

OSKAR SEIFERT

Entwicklung und Validierung eines Verneblersystems
zur individuellen Deposition von Aerosolpartikeln
in der Lungenperipherie



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. biol. anim.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere – Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

**Entwicklung und Validierung eines Verneblersystems zur
individuellen Deposition von Aerosolpartikeln in der
Lungenperipherie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. biol. anim.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Oskar Seifert
aus Marburg

Gießen 2018

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Prof. Dr. Volker Groß

Tag der Disputation: 23. Mai 2018

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	2
2.1 Physiologie der Lunge.....	2
2.2 Aerosole	3
2.2.1 Entstehung und medizinische Anwendung	3
2.2.2 Applikationssysteme	5
2.2.3 Deposition im Atemtrakt.....	9
2.2.4 Partikelgrößenmessung	13
3 Material und Methoden	17
3.1 Zielsetzung	17
3.2 Entwicklung des Verneblersystems	17
3.2.1 Platine und Verneblermembran.....	17
3.2.2 Platinengehäuse	19
3.2.3 Verneblergehäuse	21
3.2.4 Flusserzeugung.....	24
3.3 Steuerung des Verneblersystems.....	25
3.4 Validierungsstudie.....	28
3.5 Vorversuche	32
3.5.1 Störgrößen mit Einfluss auf die Validierungsstudie	32
3.5.2 Erweiterte Betrachtung.....	33
3.6 Statistische Auswertung	36
4 Ergebnisse	37
4.1 Validierungsstudie.....	37
4.2 Vorversuche	43
4.2.1 Störgrößeneinfluss.....	43

4.2.2 Erweiterte Betrachtung.....	45
5 Diskussion	49
5.1 Validierungsstudie.....	49
5.1.1 Limitierungen	54
5.2 Vorversuche	55
5.2.1 Störgrößeneinfluss.....	55
5.2.2 Erweiterte Betrachtung.....	56
5.3 Relevanz für die Veterinärmedizin	57
5.4 Ausblick	58
6 Zusammenfassung.....	60
7 Summary	61
8 Literaturverzeichnis.....	62
9 Abbildungsverzeichnis	71
10 Tabellenverzeichnis.....	75
11 Anhang	76

Abkürzungsverzeichnis

Abw.	Abweichung
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
c	Cunningham-Korrektur
Ca.	Circa
CAD	Computer-Aided Design
cm	Zentimeter
cm/min	Zentimeter pro Minute
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COB	Chronisch Obstruktive Bronchitis
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
d	Durchmesser des Luftwegs
D _B	Brownsche Molekularbewegung
d _p	Partikeldurchmesser
DPI	Dry Powder Inhaler
et al.	et alii (und andere)
FEV1	Forciertes Expiratorisches Volumen
g	Gravitationsbeschleunigung
h	Prallplattenhöhe
k	Boltzmann-Konstante
kg	Kilogramm
kΩ	Kiloohm
l/min	Liter pro Minute
MDI	Metered Dose Inhaler
min	Minute(n)
ml/min	Milliliter pro Minute
mm	Millimeter
MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter
m/s	Meter pro Sekunde

NIV	Non-Invasive Ventilation
OEM	Original Equipment Manufacturer
Pa	Pascal (Einheit)
PVC	Polyvinylchlorid
q_3	Verteilungsdichte
Q3	Verteilungssumme
R	Drehpotentiometerwiderstand
Sig.	Signifikanz
Stk	Stokes-Zahl
T	Absolute Temperatur
u	Mittlere Geschwindigkeit
V	Volt
\dot{V}	Volumenstrom
v.Chr.	Vor Christus
V_s	Absetzgeschwindigkeit
WHO	World Health Organization
x_{10}	10-Prozent-Quantil
x_{25}	25-Prozent-Quantil
x_{50}	Mittlerer Partikeldurchmesser
x_{75}	75-Prozent-Quantil
x_{90}	90-Prozent-Quantil
z.B.	Zum Beispiel
μ	Dynamische Viskosität
μm	Mikrometer
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
Ω	Ohm
ρ_p	Dichte

1 Einleitung

Erkrankungen des Respirationstraktes spielen sowohl in der Veterinärmedizin, als auch in der Humanmedizin eine bedeutende Rolle. Die bei Pferden auftretende chronisch obstruktive Bronchitis (COB) beschreibt eine der häufigsten chronischen, durch Allergien ausgelösten Atemwegserkrankungen bei erwachsenen Pferden (Bracher et al. 1991; Léguillette 2003). Die bei ca. 45 % der Pferde in Westeuropa nachgewiesene Erkrankung geht mit Symptomen wie Bronchospasmus, Mukusakkumulation, leicht auslösbarem Husten sowie Tränen- und Nasenfluss einher, welche atemwegsobstruktive Folgen mit sich bringen (Reitz 2006). Analog hierzu finden sich auch in der Humanmedizin pulmonale und atemobstruktive Krankheitsbilder mit starker Bedeutung. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung beim Menschen (COPD) ist symptomatisch durch Husten, Auswurf und Atemnot gekennzeichnet. Es wird erwartet, dass die COPD bis zum Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache sein wird (WHO 2015). Ebenso stellt Asthma bronchiale, eine entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreagibilität, eine etablierte Lungenkrankheit in der Bevölkerung dar (Global Asthma Network 2014). Zur Behandlung oben genannter Erkrankungen wird die Inhalation von Aerosolen als primärer Behandlungsweg angegeben (Laube et al. 2011). Dieser Applikationsweg stellt eine optimale Möglichkeit dar, Wirkstoffe nichtinvasiv und anwenderfreundlich in den Blutkreislauf sowie direkt zum Zielorgan Lunge zu bringen. Nicht nur aufgrund steigender Prävalenz und Inzidenz, sondern auch wegen ihres großen Potentials, bedarf es einer ständigen Weiterentwicklung der Inhalationstherapie. Jahrelange Forschung führte zu einer etablierten Routine hinsichtlich Anwendungsart und -dauer bei unterschiedlicher Klinik. Das schnelle Fortschreiten der Technik fordert jedoch auch eine Anpassung der Gerätetechnik, durch welche die Inhalationstherapie realisiert wird. Hierzu zählt die Fähigkeit einer ortsgenauen Deposition von Aerosolen im Atemtrakt. Der Depositionsort ist von essentieller Bedeutung und entscheidet über den Erfolg oder Misserfolg einer Therapie (Labiris und Dolovich 2003). Somit besteht Bedarf an Systemen, welche eine optimale Deposition begünstigen. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines Verneblersystems, welches eine individuelle Deposition von Aerosolpartikeln in der Lunge ermöglicht. Gegenstand der Entwicklung ist weiterhin eine manuelle Anpassung der Partikelgröße, welche Einfluss auf den Depositionsort in der Lunge hat. Durch diese Anpassung würde sich das Verneblersystem für eine speziesübergreifende Anwendung in Veterinär- und Humanmedizin eignen.

2 Literaturübersicht

2.1 Physiologie der Lunge

Die zentrale Aufgabe der Lunge ist der Gasaustausch zwischen der Atemluft und dem Blut während der Atmung. Funktionell lässt sich der Respirationstrakt in einen luftleitenden sowie einen gasaustauschenden Anteil trennen. Zu ersterem zählen Nasopharynx, Oropharynx, Trachea, Bronchien und Bronchiolen. Zu letzterem gehören die Bronchioli respiratorii sowie die Alveolen. Der luftleitende Anteil der Atemwege lässt sich beim Menschen wiederum in die oberen Atemwege, bestehend aus Nase, Nasennebenhöhlen und Rachenraum sowie die unteren Atemwege, bestehend aus Kehlkopf, Trachea und Bronchien, trennen. Die Luftröhre trennt sich an der Bifurcatio tracheae in die Hauptbronchien (Bronchi principales) auf. Diese wiederum verzweigen sich in die Lungenlappen (Lobus pulmonalis). Je nach Spezies ist die Untergliederung in Lungenlappen unterschiedlich. Ab der zehnten Verzweigungsgeneration weist der Bronchialbaum Bronchiolen auf. Ihr Durchmesser liegt bei 0,5 bis 1,0 mm (Blümcke et al. 1983). Bis hin zur 16. Verzweigungsgeneration dienen die Bronchiolen dem Lufttransport und sind nicht am Gasaustausch beteiligt. Höhere Generationen, welche am Gasaustausch teilnehmen, werden als Bronchioli respiratorii bezeichnet (Oczenski et al. 2012). Nach weiterer Teilung entstehen die Alveolengänge (Ductuli alveolares), deren Ausbuchtungen die Alveolensäckchen (Sacculi alveolares) bilden. In den terminalen Lungenbläschen (Alveoli pulmonis) findet der Gasaustausch durch Diffusion statt. Die Größe einer Alveole beträgt ungefähr 200 μm . Die Anzahl aller Alveolen in der Lunge beläuft sich beim Menschen auf etwa 480 Millionen, welches zu einer Gesamtoberfläche von 80 - 120 m^2 führt (Oczenski et al. 2003; Ochs et al. 2004). Die Alveolen schließen mit einer alveolo-kapillären Membran ab, welche im Mittel eine Dicke von 0,5 μm aufweist. In den meisten Lungenregionen beträgt die Dicke des Alveolar-Epithels nur zwischen 0,1 μm und 0,2 μm (Scheuch et al. 2006). Dieses bildet den Diffusionsweg für den Gasaustausch zwischen Alveolarraum und Kapillarraum (Oczenski et al. 2012). Während der Inspiration beträgt der Alveolardurchmesser beim Menschen 0,3 - 0,5 mm. Exspiratorisch weisen die Alveolen nur 0,1 - 0,2 mm Durchmesser auf. Die Alveolen sind von Alveolarepithelzellen ausgekleidet. Während Alveolarepithelzellen Typ I das Austreten von interstitieller Flüssigkeit in das Alveolarvolumen verhindern, sorgen Alveolarepithelzellen Typ II für die Bildung des Surfactants, welches ein Herabsenken der Oberflächenspannung der Alveolen bewirkt (Junqueira und Mayerhofer 2005). Der

Bronchialbaum bildet insgesamt bis zu 23 Verzweigungsgenerationen, welche mit zunehmender Generation zu einer größeren Kontaktfläche führen (Klinke et al. 2010).

Der Respirationstrakt wird von der Nasenhöhle bis zu den terminalen Bronchien mit einem mehrreihigen Zylinderepithel ausgekleidet, welches zilienträgende Zylinderzellen sowie Schleim produzierende Becherzellen aufweist. Dieses Gesamtkonstrukt wird als mukoziliare Clearance bezeichnet und stellt den wichtigsten Reinigungsmechanismus der peripheren Atemwege dar (Oczenski et al. 2012). Die ziliendeckende Schleimschicht besteht aus einer flüssigen Solschicht und einer oberflächigen Gelschicht, an welcher Fremdpartikel anhaften. Der Flimmerschlag der Zilien ist kranial gerichtet und sorgt für den Abtransport von nicht resorbiertem Schleim und Fremdkörpern. Die Transportgeschwindigkeit beträgt in den unteren Luftwegen 1 mm/min und in den oberen Atemwegen ca. 2 cm/min. Nichtresorbierbare Partikel, welche die Ziliendecke überwunden haben und dennoch bis in die Alveolen vorgedrungen sind, werden entweder wieder ausgeatmet oder müssen durch Alveolarmakrophagen abtransportiert werden (Klinke et al. 2010). Der Respirationstrakt ist sowohl anatomisch als auch funktionell so aufgebaut, dass Luft die distalen Bereiche im möglichst „sauberen“ Zustand erreichen kann. Zu dieser Filtereigenschaft tragen auch Nasenhaare, Nasenmuschel, Stimmbänder sowie Niesen und Hustenreflexe bei (Fernández Tena und Casan Clarà 2012).

2.2 Aerosole

2.2.1 Entstehung und medizinische Anwendung

Die uns umgebende Luft beinhaltet mehr als nur Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid. Neben anderen Spurengasen findet sich hier eine je nach Umgebungsbedingungen variable Menge an Wasserdampf. Die in der Umgangssprache bezeichnete „Luft“ beinhaltet ebenfalls eine hohe Anzahl an kleinen Partikeln, welche fest und flüssig, organisch und anorganisch, geladen und ungeladen oder in Form von Bakterien oder Viren vorkommen können (Fernández Tena und Casan Clarà 2012). All diese festen und flüssigen Schwebeteilchen (Aerosolpartikel) werden in ihrer Gänze als Aerosol bezeichnet. Die Eigenschaften dieser Aerosolpartikel können sich unter anderem in Form, Ladung, Dichte, Volumen und Zusammensetzung unterscheiden. In der Umwelt finden sich Aerosole z.B. in Meeresluft, welche mit Salzpartikeln aus dem Ozean angereichert ist. Aus Industrie und Verkehr resultieren Aerosole wie Asche, Ruß und Qualm durch

Verbrennungsprozesse. Durch Luftverschmutzung in vielen Großstädten resultiert Smog – eine Mischung aus verschiedenen Schadstoffen in der Luft. Dieser Feinstaub bewirkt die Verstärkung von Allergiesymptomen, die Zunahme von asthmatischen Anfällen, Atembeschwerden und Lungenkrebs (Klinke et al. 2010).

