
2. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Die BHS stellt eine nur schwer überwindbare Barriere zwischen systemischer Zirkulation und dem Gehirn dar. Sie erschwert bei Infektionen des ZNS wie der *Toxoplasma*-Enzephalitis die Passage von antimikrobiellen Substanzen. Ein neuer Ansatz zur Verbesserung der Passage der BHS ist die Herstellung von oberflächenmodifizierten antimikrobiellen Substanzen, die mit Rezeptoren an der BHS interagieren. Um die verbesserte Gehirngängigkeit dieser Substanzen zu testen, bedarf es der Entwicklung geeigneter In-vitro- und In-vivo-Modelle.

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es deshalb, ein geeignetes In-vitro-Modell der Blut-Hirn-Schranke zu etablieren und in diesem Modell die Passage antimikrobieller Substanzen zu testen. Als Modellsubstanz wurde das Hydroxynaphthochinon Atovaquon ausgewählt, das in-vitro exzellente Wirksamkeit gegen den Parasiten *Toxoplasma gondii* aufweist. Darüber hinaus sollte ein In-vivo-Modell der Reaktivierungstoxoplasmose etabliert werden, um den therapeutischen Effekt der in-vitro als geeignet charakterisierten Substanzen in-vivo zu überprüfen. Im Detail wurden die folgenden Fragen bearbeitet:

1. Welches In-vitro-Modell ist am besten für Untersuchungen zur Passage von antiparasitären Wirkstoffen durch die BHS geeignet?
2. Lässt sich ein Mausmodell zur Testung von antiparasitären Wirkstoffen etablieren, das die Situation im immunsupprimierten Patienten widerspiegelt?
3. Eignet sich das nur wenig toxische Atovaquon zur Behandlung und Prophylaxe der Toxoplasma-Enzephalitis?

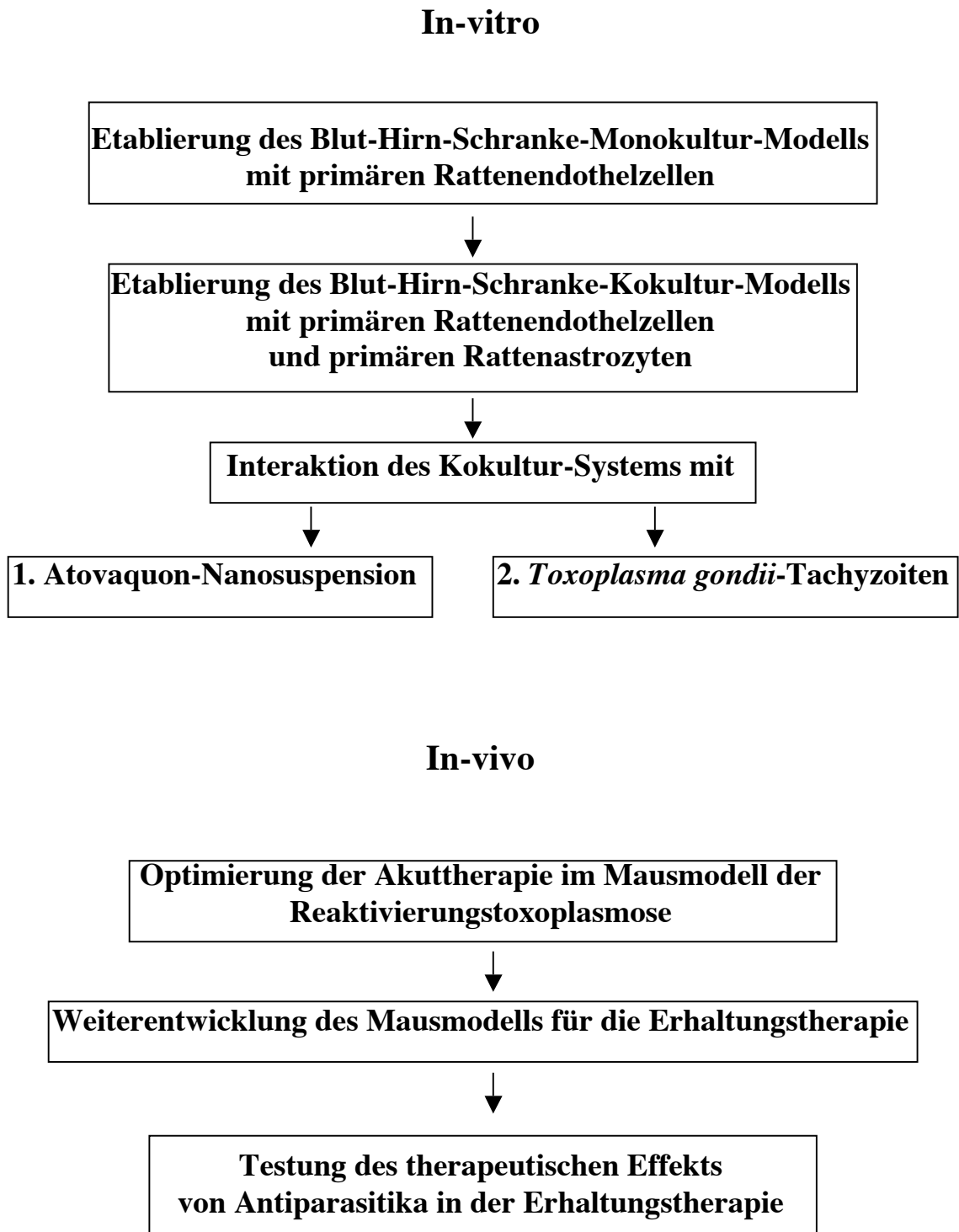


Abb. 5: Chronologischer Ablauf der Arbeiten