

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1. EINLEITUNG</u>	1
<u>2. STAND DER UNTERSUCHUNGEN ZU BEGINN DER ARBEIT</u>	2
 2.1 DIE PULMONAL-ARTERIELLE HYPERTONIE.....	2
2.1.1 DIAGNOSTISCHE KLASSEFAKTION 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
 2.2 LIPOSOMEN	7
2.2.1 DEFINITION UND EIGENSCHAFTEN	7
2.2.2 KLASSEFAKTION	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
 2.3 VORGEHEN UND ZIELSETZUNG	14
<u>3. MATERIAL UND METHODEN.....</u>	15
 3.1 DAS ISOLIERTE HERZ- LUNGEN- MODELL BEIM KANINCHEN	15
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
3.2 HERSTELLEN DER LÖSUNGEN	20
3.2.1 ACETATPUFFER.....	20
3.2.2 CARBOXYFLUORESCINLÖSUNG	21
3.2.3 ILOPROSTLÖSUNG	21
3.2.4 PHOSPHATGEPUFFERTE SALZLÖSUNG OHNE Ca^{2+} UND Mg^{2+} (PBS)	21
3.2.5 TRITON®-X-100– LÖSUNG.....	22
3.2.6 EICHREIHENLÖSUNGEN FÜR DEN FLUORESENZREADER.....	22
3.3 RADIOAKTIVE CHARAKTERISIERUNG DES ULTRASCHALL- UND DES PIEZOElekTRISCHEN VERNEBLERS	23
3.3.1 DER ULTRASCHALLVERNEBLER.....	24
3.3.2 DER PIEZOElekTRISCHE VERNEBLER	24
3.4 HERSTELLUNG VON LIPOSOMEN.....	24
3.4.1 FILMMETHODE	25
Hydrierung des Lipidfilms und Substanzzugabe	26
Extrusion	26
Zentrifugation	27
3.4.2 BESTIMMUNG VON GRÖÙE, 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
3.5 STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	31
4. ERGEBNISSE	32
4.1 RADIOAKTIVE CHARAKTERISIERUNG DER VERNEBLER	32
4.2 VERSUCHE MIT CARBOXYFLUORESCEIN.....	33
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
4.3 VERSUCHE MIT ILOPROST FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	
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
5. DISKUSSION	43
5.1 KRITISCHE BETRACHTUNG DER METHODIK	43
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
5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	46
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
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>54</u>
<u>7. SUMMARY.....</u>	<u>56</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>58</u>
<u>ANHANG.....</u>	<u>65</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>71</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>72</u>
TABELLEN IM TEXT.....	72
TABELLEN IM ANHANG	72
<u>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE.....</u>	<u>73</u>