Bereits früh lernte der Mensch, dass die Atmung essentiell für das Leben ist. Ebenso dürfte früh bekannt gewesen sein, dass durch die Einatmung von dichtem Rauch oder Schwefeldämpfen aus heißen Quellen eine Gesundheitsgefährdung entstehen kann. Auch wenn das Risiko von schädlichen Aerosolen bekannt war, fand ebenso die Nutzung von Aerosolen zu medizinischen Zwecken bereits früh Anwendung. Vor ca. 4000 Jahren wurden die Blätter der *Atropa belladonna* (Schwarze Tollkirsche) geraucht, um Hustenreiz zu unterdrücken (Labiris und Dolovich 2003). In der Antike empfahl Hippocrates (460 - 370 v.Chr.) die Inhalation von Meeresluft und heißen Dämpfen als Heilmittel gegen Hals- und Lungenentzündungen (Gonda 2000). Bis heute haben Lungenerkrankungen eine hohe Inzidenz und Prävalenz. Die beispielsweise bei Pferden auftretende chronisch obstruktive Bronchitis (COB) beschreibt eine der häufigsten chronischen, durch Allergien ausgelösten Atemwegserkrankungen bei erwachsenen Pferden (Bracher et al. 1991; Couëtil und Ward 2003; Léguillette 2003). Die Erkrankung geht mit Symptomen wie Bronchospasmus, Leistungsinsuffizienz, Mukusakkumulation, leicht auslösbarem Husten sowie Tränen- und Nasenfluss einher, welche zu Atemwegsobstruktionen führen (Reitz 2006). Analog hierzu finden sich auch in der Humanmedizin pulmonale und atemobstruktive Krankheitsbilder. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine Inflammation und Obstruktion der kleinen Atemwege geprägt. Im Jahr 2012 starben mehr als drei Millionen Menschen weltweit an COPD (WHO 2015). Ebenso stellt Asthma bronchiale, eine entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreagibilität und variabler Atemwegsobstruktion, mit einer Prävalenz von 334 Millionen Erkrankten weltweit im Jahr 2014 eine etablierte Lungenkrankheit in der Bevölkerung dar (Global Asthma Network 2014). Die COB des Pferdes ist der Asthmaerkrankung des Menschen in ihrer Pathologie sehr ähnlich (Leclere et al. 2011).

Bis heute wird in der Humanmedizin die Inhalation von Aerosolen als der effizienteste und primäre Behandlungsweg bei respiratorischen Erkrankungen wie Asthma oder COPD angegeben (Molimard et al. 2003; França et al. 2006; Laube et al. 2011). Die große Gesamtoberfläche der Alveolen und die daraus resultierende große aufnahmefähige

Oberfläche der Lunge ist prädestiniert für die Aufnahme von Wirkstoffen (Oczenski et al. 2003). Der Vorteil einer inhalativen Aerosoltherapie liegt darin, dass hier anders als bei oralen oder intravenösen Therapien die Medikamente direkt an die Innenseite der Atemwege und damit an die zu therapierende Organfläche gebracht werden. Daher ist die systemische Dosis bei den meisten vernebelten Medikamenten verglichen mit oraler oder intravenöser Applikation reduziert (Forsgren et al. 1990; Laube et al. 2011). Gleichzeitig kann eine schnellere Wirkung eintreten (Capstick et al. 2012).

Abhängig von der Art der Lungenerkrankung sind unterschiedliche Regionen des Respirationstraktes als Depositionsziel und Wirkort für Aerosole zu bevorzugen (Darquenne 2012). Die Rezeptoren für Beta-2-Sympathomimetika (Salbutamol, Terbutalin) sind nicht einheitlich über die gesamte Lunge verteilt. Mehr als 90 % der Beta-2-Rezeptoren befinden sich in den Alveolarwänden (Carstairs et al. 1985; Labiris und Dolovich 2003). Auch bei der Diabetes-Erkrankung sollte bei einer inhalativen Therapie das Insulin in der Lungenperipherie deponiert werden, um eine maximale systemische, biologische Verfügbarkeit zu gewährleisten (Labiris und Dolovich 2003). Bei Asthmapatienten ist die inhalative Therapie mit Kortikosteroiden hingegen wirksamer, wenn das Aerosol über die gesamte Lunge verteilt wird, weil inflammatorisch agierende Zellen wie Lymphozyten und Makrophagen im gesamten Respirationstrakt vorhanden sind (Kraft et al. 1996; Carroll et al. 1997).

Gegenläufig kann eine alveoläre Deposition von Medikamenten, die für die tracheobronchiale Region vorgesehen sind, zur ungewollten systemischen Exposition und somit zu gesteigerten Nebenwirkungen führen (Khajeh-Hosseini-Dalasm und Longest 2015). Aus diesem Grund ist es essentiell, Systeme zu entwickeln, welche die Wirkstoffe an die vorgesehene Stelle im Respirationstrakt transportieren. Hierzu sind Kenntnisse über die physikalischen Depositionsmechanismen, physiologische Besonderheiten des Respirationstraktes, Filtereigenschaften der Lunge sowie Expertise zur Technik der Aerosolerzeugung notwendig.

2.2.2 Applikationssysteme

Die künstliche Erzeugung von Aerosolen spielt in der Medizin und Medizintechnik eine bedeutende Rolle. Hierbei kommen verschiedene Geräte der Aerosolerzeugung zur Anwendung, welche sich in die drei Kategorien Vernebler, Dosieraerosole und Trockenpulver-Inhalatoren untergliedern lassen.

Vernebler (auch Zerstäuber genannt) können weiter in Jet-Vernebler und Ultraschall-Vernebler untergliedert werden. Jet-Vernebler verwenden ein komprimiertes Gas, welches mit hoher Geschwindigkeit durch eine kleine Öffnung (Düse) strömt und dort einen Sog verursacht. In der Düse befindet sich seitlich eine Öffnung, die mit einem Medikamententank verbunden ist, um so kontinuierlich ein Aerosol erzeugen zu können.

Ultraschall-Vernebler benutzen hingegen Piezokristalle, welche mit einer hohen Frequenz (1 - 3 Megahertz) vibrieren. Die Vibrationen werden auf die darüber liegende Flüssigkeit weitergeleitet und verursachen an deren Oberfläche die Bildung eines Aerosols (Abbildung 1). Eine steigende Schwingfrequenz führt zu kleiner werdenden Aerosolpartikeln an der Oberfläche des zu vernebelnden Mediums.

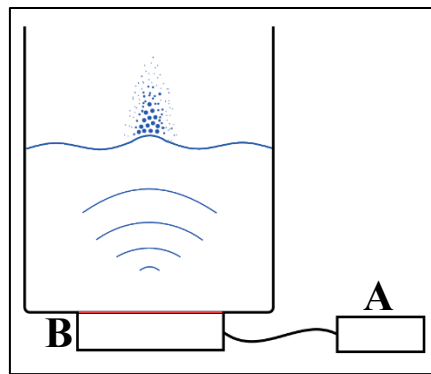


Abbildung 1: Skizze eines Ultraschallverneblermoduls (A) mit integriertem Piezokristall und vibrierender Ultraschallmembran (B). Die Schallwellen werden durch das zu vernebelnde Medium an die Oberfläche weitergeleitet, um dort ein Aerosol zu produzieren. Eigene Darstellung.

Ein Vorteil von Verneblern ist die mitarbeitersunabhängige Anwendung, da sie über längere Zeiträume konstant vernebeln und von bestimmten (Ein-)Atemtechniken während der Applikation unabhängig sind. Somit ist eine Anwendung sowohl bei Tieren, als auch in der Humanmedizin bei Säuglingen und Kindern möglich. Als Nachteil gelangt bei vielen Ausführungen durch einen hohen Totraum und eine zu große Partikelgröße ein Großteil der zu vernebelnden Flüssigkeit nicht an den Wirkort in der Lunge und verbleibt z.B. im Schlauchsystem. Weiterhin haben Viskosität und Oberflächenspannung des Mediums sowie Temperatur und Luftdruck einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Vernebelung. Hohe Viskosität führt zu einer verminderten Vernebelung. Gegenläufig führt eine geringe Oberflächenspannung zu einer gesteigerten Vernebelung. Das Maß der Vernebelung steigt mit zunehmender Temperatur und sinkenden Luftdrücken. Der minimale Inspirationsfluss, welcher für eine Deposition innerhalb der Lunge benötigt wird, beträgt 6 - 8 l/min (Fernández Tena und Casan Clarà 2012).

Die Ausgabemenge von Verneblersystemen wird in Volumen pro Zeiteinheit – in der Regel Milliliter pro Minute (ml/min) – angegeben. Im Folgenden wird die Ausgabemenge auch als Output bezeichnet.

Dosieraerosole (auch MDI, „Metered-Dose Inhaler“) sind portable und handliche Inhalationssysteme, welche eine definierte Dosis eines Medikaments mit jedem manuell ausgelösten Sprühstoß abgeben. Sie bestehen aus einer metallischen Kammer, welche eine Lösung des Medikaments mit einem flüssigen Treibgas enthält. Bei Auslösung des Sprühmechanismus bewirkt das Treibgas die Freisetzung des Medikaments in Form eines Aerosols, welches inhaliert werden kann. Die Austrittsgeschwindigkeit liegt bei etwa 30 m/s. Die Partikelgröße von Dosieraerosolen liegt bei 2 - 4 μm . Der Vorteil dieser Systeme liegt neben der Handlichkeit in der definierten Dosis eines Sprühvorgangs. Ein Nachteil ist die patientenabhängige Bedienung des Systems. Idealerweise soll die Einatmung synchron zum Sprühstoß erfolgen. In der Realität erfolgt dies jedoch selten. Durch die falsche Nutzung kommen nur etwa 10 % - 20 % der Dosis am Wirkort an (Fernández Tena und Casan Clarà 2012). Vorteile dieser Systeme sind die kompakte Bauweise, die Energieversorgungs-unabhängige Anwendung sowie der Einsatz in Notfallsituationen (Scheuch 1997). Als Nachteile können die oft mangelhafte Effizienz der Deposition, die schwierige Koordination der Inhalation sowie die Abhängigkeit von Treibgasen und anderen Zusatzstoffen angesehen werden.

Trockenpulverinhalatoren (auch DPI, „Dry Powder Inhaler) sind ebenfalls portable Inhalationssysteme. Sie beinhalten Wirkstoffe in Form eines Pulvers, welches sich in kleinen Kapseln befindet. Trockenpulverinhalatoren benötigen keine Treibgase, sind aber empfindlicher gegenüber Feuchtigkeit (Hindle et al. 1997). Hierdurch kann es zur Agglomeration der Inhaltsstoffe kommen, was zu einer Vergrößerung der Partikel und somit zu einer fehlerhaften Deposition derselben führt. Um nach dem Auslösevorgang kleine Partikel zu produzieren, benötigen Trockenpulverinhalatoren einen hohen Inspirationsfluss. Das System ist somit stark patientenabhängig. Genau wie bei Dosieraerosolen gelangen oft nur weniger als 20 % des applizierten Wirkstoffs in die Lunge (Fernández Tena und Casan Clarà 2012). Die Vorteile dieser Systeme sind die Handlichkeit sowie die treibgasfreie und stromfreie Anwendung. Nachteile sind die hohe Deposition im Mund-Rachen-Raum sowie die nicht triviale Anwendung, welche auf hohen Inspirationsflüssen und einem korrekten Atemmanöver basiert.

Neben oben genannten Applikationssystemen werden in den letzten Jahrzehnten weitere Anstrengungen unternommen, Aerosole für therapeutische Zwecke besser in periphere Lungenbereiche zu transportieren. Hierzu zählt die Inhalation mit zusätzlicher Druckunterstützung. Dieser positive Atemwegsdruck wird durch nicht-invasive Beatmungsgeräte erzeugt, welche unter dem Begriff „non-invasive ventilation“ (NIV) zusammengefasst werden. Hierunter zählen CPAP-Geräte (Continuous Positive Airway Pressure) und BiPAP-Geräte (Biphasic Positive Airway Pressure). Bei der unterstützten Beatmung mit Hilfe eines CPAP-Systems wird ein konstanter positiver Atemwegsdruck durch das Gerät erzeugt. Die Folge ist eine pneumatische Schienung, welche eine Dilatation der Atemwege bewirkt und eine periphere Deposition begünstigen soll. Sowohl CPAP-, als auch BiPAP-Systeme kommen häufig bei Patienten mit Schlafapnoe zum Einsatz und verhindern ein Kollabieren der oberen Atemwege während des Schlafes.

Gefolgt von anderen zeigt Barach bereits 1939, dass Luft unter positivem Druck zu bronchialer Dilatation bei Asthmapatienten führt (Wang et al. 1996; Chatmongkolchart et al. 2002; Guerin et al. 2008; Abdelrahim et al. 2010). Die Anfänge von inhalativen Medikamenten, welche mit Hilfe von NIV in die Lunge eingebracht werden, gehen jedoch auf Dolovich und Mitarbeiter (1977) zurück. Sie weisen szintigraphisch nach, dass die unterstützte Überdruckbeatmung bezogen auf die Deposition jedoch keinen Vorteil bringt.

Zu den Autoren, die positive Ergebnisse zur Deposition bei Überdruckbeatmung gewinnen können, gehören Fauroux und Mitarbeiter (2000). Sie postulieren, dass eine druckunterstützte Beatmung die intrathorakale Deposition verbessert. Bei 18 Kindern mit Mukoviszidose können sie quantitativ eine um 30 % erhöhte Deposition bei der druckunterstützten Inhalation im Vergleich zur konventionellen Inhalation erzielen, ohne dabei die Impaktion in den proximalen Luftwegen zu erhöhen. Als Erklärung führen sie die erhöhte Deposition auf ein möglicherweise geändertes Atmungsverhalten (tiefer und langsamer) durch die Druckunterstützung zurück. Den positiven Einfluss des erhöhten Atemminutenvolumens beschreiben ebenfalls Parkes und Bersten (1997). Auch Sohrabi und Mitarbeiter (2012) können mit szintigraphischen Methoden eine um 34 % erhöhte intrathorakale Partikeldeposition in zehn COPD-Patienten mit Hilfe der druckunterstützten Beatmung zeigen. França und Mitarbeiter (2006) berichten, dass die Gesamtdeposition durch NIV nicht zunimmt, jedoch ist der Anteil in den peripheren Atemwegen größer als in der zentralen Region. Als positiver Nebeneffekt werden bei

oben genannter Technik die CO₂-Elimination und die Oxygenierung begünstigt. Hierdurch kann eine Verkürzung der Inhalationszeit erreicht werden.

Andere Studien ergeben negative Ergebnisse hinsichtlich einer erhöhten Deposition bei Überdruckbeatmung. So beschreibt Dhand (2005), dass ein größerer inspiratorischer Fluss bei NIV zu Turbulenzen führt, welcher die Impaktion erhöht und zu einer zentraleren Deposition, speziell in Oropharynx, Trachea und den großen Atemwegen, führt. Galindo-Filho und Mitarbeiter (2013) untersuchen 21 Patienten mit Asthma bronchiale und erhalten bei einer Vernebelung mit Hilfe von NIV ebenso keine erhöhte Radio-Aerosol-Deposition im Vergleich mit konventioneller Inhalation. Es zeigt sich lediglich eine verbesserte Lungenfunktion bei den Untersuchten.

