

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. <u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>2. <u>STAND DER UNTERSUCHUNGEN ZU BEGINN DER ARBEIT</u></b>	<b>2</b>
<b>2.1 DIE PULMONAL-ARTERIELLE HYPERTONIE</b>	<b>2</b>
2.1.1 DIAGNOSTISCHE KLASSIFIKATION DER NYHA- STADIEN	2
2.1.2 EPIDEMIOLOGIE	3
2.1.3 PATHOMECHANISMUS DER PULMONALEN HYPERTONIE	3
2.1.4 THERAPIE	4
Allgemeine Maßnahmen	4
Medikamentöse Therapien	5
<b>2.2 LIPOSOMEN</b>	<b>7</b>
2.2.1 DEFINITION UND EIGENSCHAFTEN	7
2.2.2 KLASSIFIKATION	9
2.2.3 ANWENDUNG	9
2.2.4 HERSTELLUNGSMETHODEN	10
Filmmethode	11
Extrusion	12
2.2.5 CHARAKTERISIERUNG	12
Größenmessung	12
Verkapselungseffizienz (VE)	13
Stabilität	13
<b>2.3 VORGEHEN UND ZIELSETZUNG</b>	<b>14</b>
<b>3. <u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>15</b>
<b>3.1 DAS ISOLIERTE HERZ- LUNGEN- MODELL BEIM KANINCHEN</b>	<b>15</b>
3.1.1 VERSUCHSTIERE	15

3.1.2	INITIALE NARKOSE UND ANTIKOAGULATION .....	15
3.1.3	INTUBATION.....	16
3.1.4	BEATMUNG.....	16
3.1.5	LAPAROTOMIE UND THORAKOTOMIE.....	17
3.1.6	INTEGRATION DER LUNGE IN DAS MESSSYSTEM.....	17
3.1.7	PERFUSIONSKREISLAUF.....	18
3.1.8	REGISTRIERUNG DES LUNGENGEWICHTES .....	19
3.1.9	EIGNUNG DER LUNGENPRÄPARATE FÜR DIE VERSUCHE .....	20
<b>3.2</b>	<b>HERSTELLEN DER LÖSUNGEN .....</b>	<b>20</b>
3.2.1	ACETATPUFFER.....	20
3.2.2	CARBOXYFLUORESC EINLÖSUNG .....	21
3.2.3	ILOPROSTLÖSUNG .....	21
3.2.4	PHOSPHATGEPUFFERTE SALZLÖSUNG OHNE $Ca^{2+}$ UND $Mg^{2+}$ (PBS) .....	21
3.2.5	TRITON <sup>®</sup> -X-100- LÖSUNG.....	22
3.2.6	EICHREIHENLÖSUNGEN FÜR DEN FLUORESCENZREADER.....	22
<b>3.3</b>	<b>RADIOAKTIVE CHARAKTERISIERUNG DES ULTRASCHALL- UND DES PIEZOELEKTRISCHEN VERNEBLERS .....</b>	<b>23</b>
3.3.1	DER ULTRASCHALLVERNEBLER.....	24
3.3.2	DER PIEZOELEKTRISCHE VERNEBLER .....	24
<b>3.4</b>	<b>HERSTELLUNG VON LIPOSOMEN.....</b>	<b>24</b>
3.4.1	FILMMETHODE .....	25
	Hydrierung des Lipidfilms und Substanzzugabe .....	26
	Extrusion .....	26
	Zentrifugation .....	27
3.4.2	BESTIMMUNG VON GRÖÖE, VERKAPSELUNGSEFFIZIENZ UND STABILITÄT ...	27
	Größenmessung der carboxyfluorescein- bzw. iloprosthaltigen Liposomen- Dispersionen .....	28
	Verkapselungseffizienz.....	28
	Stabilität der carboxyfluoresceinhaltigen Liposomen gegenüber der Verneblung	29
3.4.3	VERNEBLUNG AM ISOLIERTEN LUNGENMODELL.....	30
	Verneblung von freiem und in Liposomen eingekapseltem Carboxyfluorescein..	30

Verneblung von freiem und in Liposomen eingekapseltem Iloprost.....	30
<b>3.5 STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>31</b>
<b><u>4. ERGEBNISSE .....</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b>4.1 RADIOAKTIVE CHARAKTERISIERUNG DER VERNEBLER .....</b>	<b>32</b>
<b>4.2 VERSUCHE MIT CARBOXYFLUORESCEIN.....</b>	<b>33</b>
4.2.1 CHARAKTERISIERUNG DER CARBOXYFLUORESCEINHALTIGEN LIPOSOMEN .	34
4.2.2 KORREKTURRECHNUNG .....	36
4.2.3 VERNEBLUNG DER CARBOXYFLUORESCEINHALTIGEN LIPOSOMEN IM VERGLEICH ZU UNVERKAPSELTEM CARBOXYFLUORESCEIN .....	37
<b>4.3 VERSUCHE MIT ILOPROST .....FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>	
4.3.1 PAP NACH INHALATIVER APPLIKATION VON FREIEM ILOPROST AM MODELL DER ISOLIERTEN KANINCHENLUNGE .....	39
4.3.2 PAP NACH INHALATIVER APPLIKATION VON VERKAPSELTEM ILOPROST IM VERGLEICH ZU UNVERKAPSELTEM ILOPROST .....	40
<b><u>5. DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>43</u></b>
<b>5.1 KRITISCHE BETRACHTUNG DER METHODIK .....</b>	<b>43</b>
5.1.1 DAS ISOLIERTE HERZ-LUNGEN-MODELL VON KANINCHEN .....	43
5.1.2 VERWENDUNG VON CARBOXYFLUORESCEIN .....	44
5.1.3 VERWENDUNG VON ILOPROST .....	44
5.1.4 PULMONALE HYPERTONIE DURCH U 46619.....	45
5.1.5 HERSTELLUNG UND CHARAKTERISIERUNG DER LIPOSOMEN .....	45
<b>5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>46</b>
5.2.1 RADIOAKTIVE VERSUCHE MIT ZWEI VERNEBLUNGSSYSTEMEN .....	47
5.2.2 VERSUCHE MIT DEM FARBSTOFF CARBOXYFLUORESCEIN .....	48
Charakterisierung der farbstoffhaltigen Liposomen .....	48
Verneblung von Carboxyfluorescein in das isolierte Herz-Lungen-Modell .....	50
Verneblung der farbstoffhaltigen Liposomen.....	51

5.2.3 VERSUCHE MIT ILOPROST .....	51
Verneblung von freiem Iloprost.....	52
Verneblung von iloprosthaltigen Liposomen .....	53
<b><u>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b><u>7. SUMMARY.....</u></b>	<b><u>56</u></b>
<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>58</u></b>
<b><u>ANHANG.....</u></b>	<b><u>65</u></b>
<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>71</u></b>
<b><u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>72</u></b>
TABELLEN IM TEXT.....	72
TABELLEN IM ANHANG .....	72
<b><u>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE.....</u></b>	<b><u>73</u></b>