

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß der Veränderung von Oberflächeneigenschaften von PMMA-Nanopartikeln durch Tenside auf die Anreicherung in verschiedenen Tumoren zu testen.

Durch Gammabestrahlung hergestellte Polymethylmethacrylat-(PMMA)-Nanopartikel wurden mit drei unterschiedlichen Tensiden (Polysorbat 80, Poloxamer 407, Poloxamin 908) beschichtet. Der Einfluß der Tenside auf die Hauptmerkmale der Partikel wurde *in vitro* und *in vivo* untersucht und mit den unbeschichteten Partikeln verglichen.

Im ersten Teil der Untersuchungen wurden die Nanopartikel hinsichtlich ihrer für den *in vivo*-Einsatz wichtigen physikochemischen Eigenschaften charakterisiert.

Dabei wurden die Größen der Partikelpräparationen in destilliertem Wasser und nach Inkubation im Plasma untersucht, um eine Aussage über die intravenöse Applizierbarkeit zu erhalten. Es kam nach Zugabe der Tenside zu einer deutlichen Reduktion der Partikelaggregatgrößen im Vergleich zu der unbeschichteten Gruppe. Die tensidbeschichteten Partikel waren auch noch nach einem Zeitraum von 3 Tagen stabil und zeigten keine Veränderungen in der Größenverteilung. Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen konnten durch die Reduktion des Zetapotentials der beschichteten Zubereitungen im Vergleich zu der unbeschichteten Gruppe bestätigt werden. Die mit dem Größenmeßgerät LS230 gefundenen Partikeldurchmesser konnten mit elektronenmikroskopischen Aufnahmen bestätigt werden.

Mit Hilfe der 2-D-Gelelektrophorese wurde das Proteinadsorptionsmuster der Partikelzubereitungen nach Inkubation in humanem Plasma und Serum bestimmt.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Körperverteilung der vier Nanopartikelpräparationen in drei verschiedenen Tumormodellen untersucht.

- Im einem murinen Melanommodell konnte eine maximale Tumoranreicherung der PMMA-Nanopartikel, die mit Poloxamer 407 und Poloxamin 908 beschichtet wurden, von bis zu 14,5% und 15,6% nach einer Zeit von 2 Stunden ermittelt werden.
- Eine wesentlich geringere Anreicherung (<1%) der Partikel wurde im tumorösen Gewebe eines humanen Mammakarzinommodells gefunden.

- Für den dritten Versuch mußte mit Hilfe von entsprechenden Vorversuchen ein Gehirntumormodell entwickelt werden, das die besonderen Verhältnisse der Blut-Hirntumor-Schranke mit berücksichtigt. Dazu war ein intrazerebrales Wachstum der Tumorzellen nötig. Mit keiner Partikelpräparation konnte in der tumortragenden im Vergleich zur tumorfreien Gehirnhemisphäre eine höhere Konzentration erzielt werden.

In allen drei Versuchen konnte nur mit den Partikelpräparationen, die mit Poloxamer 407 und Poloxamin 908 beschichtet wurden, eine langanhaltende und hohe Konzentration im Blut erreicht werden.

Die zur Charakterisierung der Neoangiogenese durchgeführten Untersuchungen zeigten in den drei Tumormodellen eine unterschiedlich starke VEGF- und Flk-1-Expression. Es scheint, daß die Höhe der Partikelkonzentrationen im Tumor nicht nur von der Partikeloberflächenmodifikation (Tensidbeschichtung) abhängig sind, sondern besonders vom Grad der Bildung neuer tumorinduzierter Blutgefäße.

Mit keinem der ermittelten *in vitro*-Ergebnisse konnte eine prädiktive Aussage über das Verhalten der Partikel im Körper gemacht werden. Um von den physikochemischen Eigenschaften der kolloidalen Trägersysteme auf die Verteilung im Organismus schließen zu können, ist es notwendig, nach geeigneteren Merkmalen zu suchen.

Desweiteren erscheint es, aufgrund der gefundenen unterschiedlich hohen PMMA-Konzentrationen in den verschiedenen Tumoren, in der Zukunft zwingend erforderlich, eine noch speziellere tumor- und patientenangepaßte Therapie vorzunehmen.