Es existiert eine Vielzahl an Studien, welche die Vorteile einer inhalativen Aerosolgabe bei invasiver Beatmung belegen. Für die Vernebelung bei NIV ist dies allerdings noch nicht der Fall (Chatmongkolchart et al. 2002; Dhand 2005; Hess 2007; Esquinas et al. 2013). Beide Methoden sind bezüglich ihrer Deposition nicht gleichzusetzen, da beispielsweise die Verwendung eines Tubus bei der invasiven Beatmung zu grundlegend anderen Strömungs- und somit Depositionsverhältnissen führt. Die Faktoren, welche die Wirkstoffdeposition während NIV beeinflussen, sind bislang noch nicht vollständig verstanden. Somit bedarf es weiterer Arbeiten, um die Deposition zu verbessern (Dhand 2007). Hierzu zählen ebenfalls Studien, welche die Rolle von verschiedenen technischen und klinischen Faktoren analysieren und ebenso die Gerätetechnik zur Applikation von Aerosolen verbessern (Esquinas et al. 2013).

2.2.3 Deposition im Atemtrakt

Die Deposition von Aerosolpartikeln im Respirationstrakt wurde in vivo in menschlichen Probanden (Heyder et al. 1986; Sohrabi et al. 2012), in vitro durch Luftwege-Replikate (Smith et al. 2001; Zhou und Cheng 2005) und theoretisch durch mathematische Modelle erforscht (Heyder 2004; Asgharian und Price 2007). Generell kann gesagt werden, dass durch ein Aerosol transportierte Wirkstoffe dann effektiv sind, wenn sie den Wirkort erreichen und dort ausreichend lange verharren, um einen pharmakologischen Effekt hervorzurufen (Labiris und Dolovich 2003). Diesem intrathorakalen Applikationsweg stehen verschiedene körpereigene Abwehrmechanismen gegenüber, welche die Lunge vor unerwünschten Aerosolpartikeln schützen soll. Für eine möglichst periphere Lungendeposition müssen diese Barrieren überwunden werden. Dies stellt eine der

hauptsächlich Herausforderungen in der Inhalationstherapie dar (Labiris und Dolovich 2003; Scheuch et al. 2006). Neben den körpereigenen Filtermechanismen müssen für eine effektive Inhalation die physikalischen Depositionsmechanismen bekannt sein und berücksichtigt werden. Die drei vorherrschenden Mechanismen (Abbildung 2) sind Impaktion, Sedimentation und Diffusion (auch Brownsche Molekularbewegung genannt) (Schulz 1998; Heyder 2004).

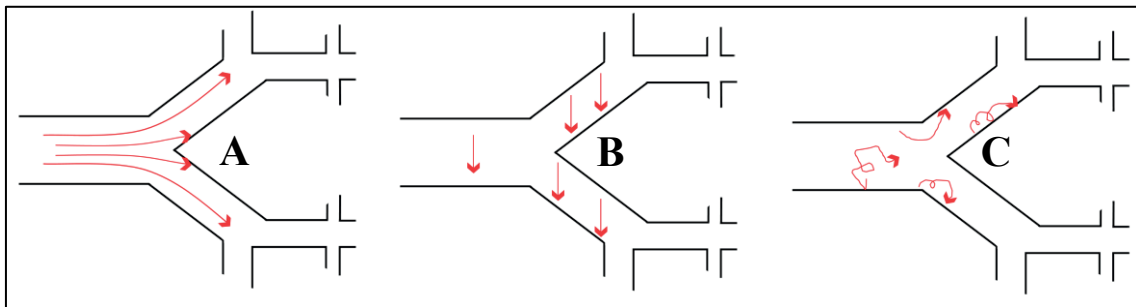


Abbildung 2: Schematische Darstellung der drei maßgeblichen Depositionsmechanismen zur Ablagerung von Aerosolpartikeln im Respirationstrakt: Impaktion durch Trägheit (A), Sedimentation durch Gravitation (B), Brownsche Molekularbewegung durch Wärmebewegung (C). Eigene Darstellung.

Impaktion (Aufprall) betrifft überwiegend Partikel mit einer Größe oberhalb von 5 µm und basiert auf dem Unvermögen der Partikel einer Änderung der Flussrichtung zu folgen. Dies geschieht meistens im Bereich von Oropharynx, Bifurkation oder den Hauptästen der Bronchien (Capstick et al. 2012). Bei jeder Richtungsänderung bewirkt die Trägheit der Partikel, dass diese in ihrer ursprünglichen Flugbahn verharren „möchten“, was zur Impaktion an den Wänden führt. Die Abweichung von der ursprünglichen Flugbahn und somit die Wahrscheinlichkeit einer Deposition steigt mit zunehmender Partikelmasse und Volumenstrom (Darquenne 2012). Diese Eintrittswahrscheinlichkeit lässt sich als Funktion der Stokes-Zahl ausdrücken:

$$Stk = \frac{\rho_p d_p^2 u}{18\mu d} \quad \text{Gleichung 1}$$

Wobei

d_p : Partikeldurchmesser

ρ_p : Dichte

u : mittlere Geschwindigkeit

μ : dynamische Viskosität

d : Durchmesser des Luftwegs.

Je höher die Stokes-Nummer, desto wahrscheinlicher ist die Deposition per Impaktion. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich ebenso mit steigendem Winkel einer Bifurkation und bei abnehmendem Durchmesser der Luftwege (Fernández Tena und Casan Clarà 2012).

Ebenso führt ein hoher Fluss zu mehr Impaktion in den oberen Atemwegen (Galindo-Filho et al. 2013). Partikeldeposition durch Impaktion geschieht am häufigsten in den größeren Atemwegen, in denen ein hoher Atemfluss herrscht und viele Richtungsänderungen zugrunde liegen (Schulz 1998).

Als zweiten Depositionsmechanismus beschreibt Sedimentation die Deposition von Partikeln aufgrund der Schwerkraft. Dies tritt vor allem in den kleinen Atemwegen auf, in denen die Entfernung zwischen Partikeln und Wand des Atemtrakts gering ist. Die finale Absatzgeschwindigkeit V_s der Partikel wird durch folgende Gleichung ausgedrückt:

$$V_s = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu} g \quad \text{Gleichung 2}$$

Hierbei beschreibt g die Gravitationsbeschleunigung. Die Deposition per Sedimentation erhöht sich mit steigender Partikelgröße und Aufenthaltsdauer in den Atemwegen. Dieser Depositionsmechanismus ist am effektivsten für Partikelgrößen von 1 - 8 μm .

Die Brownsche Molekularbewegung beschreibt als dritter vorherrschender Depositionsmechanismus die zufällige Wärmebewegung von Partikeln. Diese dauernde, unregelmäßige Bewegung kann durch die zurückgelegte Wegstrecke zur Kollision mit der Wand der Atemwege führen. Gegenläufig zur Sedimentation und Impaktion führt bei der Brownschen Molekularbewegung eine Verkleinerung der Partikelgröße zur vermehrten Deposition. Dieser Depositionsmechanismus betrifft vor allem Partikel unter 0,5 μm . Der Koeffizient D_B für die mathematische Beschreibung der Deposition mittels Brownscher Molekularbewegung lässt sich wie folgt beschreiben:

$$D_B = \frac{ckT}{3\pi\mu d_p} \quad \text{Gleichung 3}$$

Wobei

k : Boltzmann-Konstante

T : Absolute Temperatur

c : Cunningham-Korrektur

Neben den Depositionsmechanismen können weitere Faktoren angeführt werden, die einen Einfluss auf die Deposition haben. Hierzu zählt die Geometrie der Atemwege, welche sich durch Geschlecht, Alter und eine mögliche Lungenerkrankung unterscheiden kann (Karl et al. 2004; Berg und Robinson 2011; Ma und Darquenne 2012). Letztere werden oft durch Luftweg-Verengungen, Änderung der Lungencompliance und/oder

Mucus-Verstopfung begleitet. Das Aerosol kann sich als Folge verändern, wobei sich hypotonische Partikel verkleinern und hypertontische Partikel sich durch Zusammenstöße in der Regel vergrößern (Labiris und Dolovich 2003). Weiterhin hat das Atemminutenvolumen, bestehend aus Atemfrequenz und Tidalvolumen, Einfluss auf die Deposition (Cheng 2014). Für eine alveoläre Deposition ist langsames Atmen zielführend (Brand et al. 2000). Ebenso kann sie durch die Erhöhung des Tidalvolumens oder durch eine end-inspiratorische Atempause von 2 - 6 Sekunden verbessert werden, welche die Sedimentation der Aerosolpartikel begünstigt (Agnew et al. 1981; Heyder 2004; Laube et al. 2011; Cheng 2014). Eine end-inspiratorische Atempause ist speziell für kleinere Partikel wichtig, da diese bei einer raschen Expiration schnell wieder ausgeatmet werden (Usmani et al. 2005). Höhere Flüsse hingegen erhöhen die Deposition im Oropharynx (Schulz 1998; Fauroux et al. 2000).

Hinsichtlich ihrer Größe sind Partikel von 2 - 6 μm am besten geeignet, um die zentralen und kleinen Atemwege zu erreichen (Darquenne 2012), wobei keine eindeutige Definition existiert und diese Angaben je nach Autoren abweichend angegeben werden (Labiris und Dolovich 2003). Abbildung 3 zeigt die Deposition in Abhängigkeit der Partikelgröße. Partikel mit einem Durchmesser unterhalb von einem Mikrometer haben die Tendenz wieder ausgeatmet zu werden. Sie können aufgrund ihrer geringen Größe wenig Wirkstoff transportieren und sind technisch schwer zu erzeugen. Zu große Partikel ($>10 \mu\text{m}$) werden durch Impaktion eher extrathorakal deponiert (Capstick et al. 2012). Der Partikelgrößenbereich zwischen 1 und 10 μm wird als Bereich angesehen, welcher für die Aerosoltherapie bedeutend ist. Wird dieser Bereich genauer betrachtet, finden sich wiederum unterschiedliche Depositionskurven für eine alveoläre oder mehr bronchiale Deposition. Die angeführte Darstellung kann keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit erheben, da sich die Depositionskurven je nach Spezies, Inhalationstechnik sowie physiologischen Gegebenheiten in der Lunge etc. unterscheiden. Wichtig ist hier lediglich die Erkenntnis, dass mit verschiedenen Partikelgrößen unterschiedliche Lungenareale hinsichtlich ihrer Deposition erreicht werden können. Im Speziellen können alveoläre Bereiche mit einer Partikelgröße im kleinen einstelligen Mikrometerbereich penetriert werden. Partikel im hohen einstelligen Mikrometerbereich lagern sich hingegen eher bronchial ab (Labiris und Dolovich 2003).

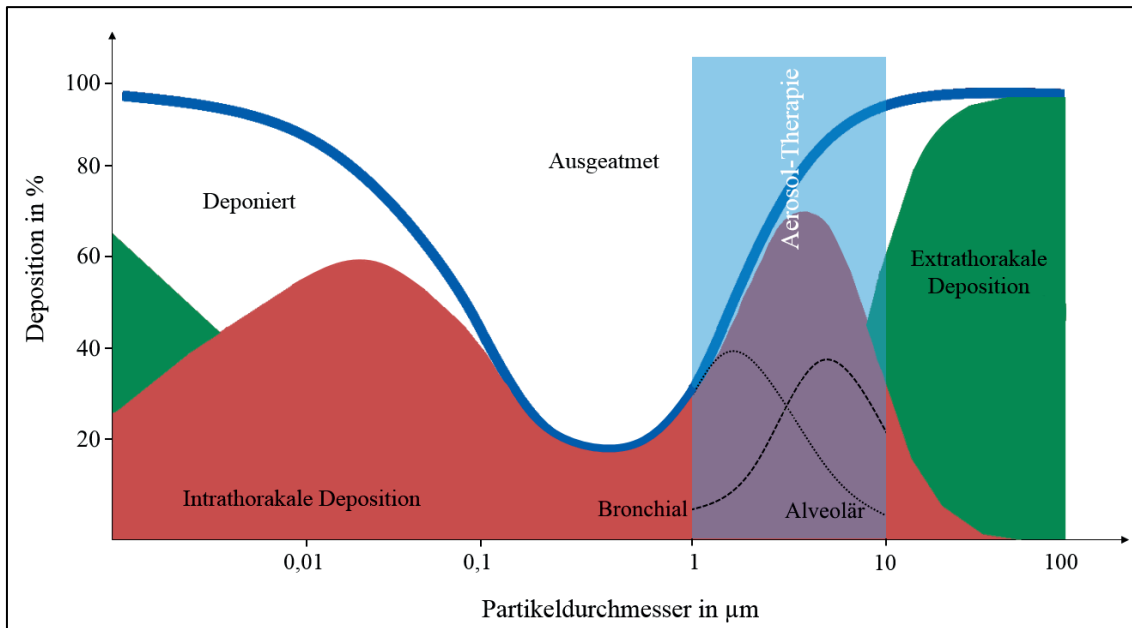


Abbildung 3: Darstellung der Deposition in Abhängigkeit des Partikeldurchmessers. Große Partikel führen zu einer extrathorakalen Deposition, während kleine Partikel intrathorakal deponiert oder ausgeatmet werden. Eigene Darstellung; angelehnt an (Laube et al. 2011).

Obwohl die periphere Deposition mit abnehmender Partikelgröße steigt, können Usmani und Mitarbeiter (2005) in einer Studie mit zwölf Asthma-Patienten die besten FEV1-Ergebnisse (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) mit der größten Partikelgröße und gleichzeitig kleinsten Lungendeposition erreichen. Zum einen könnte dieses Ergebnis auf der Tatsache einer höheren Wirkstoffmenge in größeren Partikeln beruhen. Zum anderen zeigt sich hier, dass bei einer exakten Ablagerung der Partikel an den entsprechenden Rezeptoren im Respirationstrakt eine optimale Wirkung eintreten kann. Dies verdeutlicht die hohe Bedeutung einer ortsbezogenen Deposition.

