

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I - III
Inhaltsverzeichnis	IV – VII
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	2-22
2.1 Die Lunge als Ort für Medikamentenapplikationen	2-13
2.1.1 Anatomie der Lunge	2
2.1.2 Die nicht-respiratorischen Funktionen der Lunge	5
2.1.3 Faktoren, die die Medikamentenapplikation in die Lunge beeinflussen	10
2.2 Transport von Medikamenten in die Lunge	13-19
2.2.1 Inhalation	13-19
2.2.1.1 Dosieraerosole	13
2.2.1.2 Pulveraerosole	14
2.2.1.3 Flüssigaerosole	16
2.2.2 Instillation	19
2.3 Lungen – Modellsysteme	19-22
2.3.1 Tiermodelle	19-21
2.3.1.1 In vivo - Tiermodelle	19
2.3.1.2 Ex vivo - Tiermodelle	20
2.3.2 In vitro - Modelle	21
2.3.3 Krankheitsmodelle	21
3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN	23-75
3.1 Material und Methode	23-52
3.1.1 Modellsubstanzen	23
3.1.1.1 Carboxyfluorescein	23
3.1.1.2 Trinatrium 8-Methoxypyren-1,3,6-Trisulfonsäure	24
3.1.1.3 Rhodamin	25
3.1.1.4 Salbutamol	26
3.1.2 Bestimmung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten	27
3.1.3 Verneblung	28
3.1.3.1 Aeroneb® Professional	29

Inhaltsverzeichnis

3.1.3.2	AKITA ² APIXNEB	30
3.1.3.3	DP-4 Dry Powder Insufflator™	31
3.1.3.4	Small Animal Dry Powder Aerosol Dispensor	33
3.1.4	Aerosolpartikelgrößen	36
3.1.4.1	Laserdiffraktometrie	36
3.1.4.1.1	Partikelgrößen der Flüssigaerosole	37
3.1.4.1.2	Partikelgrößen der Pulveraerosole	38
3.1.4.2	Andersen Impaktor	38
3.1.5	Bestimmung der Lungendeposition	39
3.1.5.1	Verneblungen von Technetium mittels AKITA ² APIXNEB in die Lunge	39
3.1.5.2	Verneblungen von Salbutamolpulver mittels Aerosol Dispensor in einen Filter	40
3.1.6	Die isolierte, ventilierte und blutfrei perfundierte Kaninchenlunge	41
3.1.6.1	Prinzip und Aufbau des Modells	41
3.1.6.2	Versuchsvorbereitungen	43
3.1.6.3	Präparation und Integration der Lunge ins System	44
3.1.6.4	Versuchsdurchführung	45
3.1.6.4.1	Verneblung der Fluoreszenzfarbstoffe	46
3.1.6.4.2	Carboxyfluorescein-Verneblung unter Verwendung von 1/3 Perfusat	46
3.1.6.4.3	Carboxyfluorescein-Übertritt nach Instillation	47
3.1.6.4.4	Verneblung von Salbutamollösungen mit dem AKITA ² APIXNEB	47
3.1.6.4.5	Verneblung von Salbutamolpulver	47
3.1.6.4.6	Berechnung der Stoffverteilung im Lungenmodell	48
3.1.7	Pulmonale Hypertonie an der isolierten Kaninchenlunge	48
3.1.8	Nachweis der Modellsubstanz	49
3.1.8.1	Fluoreszenzmessungen	49
3.1.8.2	HPLC	50
3.1.8.3	Messungen der Radioaktivität	51
3.1.9	Statistische Auswertung	52
3.2	Ergebnisse	53-75
3.2.1	Bestimmung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten	53
3.2.2	Aerosolpartikelgrößen	54
3.2.2.1	Partikelgrößen nach Verneblung mit dem Aeroneb®Professional	54
3.2.2.2	Partikelgrößen nach Verneblung mit dem AKITA ² APIXNEB	55

Inhaltsverzeichnis

3.2.2.3	Vergleich AKITA ² APIXNEB und Aeroneb®Professional mittels NaCl	56
3.2.2.4	Überblick über die Partikelgrößen der Flüssigaerosole	57
3.2.2.5	Partikelgrößen von mikronisiertem Salbutamolpulver	58
3.2.2.6	Partikelgrößenmessung mittels Andersen Impaktor	58
3.2.3	Lungendeposition	59
3.2.3.1	Verneblungen von Technetium mittels AKITA ² APIXNEB in die Lunge	59
3.2.3.2	Verneblungen von Salbutamolpulver mittels Aerosol Dispensor in einen Filter	59
3.2.4	Substanzübertritt am Modell der isolierten Kaninchenlunge	61
3.2.4.1	Versuche mit dem Aeroneb®Professional	61
3.2.4.1.1	Verneblung der Fluoreszenzfarbstoffe	62
3.2.4.1.2	Carboxyfluorescein-Verneblung unter Verwendung von 1/3-Perfusat	64
3.2.4.1.3	Carboxyfluorescein-Übertritt nach Instillation	65
3.2.4.2	Verneblung von Salbutamollösungen mit dem AKITA ² APIXNEB	67
3.2.4.3	Verneblung von Salbutamolpulver	71
3.2.5	Medikamentenübertritt bei pulmonaler Hypertonie	74
4	DISKUSSION	76-89
4.1	Diskussion der Methoden	76-79
4.1.1	Partikelgrößenmessung	76
4.1.2	Lungendeposition	77
4.1.3	Das Modell der isolierten Kaninchenlunge	78
4.2	Diskussion der Ergebnisse	79-89
4.2.1	Aerosolpartikelgrößen	79
4.2.1.1	Flüssigaerosole	79
4.2.1.2	Pulveraerosole	82
4.2.2	Lungendeposition	82
4.2.3	Medikamentenübertritt am Modell der isolierten Kaninchenlunge	83
4.2.3.1	Fluoreszenzfarbstoffe	83
4.2.3.1.1	Vergleich des Übertritts verschiedener Farbstoffe	83
4.2.3.1.2	Stoffübertritt unter Verwendung verschiedener Perfusionsmedien	86
4.2.3.1.3	Carboxyfluorescein bei pulmonaler Hypertonie	86
4.2.3.1.4	Vergleich Verneblung und Instillation von Carboxyfluorescein	87

Inhaltsverzeichnis

4.2.3.2	Salbutamol	87
4.2.3.2.1	Verneblung von Salbutamollösungen	87
4.2.3.2.2	Verneblung von Salbutamolpulver	88
5	SCHLUSSFOLGERUNGEN	90
6	ZUSAMMENFASSUNG	91-92
7	SUMMARY	93-94
8	LITERATURVERZEICHNIS	95-108
9	ANHANG	Anhang S. 1-9
9.1	Tabellenverzeichnis	Anhang S. 1
9.2	Abbildungsverzeichnis	Anhang S. 2-5
9.4	Materialverzeichnis	Anhang S. 6-9
9.4.1	Substanzliste	Anhang S. 6
9.4.2	Geräteliste	Anhang S. 7-8
9.4.3	Verbrauchsmaterial und Sonstiges	Anhang S. 8-9