Optik, Elektronik und Energietechnik. Er ist Principal Investigator in den Exzellenzclustern Hearing4all und PhoenixD. Kontakt: peter.behrens@acb.uni-hannover.de



Prof. Dr. med. Athanasia Warnecke

ist Fachärztin für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde an der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Prof. h.c. Dr. med. Th. Lenarz) und leitet die Arbeitsgruppe Protektion und Regeneration des Innenohrs. Sie ist Principal Investigator im Exzellenzcluster „Hearing4all“. Klinisch umsetzbare Ansätze zur Protektion und Regeneration des Innenohrs sind Fokus ihrer Forschung. Kontakt: warnecke.athanasia@mh-hannover.de



Inga Wille, M. Sc.

Jahrgang 1991, ist derzeit wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Anorganische Chemie. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der Entwicklung von faserbasierten neuronalen Leitstrukturen zur Regeneration des Innenohrs. Kontakt: inga.wille@acb.uni-hannover.de



Dr. Jennifer Schulze

Jahrgang 1988, ist derzeit als Post-Doc in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde an der Medizinischen Hochschule Hannover tätig. Sie arbeitet in der Arbeitsgruppe Protektion und Regeneration des Innenohrs von Prof. Athanasia Warnecke. Ihre Forschungsinteressen umfassen die Identifizierung und in vitro Testung von neuroprotektiven Faktoren und Medikamenten für das Innenohr und deren Cochlea-Implantat-assoziierte Applikation. Kontakt: schulze.jennifer.HNO@mh-hannover.de