2.2.4 Partikelgrößenmessung

Die Partikelgröße ist die wichtigste Einflussgröße auf die pulmonale Deposition von Aerosolen (Carvalho et al. 2011). Ihre wissenschaftliche Charakterisierung wird am häufigsten durch den „Mass Median Aerodynamic Diameter“ (MMAD) beschrieben. Der MMAD ist ein Wert zur Größenverteilung der Aerosol-Partikel und wird in Mikrometern angegeben. In einem bestimmten Volumen beschreibt er den Durchmesser, bei dem 50 % der Masse der Partikel größer und 50 % der Masse der Partikel kleiner ist als der MMAD selbst. Er wird als bedeutendster Partikel-bezogener Faktor betrachtet auf dem die Aerosoldeposition in der Lunge beruht (Laube et al. 2011). Synonym verwenden einige Hersteller von Partikel-Mess-Systemen statt MMAD das Kürzel x_{50} . Weiterhin werden in der deskriptiven Statistik die Quartile x_{25} und x_{75} angegeben, welche als

Streuungsparameter zur Charakterisierung des Stichprobenumfangs beitragen. Bei der Analyse von Aerosolen ist es jedoch üblich die Quantile x_{10} und x_{90} zu errechnen. Der Wert von x_{10} besagt, dass 10 % der Partikel kleiner sind als der Wert selbst. Reziprok besagt ein x_{90} -Wert, dass 90 % der Partikel kleiner sind als der Wert selbst (Sympatec GmbH).

Für die Partikelgrößenanalyse aller Arten von Aerosolen, Suspensionen, Emulsionen und Sprays hat sich die Laserbeugung als führendes Verfahren durchgesetzt. Hierbei wird Laserlicht (Helium-Neon-Laser) durch ein Aerosol geführt, wobei es zu einer Wechselwirkung zwischen Laserlicht und Partikel kommt (Abbildung 4). Das Laserlicht wird entsprechend der Beschaffenheit und Dimension des Partikels gebeugt (Sympatec GmbH). Diese Wechselwirkung lässt sich mathematisch mit der Fraunhofer- oder der Mie-Theorie beschreiben, deren Algorithmus eine Partikelgrößenanalyse des Aerosols über die Software des Laserbeugers ausgeben kann (ISO 13320:2009). Die Mie-Theorie beschreibt die Lichtstreuung an kugelförmigen Teilchen beliebiger Größe. Eine bedeutsame Aussage der Theorie ist, dass die Strahlung mit wachsendem Teilchenradius immer stärker in Vorwärtsrichtung gestreut wird, welches als Mie-Effekt bezeichnet wird. Im Umkehrschluss lassen große Beugungswinkel auf kleine Partikel schließen, während kleine Beugungswinkel auf größere Partikel zurückzuführen sind. Die Einstellung der Mie-Theorie als Auswertemethode ist genauer, fordert allerdings die Angabe der optischen Eigenschaften der zu messenden Probe, darunter auch die Kenntnis über die Dichte des Mediums. Bei Wasser oder Natriumchlorid sind diese Eigenschaften bekannt und können in der Regel aus einer Datenbank entnommen werden. Ein vereinfachter Ansatz ist die Näherung nach Fraunhofer. Hierfür sind keine Kenntnisse der optischen Eigenschaften der Probe erforderlich. Bei Partikeln im einstelligen Mikrometerbereich und kleiner kann es hier allerdings zu Messungenauigkeiten kommen (Sympatec GmbH 2017).

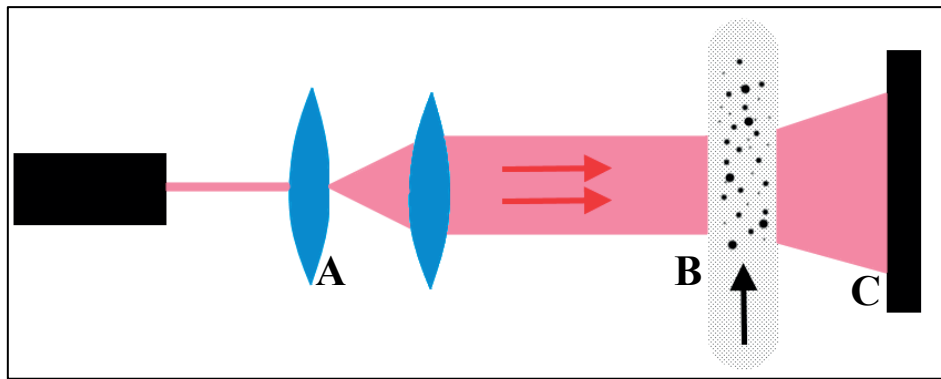


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Partikelgrößenmessung im Laserstrahl eines Laserbeugers. Das erzeugte Laserlicht wird durch eine Linse (A) geleitet und trifft auf das Aerosol (B). Der Detektor (C) registriert die Beugungswinkel des Laserlichts, welche charakteristisch für das Aerosol, respektive die Partikelgrößen sind. Eigene Darstellung; angelehnt an (Hage 2013).

Ein wichtiger Parameter für eine exakte Messung ist die optische Konzentration des Aerosols. Sie beschreibt die Menge an Aerosol, welche sich in der Bahn des Laserstrahls befindet und ausgewertet wird. Das Laserbeugersystem gibt die optische Konzentration in einem Prozentwert an. Vereinfacht kann sie als Dichte und Menge des Aerosolnebels verstanden werden. Für ein korrektes Messergebnis darf die optische Konzentration des Aerosols die zugelassenen Grenzwerte nicht über- oder unterschreiten. Bei einer zu geringen optischen Konzentration steht keine repräsentative Menge des Aerosols zur Verfügung, um eine verlässliche Aussage über das Partikelgrößenverteilungsspektrum treffen zu können. Bei einer zu hohen optischen Konzentration ist der Aerosolnebel zu dicht und kann vom Kollektor nicht ausreichend differenziert werden. Die Beugungsmuster von Partikeln werden an anderen Partikeln erneut gebeugt und führen so zu einem verfälschten Messergebnis. Die untere Grenze liegt bei etwa 1 % und die obere Grenze bei etwa 35 % und variiert mit dem Messsystem (Sympatec GmbH).

Die Darstellung der Partikelgrößenanalyse und im Speziellen auch der mittleren Partikelgröße eines Aerosols ist international einheitlich durch die DIN ISO 9276-1:2004-09 beschrieben. Hier wird zusätzlich zur Angabe der mittleren Partikelgröße x_{50} die Darstellung einer Verteilungssumme und Verteilungsdichte im gleichen Diagramm gefordert (Abbildung 5).

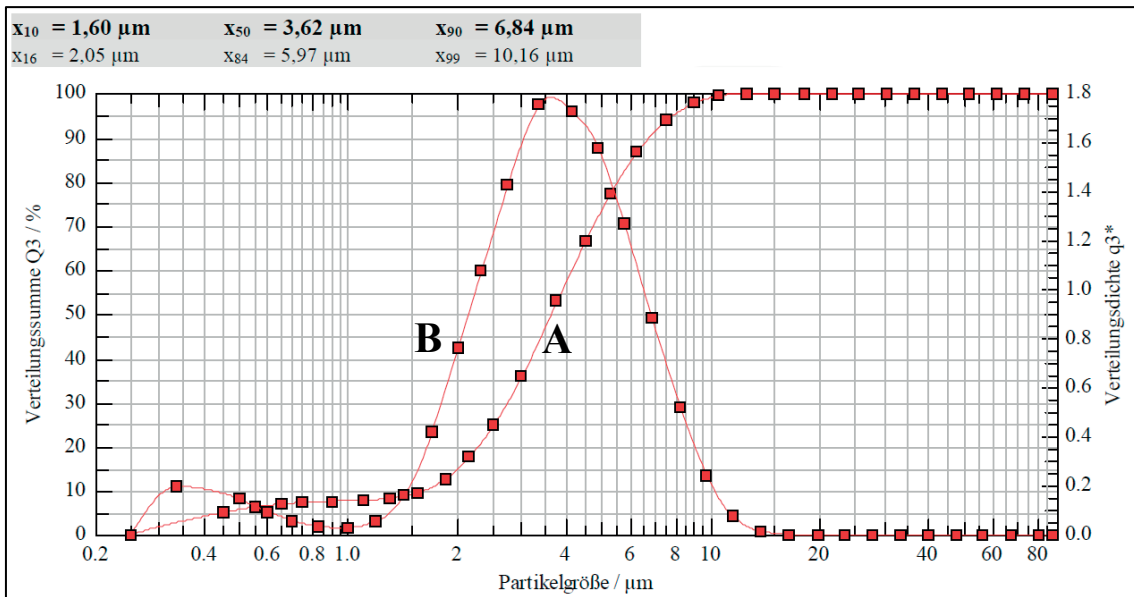


Abbildung 5: Normkonformer Partikelgrößenanalysebericht eines Aerosols. Neben der mittleren Partikelgröße \bar{x}_{50} sind auch die charakteristischen Kurven der Verteilungssumme (linke y-Achse, A) und Verteilungsdichte (rechte y-Achse, B) dargestellt, welche eine Aussage für die Größenverteilung der Aerosolpartikel treffen. Darstellung aus eigenen Messdaten.

Die Kurve der Verteilungsdichte q_3 zeigt hierbei die Dichte der Auftretenswahrscheinlichkeit einer bestimmten Partikelgröße. Die entsprechende Achse ist dimensionslos. Die Kurve der Verteilungssumme Q_3 bildet das Integral aus q_3 und trifft somit eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Partikelgrößenwert (x-Achse) auftritt (korrespondierender Wert auf y-Achse) (Hage 2013).

3 Material und Methoden

3.1 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines Verneblersystems, welches eine individuelle Deposition von Aerosolpartikeln in der Lunge zulässt. Hierbei soll durch eine gerätetechnische Anpassung die Aerosol-Partikelgröße variiert werden können. Vernebler, welche eine Anpassung der Partikelgröße ermöglichen, existieren bis dato nicht. Sowohl die Konstruktion des Verneblers, als auch die Steuerung sind Gegenstand dieser Entwicklung. Die Validierung des Systems erfolgt über eine Aerosol-Partikelgrößenbestimmung mit Hilfe eines Laserbeugers bei unterschiedlichen Geräte-Einstellungen.

Zusätzlich ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Kann mit Hilfe des entwickelten Verneblersystems eine geeignete Aerosolgröße für die Deposition in der Lungenperipherie erzeugt werden?
- Kann der Depositionsort durch eine Anpassung der Aerosolgröße variiert werden?

3.2 Entwicklung des Verneblersystems

3.2.1 Platine und Verneblermembran

Die Basis des Verneblersystems bildet das Ultraschall-Verneblermodul NB-80E-01-H (TDK Corporation, Minato-ku, Tokyo 108-0023, Japan). Dieses OEM-Modul (Original Equipment Manufacturer) ist speziell für eine Weiterverarbeitung in Medizinprodukten vorgesehen und ist nicht für den Einzelhandel bestimmt. Es besteht aus einer Ultraschallmembran (Durchmesser 18 mm), welche über eine kreisrunde Gummidichtung abgegrenzt und in einem Gehäuse gelagert wird (A in Abbildung 6). Ein Kabelbaum verbindet die Ultraschall-Membran mit der zugehörigen Platine (B in Abbildung 6).

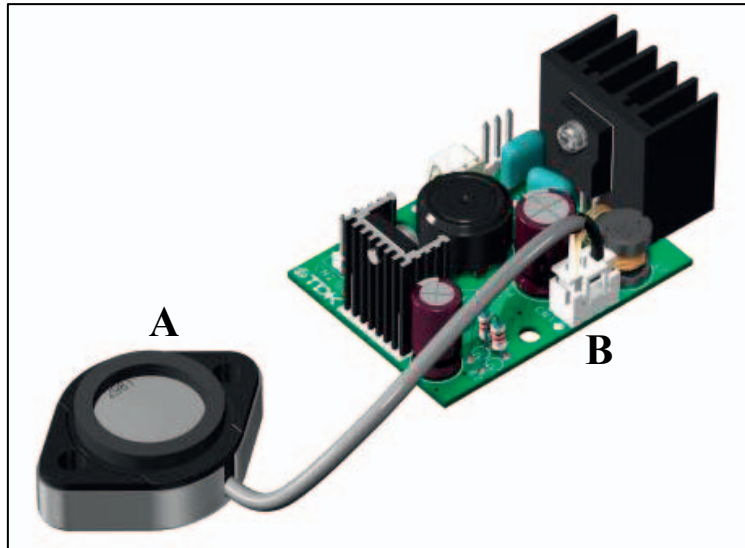


Abbildung 6: OEM (Original Equipment Manufacturer)-Ultraschall-Verneblermodul: Bestehend aus Platine (B) und durch einen Kabelbaum verbundene Verneblermembran (A).

Abbildung 7 zeigt den schematischen Aufbau und die Dimensionen der Platine. Die Steckkontakte A dienen als Anschluss für ein Drehpotentiometer (10 k Ω), welches gemäß Hersteller den Aerosol-Output (Volumen pro Zeit) regelt. Die Stromversorgung wird an die Steckkontakte B angeschlossen (12 Volt \pm 10 %). Ein ON/OFF-Schalter wurde für eine erleichterte Bedienung zwischen Steckkontakte und Anschlussbuchse gelötet.

