

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Toxoplasmose-Infektion ist eine der häufigsten parasitischen Zoonosen und wird durch das Protozoen *Toxoplasma gondii* hervorgerufen. Sie ist weltweit verbreitet und zeigt regionale Infektionsraten von bis zu 100%. In Europa beträgt sie altersabhängig bis zu 70 %. Bei den meisten immunkompetenten Menschen (70-90% der Fälle) wird eine bestehende Toxoplasmose nicht erkannt, da sie ohne erkennbare Krankheitsbilder verläuft (Montoya und Liesenfeld, 2004). Eine Behandlung ist in diesen Fällen nicht notwendig. Tritt dagegen eine Erstinfektion in der Schwangerschaft oder eine Reaktivierungs-Toxoplasmose bei immunsupprimierten Personen auf, so ist eine Behandlung unbedingt erforderlich. Eine unbehandelte Schwangerschafts-Toxoplasmose kann zum Abort oder zu schweren Schädigungen des Kindes führen. Eine Reaktivierungs-Toxoplasmose manifestiert sich bei Immunsupprimierten als Enzephalitis, die unbehandelt zum Tode führt. Da es bei den herkömmlich eingesetzten Therapeutika häufig zu schweren Nebenwirkungen kommt oder sie nur geringe Bioverfügbarkeiten aufweisen, ist es notwendig, weniger toxische Medikamente einzusetzen. Dies wäre möglich durch die Entwicklung neuer Wirkstoffe oder neuer Formulierungen bereits vorhandener Arzneistoffe. Zu denkbaren, neuen Formulierungen zählen unter anderem partikulären Arzneistoffträger.

Durch Einbindung der Wirkstoffe in derartige kolloidale Träger gelingt es bereits, mit vorher nicht für eine Therapie geeigneten Arzneistoffen, wie z.B. schwerlöslichen oder sehr empfindlichen Substanzen, zu arbeiten. Außerdem sind die Wirkstoffe durch Inkorporation in die feste Matrix gegen chemische Zersetzung, wie z. B. Hydrolyse, geschützt. Des Weiteren kann durch Oberflächenmodifikation der partikulären Träger die Verteilung des Arzneistoffs im Körper beeinflusst werden.

Der Gedanke einer gezielten Arzneistoffapplikation ist schon sehr alt. Paul Ehrlich entwickelte vor etwa 100 Jahren die Idee von den "Magic Bullets", den unfehlbaren Zauberkugeln.

Nach dieser Idee sollten in den Körper eingedrungene Krankheitserreger und Krebszellen gezielt bekämpft werden. Dafür wählte Ehrlich die Metapher der Zauberkugeln in Anlehnung an die Oper „Der Freischütz“ von Carl Maria Weber, in der die Zauberkugeln ihr Ziel wie von Zauberhand gelenkt treffen. Heute versteht man unter Drug Targeting die gezielte Heranführung eines Wirkstoffes an das entsprechende Zielgewebe. Durch den gezielten Transport der Arzneistoffe in die angestrebten Zellen ist es möglich, die eingesetzte Dosis zu reduzieren. Es wird dabei beabsichtigt, Nebenwirkungen zu unterbinden oder zumindest zu reduzieren und

1 Einleitung und Zielsetzung

die Therapieeffizienz zu erhöhen. Bei den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Arzneistoffträgern handelt es sich um polymere Nanopartikel.

Das einzige Arzneistoff-Träger-System zur Behandlung von parasitischen Zoonosen, das sich zurzeit auf dem Markt befindet, ist liposomales Amphotericin B (AmBisome[®]). Der Wirkstoff wird in den USA als Mittel der Wahl für die Behandlung der viszeralen Leishmaniose eingesetzt, einer Krankheit, bei der die Erreger insbesondere in Leber, Milz und Knochenmark vorkommen. Aufgrund der liposomalen Zubereitung ist das Präparat weniger toxisch als andere Amphotericin-B-Präparate, wird von den Makrophagen gezielt aufgenommen und reichert sich in Leber und Milz an. Der Wirkstoff gelangt somit direkt an den Ort der Infektion.

Der Ansatz zu einer neuen Formulierung von Antibiotika in kolloidalen Arzneistoffträgern für die Verbesserung der Therapie von Toxoplasma-Enzephalitis wurde bisher nur von Sordet (Sordet et al., 1999) beschrieben. Er konnte zeigen, dass die orale Behandlung von akut mit *T. gondii* infizierten Mäusen mit Atovaquon-beladenen-Nanokapseln die Überlebenszeit der Mäuse im Vergleich zur oralen Therapie mit Atovaquonsuspension verlängerte. Die Verbesserung der Behandlung der Toxoplasmose bietet demnach noch ein weites Feld für wissenschaftliche Forschungen, insbesondere in Hinblick auf eine Therapie mit weniger Nebenwirkungen durch den Einsatz von kolloidalen Arzneistoffträgern. An diese Überlegungen knüpft die vorliegende Arbeit an: Kann die Therapieeffizienz einer Toxoplasmose-Behandlung durch den Einsatz von arzneistoffbeladenen Polymerpartikeln verbessert werden?

Vor diesem Hintergrund sollte ein *in-vitro* Modell aus Makrophagen, *Toxoplasma gondii* und Polymerpartikeln entwickelt werden, mit dem die Auswirkungen der Nanopartikel auf die Zellen und Parasiten analysiert werden konnten. Um den Bedingungen einer *in-vivo* Infektion nahe zu kommen, musste das *in-vitro* Modell über einige Tage andauern, damit mehrere Vermehrungszyklen der Parasiten möglich waren.

Während viele Forschergruppen anstreben, die Aufnahme durch die Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) durch Oberflächenmodifizierungen zu umgehen, um eine längere Verweildauer im Blutkreislauf zu erreichen, war dies in der vorliegenden Arbeit nicht das Ziel. Viel mehr wurde beabsichtigt, dass die Arzneistoffträger von den Zellen des RES phagozytiert werden, damit ihre Auswirkungen auf die infizierten Zellen untersucht werden konnten. Da bisher nur wenig darüber bekannt ist, ob das Vorhandensein von intrazellulären Toxoplasmen die Phagozytose von Nanopartikeln beeinflusst oder umgekehrt, ob intrazelluläre Partikel die Aufnahme von Parasiten beeinträchtigen, war ein weiteres Ziel dieser Arbeit, diese Wechselwirkung zu untersuchen.

1 Einleitung und Zielsetzung

Das entwickelte *in-vitro* Modell sollte zuverlässig reproduzierbare Ergebnisse liefern und mit einem einfachen Aufbau beginnen, der weiter ausgebaut werden kann, um sich den Bedingungen eines *in-vivo* Modells anzunähern.