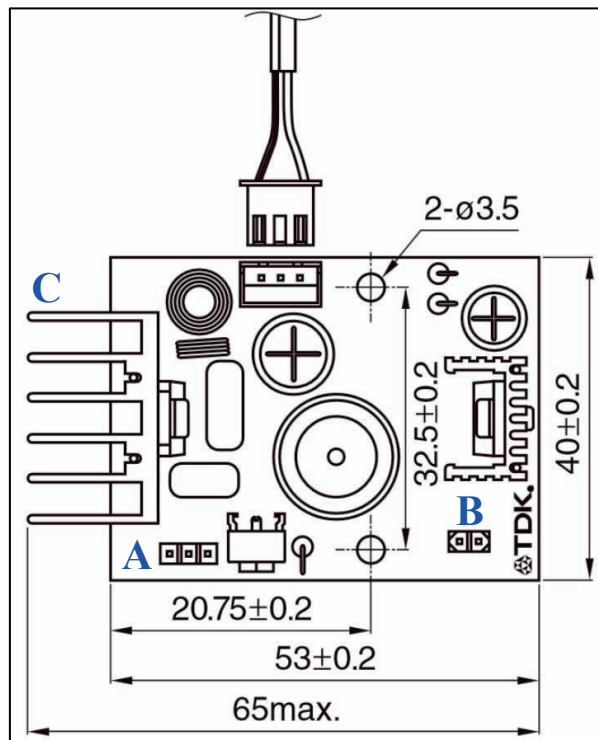


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Ultraschall-Vernebler-Platine mit Anschlusskontakten für ein Drehpotentiometer (A) und Stromversorgung (B). Weiterhin dargestellt: Kühlelement (C) und Platinen-Abmessungen.

Der Hersteller empfiehlt den Einbau des OEM-Moduls in ein zylindrisches Behältnis. Der optimale Füllstand in diesem Zylinder wird mit 35 mm angegeben und variiert für unterschiedliche Füllstände (Abbildung 8). Für den Betrieb wird ausschließlich Wasser empfohlen. Die durch den Betrieb des Moduls entstehende Wärme wird über einen Kühlkörper mit großer Oberfläche (C in Abbildung 7) abgegeben. Die Ultraschallfrequenz des Moduls liegt zwischen 2,35 und 2,60 kHz. Der Aerosol-Output hängt sowohl von Frequenz und Füllstand, als auch von der Temperatur des zu vernebelnden Mediums ab und sollte zwischen 0 °C und 45 °C liegen. Je höher die Wassertemperatur ist, desto größer ist das Output-Volumen. Bei ca. 35 °C findet sich laut Hersteller der optimale Output für dieses Modul (Abbildung 8).

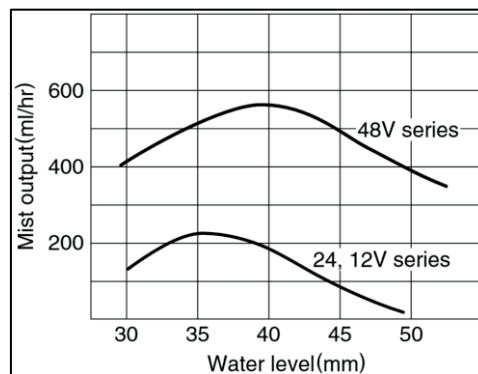


Abbildung 8: Aerosol-Output bei unterschiedlichen Füllständen. Das verwendete Modul (12 Volt-Kennlinie, unten) erreicht bei einem Wasser-Füllstand von etwa 35 mm in der Verneblerkammer sein maximales Output-Volumen von ca. 220 Millilitern pro Stunde (TDK Electronics Europe GmbH 2018).

3.2.2 Platinengehäuse

Das Platinengehäuse (Smartbox, OKW Gehäusesysteme, 74722 Buchen) dient dem Schutz der Platine und der Anbringung der Schaltelemente und Schnittstellen. Die Platine ist über zwei Gewindestifte mit dem Gehäuse verschraubt (A in Abbildung 9). Durch Bohrungen in die Gehäusewand konnten Schnittstellen und Schalter eingesetzt werden. Die Steckkontakte der Stromversorgung wurden mit einer Lumberg-Buchse verlötet, um ein 12 V-Netzteil anschließen zu können (B in Abbildung 9). Die Steckkontakte der Ultraschallmembran wurden mit einer 3,5 mm-Klinke-Buchse verlötet, um das Verneblergehäuse aus Handhabungsgründen und zur Reinigung vom restlichen System zu trennen (C in Abbildung 9). Ein Drehpotentiometer (10 kΩ, Bourns Inc., 82024 Taufkirchen) wurde mit den zugehörigen Steckkontakten verlötet und durch die Gehäusewand zur besseren Bedienbarkeit verlegt.

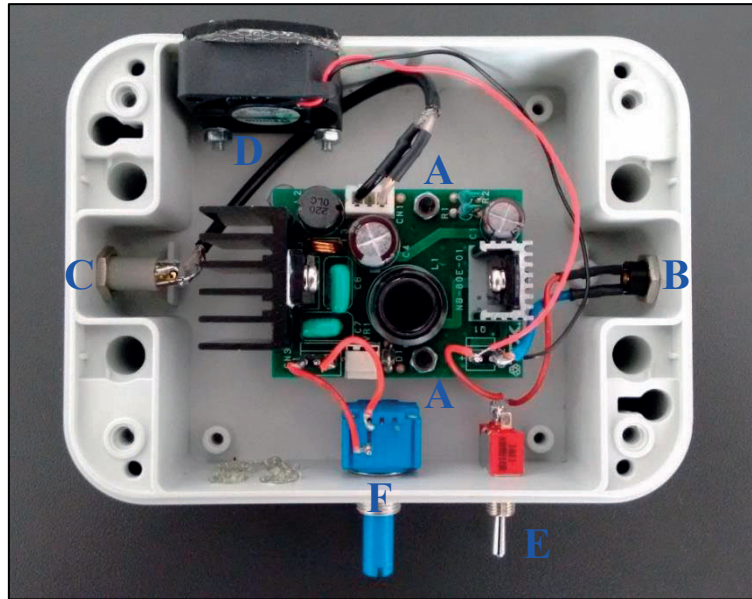


Abbildung 9: Platine in Gehäuse, Aufsicht. A: Platinenbefestigung, B: Verbindungsbuchse Netzteil, C: Verbindungsbuchse Verneblermembran, D: Lüfter, E: ON/OFF-Schalter, F: Drehpotentiometer.

Während des Betriebs heizt sich das Kühlelement der Platine auf. Abbildung 10 zeigt die Temperaturverteilung der Platine im Gehäuse. Mit einer Wärmebildkamera (PI 450, Optris GmbH, 13127 Berlin) wurde eine maximale Temperatur von 52 °C auf der Oberfläche des Kühlkörpers gemessen. Diese Wärme könnte im Dauerbetrieb umliegende Bauteile beeinflussen und beschädigen.

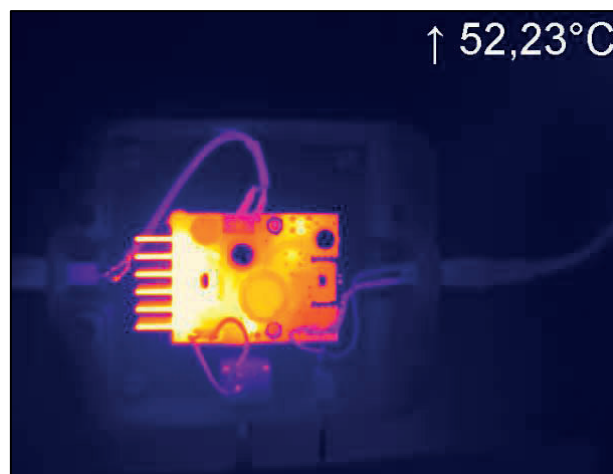


Abbildung 10: Wärmeentwicklung der Platine bei 52,23°C, Darstellung über Wärmebildkamera.

Um den Abtransport dieser Wärme zu gewährleisten wurde ein Lüfter im Gehäuse installiert (Sunon MagLev MC30101V1-000U-A99, 12 Volt, Kaohsiung City 806, Taiwan). Der Lüfter ist parallel zur Stromversorgung der Platine geschaltet und wird mit dieser ein- bzw. ausgeschaltet. Die Lüftungslöcher wurden mit Drahtnetzen versehen, um einerseits Anwenderschutz durch hineinfassen zu vermeiden und andererseits, um das

Eindringen von Fremdkörpern zu verhindern. Das Platinengehäuse wird im Folgenden als Steuerungseinheit bezeichnet und ist in Abbildung 11 dargestellt.



Abbildung 11: Abtransport der Wärme durch das Gehäuse: Ansaugen von Umgebungsluft durch den Lüfter in das Gehäuse (links), Abtransport von erwärmter Luft auf der gegenüberliegenden Gehäuse-Seite (Mitte) und Richtung des Luftstroms durch das Gehäuseinnere (rechts).

3.2.3 Verneblergehäuse

Die Konstruktion des Verneblergehäuses geschah in Zusammenarbeit und nach Vorgaben der ThoraTech GmbH (ThoraTech GmbH, 35390 Gießen) und der NLI GmbH (NLI GmbH, 35039, Marburg). Diese Vorgaben beziehen sich lediglich auf den innersten Aufbau des Verneblergehäuses. Aus patentrechtlichen Gründen wird dieser nicht bildlich dargestellt. Es wird dennoch versucht das Funktionsprinzip und den Aufbau so detailliert wie möglich darzulegen. Für das Verneblergehäuse werden vom Hersteller des OEM-Moduls keine genauen Konstruktionspezifikationen definiert. Diese wurden durch iterative Prozesse erarbeitet. Hierzu wurden verschiedene potentielle Designs hinsichtlich Handhabung, Abmessungen, Reinigung und optischem Output getestet. Basierend auf diesen Zwischenergebnissen wurden Skizzen erstellt, welche ein finales Design definierten. Als Konsequenz dieser spezifischen Vorgaben wurde sich bei dieser Entwicklungsarbeit für einen 3D-Druck entschieden, da hier alle Bauteile mit Hilfe einer Software entworfen und anschließend über einen 3D-Drucker gefertigt werden konnten. Dies geschieht zeitsparend in einem einzelnen Druckvorgang. Zum Druck des Verneblergehäuses wurde der 3D-Drucker (Objet30 Pro, Stratasys, Ltd., Eden Prairie, MN 55344, USA) der Technischen Hochschule Mittelhessen in Gießen verwendet. Als Druckmaterial wurde das transparente Photopolymer VeroClear-RGD810 (Stratasys, Ltd.) gewählt. Dies erlaubt die Erkennung der Füllstandhöhe auch bei geschlossenem System. Die Konstruktion wurde mit Hilfe der CAD-Software SolidWorks (SolidWorks Corp., Version 2013, 70563 Stuttgart) erstellt.

In der weiteren Konstruktion des Verneblers wurde das System in zwei Teilkomponenten aufgeteilt, um im späteren Betrieb eine einfache Reinigung zu ermöglichen. Abbildung

12 zeigt die beiden Hauptkomponenten Basistank und Verneblerkammer, welche passgenau aufeinander gesteckt werden können.

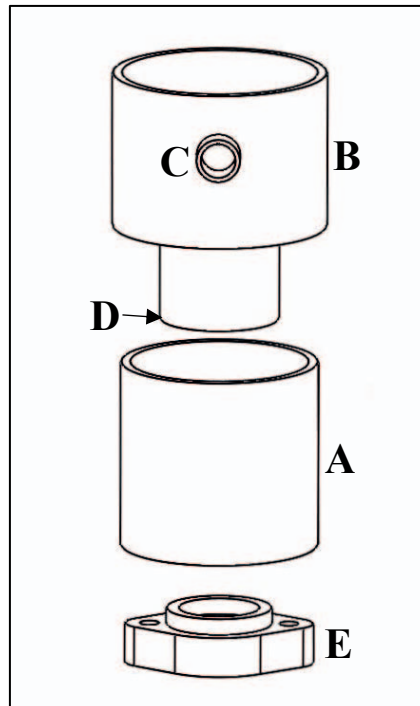


Abbildung 12: Explosionsskizze der Hauptkomponenten Basistank (A) und Verneblerkammer (B). Ebenfalls dargestellt: Fluss-Stutzen (C), wasserundurchlässige PVC-Membran (D) und Ultraschall-Verneblermembran (E).

Der Basistank ist ein während des Betriebs geschlossener Raum, welcher stets mit Wasser gefüllt ist. Zur unteren Seite hin ist er durch die Ultraschall-Membran begrenzt, zur Oberseite hin durch eine wasser-undurchlässige Membran aus PVC-Klarsichtfolie (Polyvinylchlorid), welche gleichzeitig den Übergang zur Verneblerkammer bildet. Die PVC-Membran sorgt dafür, dass sich das zu vernebelnde Medium nicht mit dem Wasser des Basistanks vermischt und möglicherweise mit der Verneblermembran in Berührung kommt. Der Fluss-Stutzen der darüber liegenden Verneblerkammer dient zum Anschluss eines Schlauchs, durch den ein Luftstrom fließt.

Zur Abdichtung der Verneblerkammer nach oben hin wurde ein Deckel konstruiert. Teil dieses Deckels ist eine höhenverstellbare Prallplatte, welche gleichzeitig den Auslass des Aerosols und den Anschluss eines Schlauchs ermöglicht. Am Ende des Schlauchs kann z.B. eine Inhalationsmaske angeschlossen werden. Die Prallplatte ist kuppelförmig konstruiert. Sie dient dazu die entstehende Wassersäule zu bremsen und bewirkt das Zurücktropfen der kollidierten Aerosolpartikel in die Verneblerkammer. Es wird angenommen, dass der Abstand zwischen Prallplatte und Wasseroberfläche Einfluss auf die Partikelgröße des entstehenden Aerosols hat. Abbildung 13 zeigt eine schematische

Darstellung von Verneblerkammer, Deckel und Prallplatte im nicht geschlossenen Zustand.

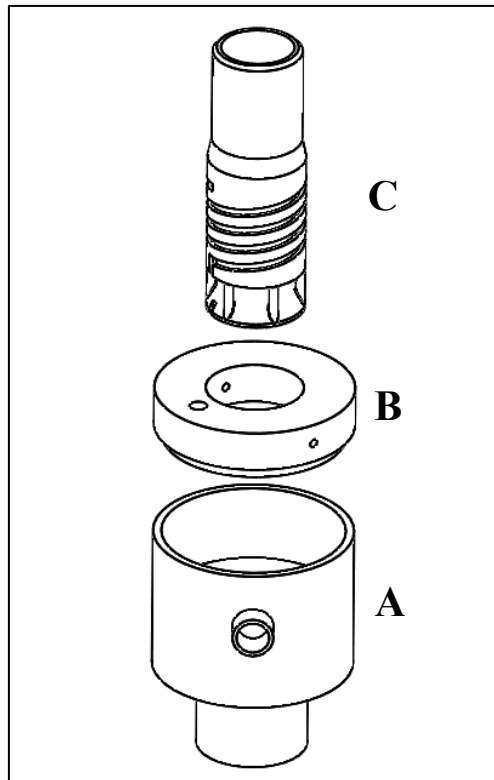


Abbildung 13: Explosionsskizze der Verneblerkammer (A), des Deckels (B) und der Prallplatte (C). Die Bauteile passen passgenau aufeinander. Das Gewinde der Prallplatte ermöglicht eine Höhenanpassung.

Die Höhe der Prallplatte kann durch Drehung des Kopfstücks angepasst werden, da dieses mit einem Gewinde versehen wurde. Der Deckel weist auf der Oberseite eine Bohrung auf, durch welche eine Spritze eingeführt werden kann. Hierdurch kann Flüssigkeit manuell in die Verneblerkammer hinzugegeben werden. Abbildung 14 zeigt eine Gesamtansicht des Verneblergehäuses im geschlossenen Zustand.

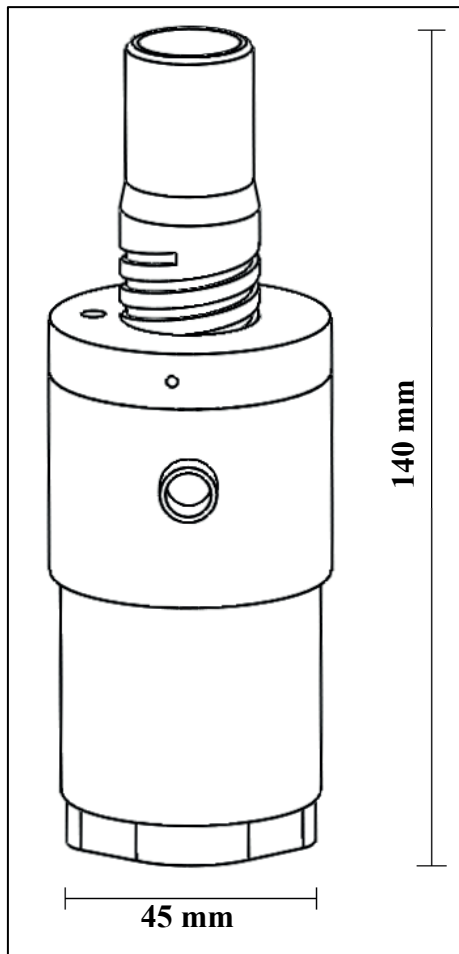


Abbildung 14: Skizze des Gehäuses mit Bemaßung im geschlossenen Zustand.

3.2.4 Flusserzeugung

Der Fluss (auch Volumenstrom genannt), welcher in den Vernebler hineinströmt, wird in dieser Studie durch einen Axiallüfter erzeugt (D341Q-012KK-5, Bedek GmbH, 91550 Dinkelsbühl). Dieser ist mit einer Spannungsquelle (Power Supply 72-8700, Tenma, Shenzhen, 518110 China) über eine positive und eine negative Leitung verbunden. Über die Änderung der Betriebsspannung wird der erzeugte Fluss reguliert. Zur Validierung der Luftstromerzeugung wurde der mobile Beatmungsgerätetester Citrex H4 (imtmedical AG, 9470 Buchs, Schweiz) verwendet. Den für die Studie zu testenden Flusswerten wurden mit Hilfe des Gerätes Spannungen zugeordnet, so dass diese reproduzierbar und exakt eingestellt werden können. Der Axiallüfter wird durch ein Adapterstück mit dem Verneblersystem verbunden (Abbildung 15). Die Anordnung der Komponenten in der Reihenfolge „Flusserzeugung → Vernebler → Applikationsort“ wird für eine optimale Deposition gefordert (Pollack et al. 1995; Laube et al. 2011).

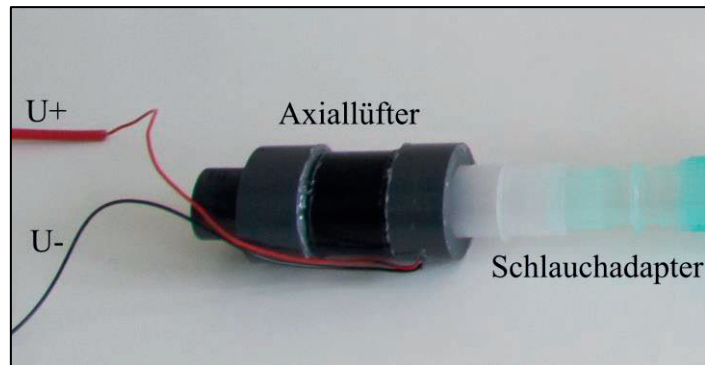


Abbildung 15: Axiallüfter mit Schlauchadapter, welcher mit der Verneblerkammer konnektiert ist (nicht sichtbar). Der Axiallüfter wird über eine positive und negative Leitung mit Spannung (U) versorgt.

Analog zur Prallplatte wird in der hier vorgelegten Studie angenommen, dass die Veränderung des Luftflusses einen Einfluss auf die Partikelgröße des entstehenden Aerosols hat.

3.3 Steuerung des Verneblersystems

Die Steuerungseinheit wird über ein Netzteil (12 Volt) mit Spannung versorgt. Der Klinke-Stecker des Verneblers wird mit der zugehörigen Buchse der Steuerungseinheit verbunden. Der Axiallüfter wird an die Verneblereinheit angeschlossen (Abbildung 16).

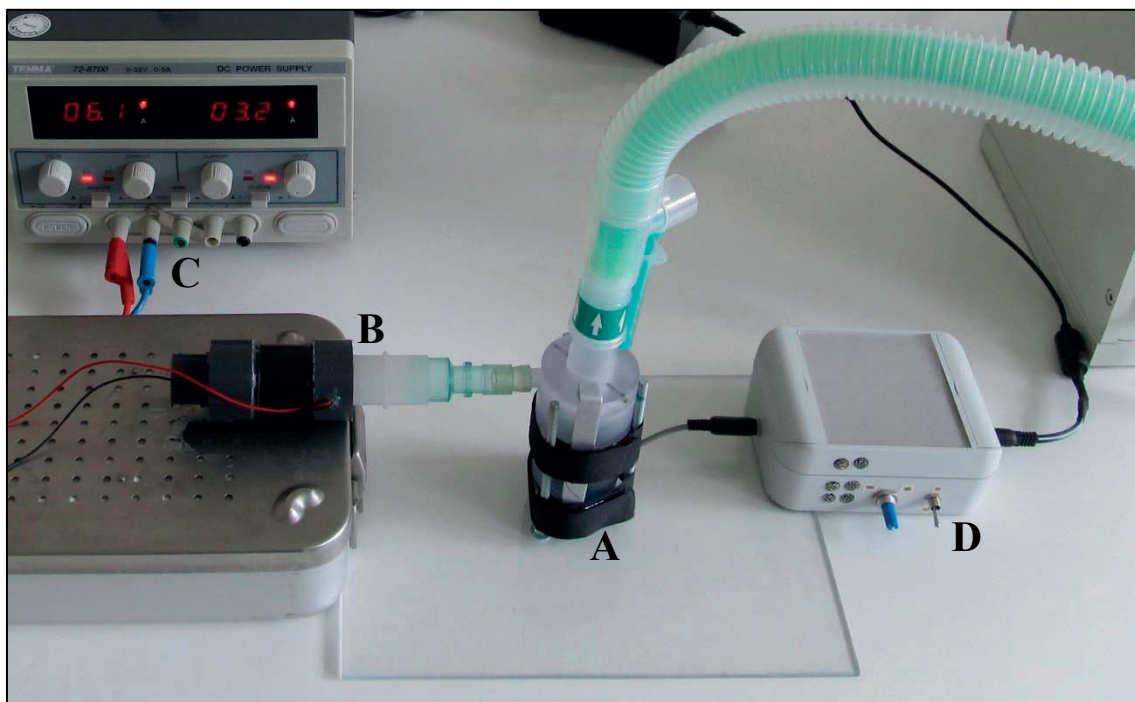


Abbildung 16: Verneblersystem (A) mit verbundenem Axiallüfter (B), welcher an eine Spannungsquelle angeschlossen ist (C). Die Steuerungseinheit (D) ist über einen Klinke-Stecker mit dem Verneblersystem verbunden.

Oberhalb der Prallplatte des Verneblers wird ein Beatmungsschlauch angeschlossen. Dieser bildet die Verbindung zum Patienten. Die Steuerungseinheit wird über den ON/OFF-Schalter eingeschaltet (Abbildung 17). Das Drehpotentiometer regelt laut

Hersteller den Aerosol-Output (l/min) sowie die Partikelgröße. In welchem Maß letzteres passiert wird neben dem Prallplatteneinfluss und dem Volumenstromeinfluss in dieser Studie untersucht. Mit Hilfe des Drehpotentiometers können Widerstandswerte von $0,3 \Omega$ bis $9,5 \text{ k}\Omega$ eingestellt werden. Die Verneblermembran wurde hinsichtlich ihrer Ultraschallfrequenz mit einem Oszilloskop (HMO 2022, Rohde & Schwarz, 81671 München) untersucht und weist eine Frequenz von 2,50 Megahertz auf. Eine Änderung der Potentiometerstellung ändert nicht die Ultraschallfrequenz, sondern lediglich die Amplitude des Signals und somit die Trimmung der Oszillatorschaltung.



Abbildung 17: Steuerung des Verneblersystems. Sichtbar: Drehwinkel des Drehpotentiometers (blau) und ON/OFF-Schalter.

Sobald sich Flüssigkeit in der Verneblerkammer befindet und sowohl die Steuerungseinheit als auch der Axiallüfter eingeschaltet sind, wird Aerosol gebildet und tritt an dem Schlauchende aus. Das vernebelte Flüssigkeitsvolumen pro Zeit variiert mit sich verändernder Drehpotentiometer-Einstellung. Durch eine gravimetrische Analyse mit einer Feinwaage (MXX-123, Denver Instruments, 37075 Göttingen) ergab sich für den kleinsten Widerstandswert bei der Vernebelung von Wasser bei $20,8 \text{ }^\circ\text{C}$ und 1014 mbar Luftdruck ein Aerosol-Output von $1,8 \text{ ml/min}$. Der größte Widerstandswert des Drehpotentiometers liefert bei gleichen Bedingungen einen Output von $0,6 \text{ ml/min}$. Die Vernebelung von anderen Flüssigkeiten führt zu variierenden Output-Raten. Abbildung 18 zeigt die Bildung des Aerosols und den Austritt oberhalb der Prallplatte.

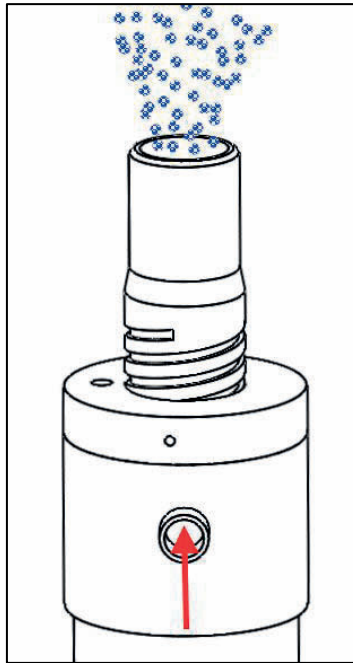


Abbildung 18: Flussrichtung durch den Flusstutzen in das Verneblersystem hinein und Aerosolaustritt oberhalb der Prallplatte während des Betriebs.

3.4 Validierungsstudie

Zur Validierung des Verneblersystems mit dem Ziel der Bestimmung der produzierten Partikelgröße sowie der Erzeugung einer geeigneten Partikelgröße für eine Deposition in der Lungenperipherie wird das Aerosol mit einem Laserbeuger (Helos 189, Sympatec GmbH, 38678 Clausthal-Zellerfeld) untersucht. Hinsichtlich der Partikelgrößenanpassung lassen sich drei Einflussfaktoren benennen, welche in der hier vorliegenden Studie untersucht werden (Abbildung 19):

- Der Volumenstrom zur Verneblerkammer (\dot{V})
- Die vertikale Position der Prallplatte zur Wasseroberfläche (h)
- Der Widerstandswert des Drehpotentiometers über die Platine (R)

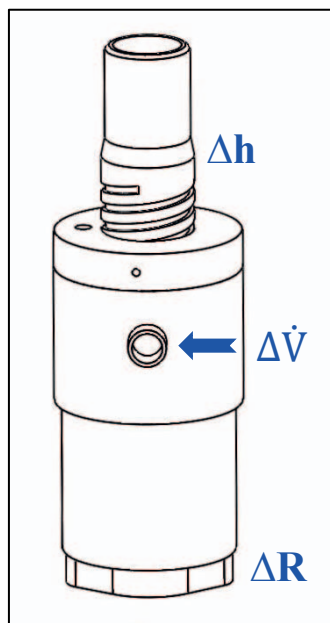


Abbildung 19: Skizze des Verneblers mit gerätebezogenen Einflussfaktoren auf die Partikelgröße: Prallplattenhöhe h , Volumenstrom \dot{V} und Widerstand R .

Die variablen Parameter \dot{V} , h und R werden hinsichtlich ihres Einflusses auf die resultierende Partikelgröße miteinander verglichen. Für den Volumenstrom werden Werte gewählt, welche auf Empfehlungen für Volumina bei der Inhalation von Aerosolen basieren:

- 4 l/min (Forsgren et al. 1990)
- 6 l/min (Heyder 2004)
- 12 l/min (Fauroux et al. 2000; Reyhler et al. 2014)
- 15 l/min (Schulz 1998; Scheuch et al. 2006)
- 20 l/min (Darquenne 2012)

Für den Abstand zwischen Prallplatte (oberster Punkt der Kuppel) und Wasseroberfläche in der Verneblerkammer werden drei Höhen gewählt. Die niedrigste Höhe spiegelt den kleinsten konstruktionsbedingten Abstand wider. Die größte Höhe stellt den größtmöglichen Abstand dar, bei dem die Öffnung der Prallplatte gerade noch ein entweichen des Aerosols erlaubt. Der dritte Wert stellt die Mitte dieses Abstandes dar (Abbildung 20). Die drei Abstände messen:

- 16,5 mm
- 23,0 mm
- 29,5 mm

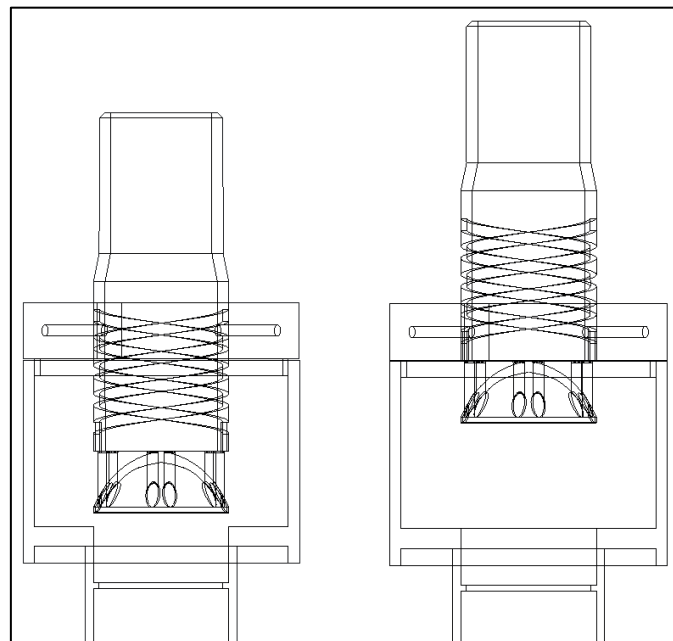


Abbildung 20: Position der Prallplatte mit minimalem Abstand zwischen Wasserstand-Solllinie und oberstem Punkt der Kuppel (16,5 mm, links) und maximalem Abstand (29,5mm, rechts).

Es werden weiterhin drei Widerstandswerte des Drehpotentiometers hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Partikelgröße untersucht:

- 9,5 k Ω (Regler max. rechts)
- 4,8 k Ω (Mittlere Reglerstellung)
- 0,3 Ω (Regler max. links)

Diese decken den gesamten Einstellbereich des Drehpotentiometers ab.

Der Einfluss der verschiedenen Einstellung von Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Widerstand auf die Partikelgröße ist unbekannt. Aus diesem Grund erfolgt die Partikelgrößenanalyse in jeder möglichen Kombination. Für die weiteren Betrachtungen

werden die Parameter wie folgt kodiert, um eine vereinfachte Darstellung zu ermöglichen:

Tabelle 1: Kodierung der Einflussparameter Volumenstrom (\dot{V}), Prallplattenhöhe (h) und Widerstand (R).

\dot{V}	Kodierung	h	Kodierung	R	Kodierung
4 l/min	\dot{V}_0	16,5 mm	h_1	9,5 k Ω	R_1
6 l/min	\dot{V}_1	23 mm	h_2	4,8 k Ω	R_2
12 l/min	\dot{V}_2	29,5 mm	h_3	0,3 Ω	R_3
15 l/min	\dot{V}_3				
20 l/min	\dot{V}_4				

Mit \dot{V}_{0-4} , h_{1-3} und R_{1-3} ergeben sich 36 mögliche Kombinationen, welche zu untersuchen sind. Hierzu wird als primärer Zielparame-ter der Wert der mittleren Partikelgröße x_{50} für alle möglichen Kombinationen ermittelt.

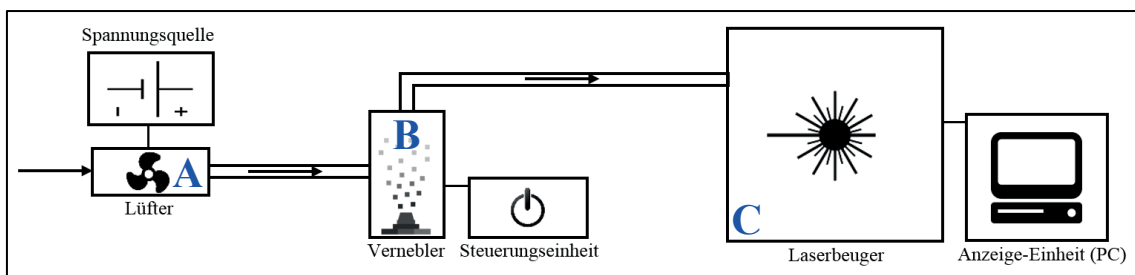


Abbildung 21: Schematischer Versuchsaufbau zur Partikelgrößenmessung. Der Lüfter (A) erzeugt einen Volumenstrom. Das im Verneblermodul (B) erzeugte Aerosol wird durch den Schlauch entlang der Pfeilrichtung zum Laserbeuger (C) transportiert und analysiert. Eigene Darstellung.

Abbildung 21 zeigt schematisch den Versuchsaufbau der Validierungsstudie. Zur Inbetriebnahme des Systems wird die Verneblerkammer bis zur Füllstands-Soll-Markierung mit Leitungswasser gefüllt. Der Deckel wird verschlossen und mit zwei Klemmen befestigt, so dass dieser sich während des Betriebs nicht lösen kann. Der Vernebler wird mit der Steuerungseinheit konnektiert. An den Fluss-Stutzen des Verneblers wird über eine 10 cm lange Adapterverbindung der Axiallüfter angeschlossen. Dieser wiederum ist über seine Anschlussdrähte mit Krokodilklemmen mit der Spannungsquelle verbunden. Das im Vernebler gebildete Aerosol wird durch einen 103 cm langen Schlauch geleitet, welcher an einem Stativ horizontal befestigt ist. Die Länge des Schlauches basiert auf vorbereitenden Messungen, welche im folgenden Kapitel erläutert sind. Die Öffnung des Schlauchs zeigt senkrecht auf den Laserstrahl des

Laserbeugers. Hierbei ist die optimale Position der Austrittsöffnung des Aerosols durch den Hersteller des Laserbeugers vorgegeben und beläuft sich auf einen maximalen Abstand von 63 mm von der Linse in horizontaler Richtung und 2,5 cm in vertikaler Richtung entfernt (Abbildung 22).

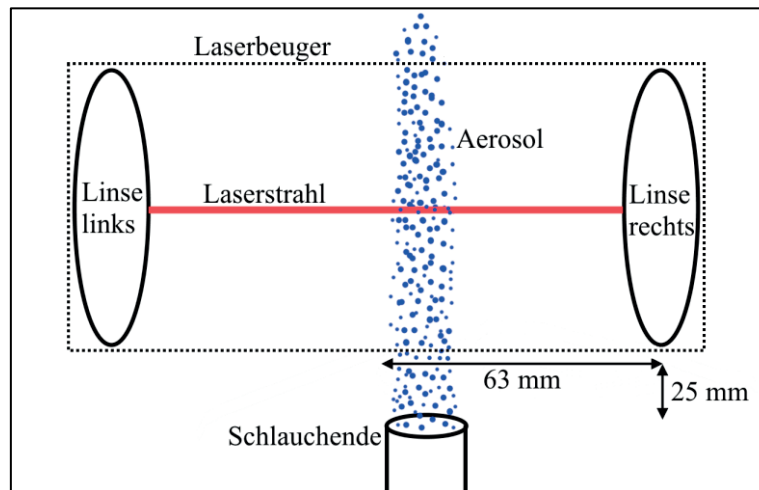


Abbildung 22: Skizze der Anordnung von Schlauchende und Laserbeuger in der Draufsicht. Das gebildete Aerosol (blau) tritt durch den Laserstrahl und erzeugt charakteristische Beugungsmuster. Eigene Darstellung.

Der Laserbeuger ist mit einem PC verbunden, welcher die Software WINDOX 5 (Version 5.9.1.0, Sympatec GmbH, 38678 Clausthal-Zellerfeld) zur Registrierung und Auswertung der Messung beinhaltet. Je nach Einstellung misst der Laserbeuger das durch den Laserstrahl geführte Aerosol unterschiedlich lange. Bei der vorliegenden Studie wurde eine Messdauer von 20 Sekunden gewählt. In der Regel wird für Aerosole eine kleinere Zeit gewählt, da z.B. der Auslösevorgang bei Sprühaerosolen nicht länger als etwa eine Sekunde andauert. Die gewählten 20 Sekunden stellen somit eine ausreichende Messzeit dar, um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Nach einer Messpause von einer Sekunde wird die Messung wiederholt, um eine Reproduzierbarkeit des Ergebnisses bestätigen zu können. Eine mögliche Abweichung der aufeinanderfolgenden Messungen wird berechnet und in der Auswertung entsprechend berücksichtigt. Der Messbereich des Laserbeugers wird auf $0,25 \mu\text{m} - 87,5 \mu\text{m}$ eingestellt, um sowohl eine Aussage über die Verteilung von sehr kleinen, als auch größeren Aerosolpartikeln treffen zu können. Die Leistung des Laserbeugers erlaubt die Erfassung von 2000 Partikelspektren pro Sekunde. Mit dem Einschalten des Verneblers über die Steuerungseinheit sowie des Lüfters über die Spannungsquelle wird Aerosol produziert und tritt durch den erzeugten Luftstrom am Schlauchende aus. Die Messreihe zur Partikelgrößenmessung wird über den PC nach den oben genannten Parametern durchgeführt.

3.5 Vorversuche

3.5.1 Störgrößen mit Einfluss auf die Validierungsstudie

Bei der Untersuchung der drei Einflussparameter \dot{V} , h und R hinsichtlich ihres Einflusses auf die Partikelgröße muss sichergestellt werden, dass keine anderen Effekte die Partikelgröße beeinflussen. Diese könnten zu verfälschten Messergebnissen führen und müssen somit in einer Voruntersuchung evaluiert werden. Hierzu wurde der Einfluss einer Temperaturänderung der zu vernebelnden Flüssigkeit in der Verneblerkammer untersucht, da sich die Verneblermembran mit steigender Betriebsdauer erwärmt. Die produzierte Wärme wird an die Flüssigkeit im Basistank und auch an das zu vernebelnde Medium in der Verneblerkammer abgegeben. Die Auswirkung einer Flüssigkeitstemperaturänderung in der Verneblerkammer wurde bei den konstanten Parametern von Prallplattenhöhe (h_2), Widerstand (R_2), Volumenstrom (9 l/min) und 103 cm Schlauchlänge hinsichtlich ihrer Partikelgrößenänderung gemessen. Als Messmittel dient der digitale Temperatursensor Checktemp 1 (Hanna Instruments, Woonsocket, RI 02895, USA). Folgende Temperaturen wurden untersucht: 21 °C, 25,4 °C, 28,9 °C, 31,9 °C, 34,5 °C.

Ein weiterer Parameter, welcher die Partikelgröße beeinflussen könnte, ist die Schlauchlänge von Aerosol-Austritt am Vernebler-Kopfstück bis zum Schlauchende. Durch die längere Strecke, welche das Aerosol bei zunehmender Schlauchlänge zurücklegen muss, könnte es zu Kollisionen zwischen Aerosolpartikeln mit der Schlauchaußenwand sowie internen Kollisionen der Aerosolpartikel miteinander kommen, welche zu einer Änderung der Verteilung der Partikelgrößen führt. Zu untersuchende Schlauchlängen sind 45cm, 103 cm, 132 cm, 160 cm (Standard-Länge für Anästhesie-Schläuche) bei den konstanten Parametern von Prallplattenhöhe (h_2), Widerstand (R_2) und Volumenstrom (9 l/min).

Der Einfluss des Flüssigkeits-Füllstands in der Verneblerkammer könnte ebenfalls Einfluss auf die Partikelgröße haben. Dieser sinkt stetig mit zunehmender Zeit und steigt durch manuelles Hinzugeben zusätzlicher Flüssigkeit durch die Deckelöffnung. Für das verbaute Verneblermodul werden 40 mm Wassersäule als Sollwert angegeben. Zu untersuchende Füllstände sind 35 mm, 37 mm und 40 mm bei den konstanten Parametern von Prallplattenhöhe (h_2), Widerstand (R_2) und Volumenstrom (9 l/min).

3.5.2 Erweiterte Betrachtung

Vorbereitend auf weitere Studien wurde das entwickelte Verneblersystem hinsichtlich der Möglichkeiten einer Aerosoldeposition in der Lunge untersucht. Um einen Tierversuch in diesem frühen Entwicklungsstadium zu vermeiden und dem 3R-Prinzip gerecht zu werden, wurde die Aerosolapplikation an Schweinelungen untersucht, welche von Schlachthöfen und Metzgern im Großraum Marburg und Gießen bezogen wurden. Das 3R-Prinzip (Replacement (Vermeidung), Reduction (Verringerung), Refinement (Verfeinerung)) bezeichnet Maßnahmen zur Reduzierung der Tierversuchszahlen und zielt auf eine Reduzierung der Belastung für Versuchstiere ab (Russell und Burch 1992). Die Lungen stammten von männlichen und weiblichen Schweinen mit einem Körpergewicht von ca. 90-120 kg. Nach einer Schlachtung entnommene Tierlungen sind in der Regel kollabiert und physiologisch weit entfernt von einem Milieu wie es im Thorax im lebenden Organismus herrscht. Um diesen die Aussagekraft der Vorstudie mindernden Parametern entgegenzuwirken, wurde ein Ex-Vivo-Thoraxmodell konstruiert, welches die Abgrenzung von Thorax zu Umgebung nachahmen soll. Dieses besteht aus einem Quader. Die Wände wurden aus 5 mm starkem Polykarbonat (acrylics Deutschland GmbH, 57572 Niederfischbach) gefertigt. Damit auch große Lungen in dieses Modell passen, wurden die Abmaße auf 36x21x50 cm gewählt. Mit dem gleichen Werkstoff wurden die Ecken des Modells verschweißt und abgedichtet. Über einen Deckel lässt sich das Modell öffnen. An der Unterseite des Deckels befindet sich ein Aufsatz zum Befestigen der Lunge. Dieser Aufsatz in Form eines Rohrs wird außerdem zur künstlichen Inspiration genutzt und stellt eine Verlängerung der Trachea dar. Das Modell ist zu einer Seite hin mit zwei Öffnungen versehen, an welche eine Handpumpe (3 Liter) angeschlossen wurde. Die Pumpe simuliert eine Zwerchfellbewegung. Für eine Inspiration wurde der Kolben der Pumpe herausgezogen. Die Expiration geschieht passiv. Abbildung 23 zeigt die schematische Darstellung des Ex-Vivo-Thoraxmodells.

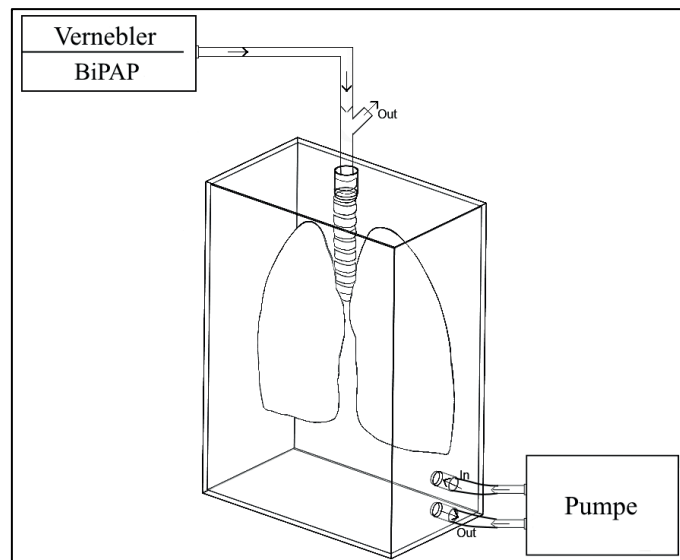


Abbildung 23: Schematische Darstellung des Ex-Vivo-Thoraxmodells mit darin befindlicher Schweinelunge. Über eine Pumpe wird manuell ein Unter- bzw. Überdruck erzeugt, welcher in einer Inspiration bzw. Expiration resultiert. Tracheal wird ein Vernebler mit einem nichtinvasiven Beatmungsgerät (BiPAP) angeschlossen. Eigene Darstellung.

Für eine erfolgreiche Aerosol-Deposition im Bronchialbaum der Lunge bedarf es einer Nachweismethode. Hierfür wurde eine Farbmarkierung gewählt, welche als Aerosol die intrathorakale Deposition histologisch sichtbar machen soll. Die Farbstoffe Natriumfluorescein (gelb) und Carbofuchsin (rot) wurden hinsichtlich der Eignung als Nachweismethode untersucht. Natriumfluorescein findet routinemäßig in der analytischen Chemie Einsatz. Carbofuchsin wird für die Verwendung in histologischen Färbungsprozessen eingesetzt. Natriumfluorescein wusch sich im Zuge der Fixierung der Proben aus dem Gewebe heraus und kam somit nicht für eine weitere Verwendung in Frage. Carbofuchsin wurde aufgrund seiner Ätzwirkung und Toxizität ebenfalls ausgeschlossen. Als dritter Farbstoff wurde die grüne Gewebemarkierungsfarbe TMD-Green (General Data Company Inc., Cincinnati, OH 45245, USA) untersucht und für diesen Vorversuch ausgewählt. Nach Kontakt mit Gewebe ist dieser Farbstoff nur schwer mit Wasser und Seife abwaschbar. Er ist nicht gesundheitsgefährdend und bleibt auch nach einer Formalin-Fixierung von 24 Stunden im Gewebe. Die Farbe bildet eine Lösung mit Wasser und weist eine höhere Viskosität als Wasser auf. Die Viskosität sinkt mit steigender Verdünnung. Bei einer Verdünnung von 25 % entspricht die Viskosität der Lösung näherungsweise der von Wasser. Trotz der ähnlichen Viskosität lässt sich die Verdünnung schlechter vernebeln mit der Folge eines geringeren Outputs. Um diesem Phänomen entgegenzuwirken wurde die Oberflächenspannung mit Hilfe eines Tensides (Marlinat 242/70, SASOL Germany GmbH, 20537 Hamburg) herabgesetzt, welches den optischen Output und somit die Vernebelung begünstigt. Um dem Zusammenfallen der

Lunge weiter entgegenzuwirken, erfolgte parallel zur Inhalation eine nichtinvasive, druckunterstützte Beatmung mit Hilfe eines BiPAP-Gerätes (SleepCube BiLevel S, DeVilbiss Healthcare GmbH, 68309 Mannheim).

Für diese Vorversuchsreihe wurden 17 Schweinelungen von unterschiedlichen Schlachthöfen bezogen. In einer vorbereitenden Präparation werden Ösophagus, Herz und überschüssiges Gewebe entfernt. Die Trachea wird ca. 10 cm oberhalb des Hilus abgetrennt. Ein zylinderförmiges Adapterstück wird mit Kabelbindern an der Trachea befestigt und mit dem Deckel des Thoraxmodells konnektiert, sodass die Lunge frei im Thoraxmodell hängt. Auf die Verwendung eines Tubus zur Beatmung wird verzichtet, da hier genauso wie bei Masken hohe turbulente Flüsse entstehen, welche die Impaktion deutlich erhöhen und somit die absolute Deposition beeinflussen und vermindern (Crogan und Bishop 1989; Dhand 2007). Der grüne Gewebefarbstoff wurde in oben genannter Verdünnung mit dem entwickelten Verneblersystem in ein Aerosol umgewandelt. Über einen Schlauch wurde das Verneblersystem zusammen mit dem BiPAP-Gerät mit dem distalen Ende des Thorax-Modells verbunden. Die präparierten Schweinelungen wurden für 10 Minuten mit Überdruck beatmet. Der Inspirationsdruck wurde auf 12 mbar eingestellt. Expiratorisch wurden 3 mbar appliziert. Diese Druckeinstellungen repräsentieren Standardwerte aus der humanmedizinischen Anwendung sowie Inhalationsstudien bei Schweinen in der Veterinärmedizin (Rathgeber 2010).

Nach der Beatmung wurden die Lungen in das Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen transportiert, um sie histologisch zu untersuchen. Hierfür wurden die beatmeten Schweinelungen per Immersionsfixierung für 12 – 18 Stunden in wässrigem Formalin (10 %, Carl Roth GmbH, 76185 Karlsruhe) fixiert. Nach dem Zuschnitt der Gewebeproben und Verbringen in Einbettkapseln erfolgte die Entwässerung im Einbettautomaten Sakura VIP 5 Junior (Sakura Finetek Germany GmbH, 79219 Staufen im Breisgau) in der aufsteigenden Alkoholreihe und die anschließende Einbettung in Paraffin (Paraplast, Histo-comp®, Vogel med. Technik & Elektronik GmbH & Co. KG, 35463 Fernwald). Von den Paraffinblöckchen mit Gewebe wurden ca. 5 µm dicke Schnitte hergestellt (Rotationsmikrotom Leica RM2255, Leica Biosystems Nussloch GmbH, 69226 Nussloch), auf Eiweiß-Glycerin-beschichtete SuperFrost® Objektträger (Gerhard Menzel B.V. & Co. KG, 38116 Braunschweig) aufgezogen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, um den notwendigen Kontrast für eine mikroskopische Analyse zu erreichen und somit die feinen Strukturen besser sichtbar zu

machen. Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung der Gewebeschnitte erfolgte in dem Färbeautomat HMS740 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA 02451, USA). Es wurden jeweils fünf Schnitte aus Mittel-, Ober- und Unterlappen der Lunge mikroskopisch auf Farbpartikel in den Atemwegen untersucht. Hierbei erfolgt die Auszählung nach zufällig gewählten Gesichtsfeldern, da die Auszählung des gesamten Objektträgers im Rahmen dieses Vorversuches nicht realisierbar ist. In den Gesichtsfeldern wurde der Ort der Deposition (Bronchien, Bronchiolen, Alveolen) sowie die Menge der Farbpartikel quantitativ mit den Werten 0 = keine Partikel, 1 = wenige Partikel, 2 = mittlere Partikelanzahl und 3 = viele Partikel bewertet.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung zur Evaluation des Einflusses der Systemparameter auf die Partikelgröße erfolgt in deskriptiver Form. Die Kombinationsmöglichkeiten aus Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Widerstand werden hinsichtlich ihres resultierenden Partikeldurchmessers untersucht. Aus allen Partikelgrößenberichten wird der zentrale Parameter der mittleren Partikelgröße x_{50} extrahiert und der gemittelte Wert zwei aufeinanderfolgender Messungen in tabellarischer Form in Microsoft Excel (Microsoft Office Professional Plus 2013) überführt. Dies geschieht gleichermaßen mit den Einzelwerten aus Verteilungsdichte und Verteilungssumme. Jeder Einzelparameter wird gegenüber den zwei restlichen Parametern (und ihren Kombinationen) in einem Diagramm aufgetragen, um visuell das Resultat eines sich verändernden Wertes auf die mittlere Partikelgröße x_{50} zu verdeutlichen. Mit der Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 22.0.0.0) wird weiterhin eine univariante dreifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, um eine Aussage über die individuelle Wechselwirkung der Parameter Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Widerstand zu treffen. Im Speziellen werden die Unterschiede der Mittelwerte jedes Parameters zwischen den Parametergruppen untersucht. Hierbei ist die Untersuchung von Interaktionseffekten zwischen den Parametern von besonderem Interesse. Das Signifikanzniveau für die Varianzanalyse wird mit 5 % angenommen. Weitere studienrelevante Parameter sind die Verteilungsbreite der Partikelgröße, dargestellt über die Quantile x_{10} und x_{90} , welche ebenfalls in Excel überführt und im Zusammenhang mit x_{50} ausgewertet werden.

4 Ergebnisse

4.1 Validierungsstudie

Die Partikelgrößenanalyse des Aerosols wurde für alle möglichen Kombinationen der Parameter Volumenstrom \dot{V} , Prallplattenhöhe h und Widerstand R durchgeführt. Der Wert der mittleren Partikelgröße x_{50} wird über die Messreihe in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Ergebnis der Validierungsstudie; Parameterkombination mit ihren resultierenden Partikelgrößen. Die Parameter sind sowohl mit ihren Kodierungen, als auch ihren „echten“ Einheiten angegeben. Die Abweichung (letzte Spalte) beschreibt die prozentuale Abweichung der ersten und zweiten Messung.

Parameterkombination						x_{50} in μm			
\dot{V}	\dot{V}_{echt} in l/min	h	h_{echt} in mm	R	R_{echt} in kOhm	1. Messung	2. Messung	Mittel	Abw. in %
0	4	1	16,5	1	0,3	4,04	4,01	4,03	0,74
0	4	1	16,5	2	4,8	3,99	4,01	4,00	-0,50
0	4	1	16,5	3	9,5	4,43	4,41	4,42	0,45
0	4	2	23,0	1	0,3	3,88	3,86	3,87	0,52
0	4	2	23,0	2	4,8	3,92	3,91	3,92	0,26
0	4	2	23,0	3	9,5	4,07	4,12	4,10	-1,23
0	4	3	29,5	1	0,3	4,11	4,05	4,08	1,46
0	4	3	29,5	2	4,8	3,97	3,99	3,98	-0,50
0	4	3	29,5	3	9,5	4,13	4,14	4,14	-0,24
1	6	1	16,5	1	0,3	3,71	3,69	3,70	0,54
1	6	1	16,5	2	4,8	3,82	3,82	3,82	0,00
1	6	1	16,5	3	9,5	4,33	4,35	4,34	-0,46
1	6	2	23,0	1	0,3	3,62	3,62	3,62	0,00
1	6	2	23,0	2	4,8	3,71	3,71	3,71	0,00
1	6	2	23,0	3	9,5	4,13	4,18	4,16	-1,21
1	6	3	29,5	1	0,3	3,65	3,68	3,67	-0,82
1	6	3	29,5	2	4,8	3,82	3,81	3,82	0,26
1	6	3	29,5	3	9,5	4,26	4,34	4,30	-1,88
2	10	1	16,5	1	0,3	2,96	2,96	2,96	0,00
2	10	1	16,5	2	4,8	2,96	2,98	2,97	-0,68
2	10	2	23,0	1	0,3	2,94	2,93	2,94	0,34
2	10	2	23,0	2	4,8	2,95	2,96	2,96	-0,34
2	10	3	29,5	1	0,3	2,96	2,95	2,96	0,34
2	10	3	29,5	2	4,8	2,92	2,92	2,92	0,00
3	15	1	16,5	1	0,3	2,77	2,77	2,77	0,00
3	15	1	16,5	2	4,8	2,76	2,74	2,75	0,72
3	15	2	23,0	1	0,3	2,67	2,67	2,67	0,00
3	15	2	23,0	2	4,8	2,59	2,59	2,59	0,00
3	15	3	29,5	1	0,3	2,84	2,83	2,84	0,35
3	15	3	29,5	2	4,8	2,86	2,86	2,86	0,00
4	20	1	16,5	1	0,3	2,45	2,47	2,46	-0,82
4	20	2	23,0	1	0,3	2,39	2,38	2,39	0,42
4	20	3	29,5	1	0,3	2,37	2,38	2,38	-0,42

Bei Betrachtung der mittleren Partikelgröße x_{50} in Tabelle 2 finden sich Ergebnisse im einstelligen Mikrometerbereich. Die Abweichung zwischen erster und zweiter Messung liegt bei durchschnittlich 0,47 %. Es wird deutlich, dass die Partikelgröße mit zunehmendem Volumenstrom \dot{V} (erste Spalte) abnimmt. Gleichzeitig resultiert ein höherer Wert des Widerstands in einer steigenden Partikelgröße. Die Parameterkombination $\dot{V}_0 h_1 R_3$ liefert die größte Partikelgröße mit $4,42 \mu\text{m}$ bei einem Volumenstrom von $\dot{V}_0 = 4 \text{ l/min}$, der Prallplattenhöhe $h_1 = 16,5 \text{ mm}$ und des Widerstands $R_3 = 9,5 \text{ k}\Omega$. Die kleinste Partikelgröße beläuft sich auf $2,38 \mu\text{m}$ bei der Parameterkombination $\dot{V}_4 h_3 R_1$ mit $\dot{V}_4 = 20 \text{ l/min}$, $h_3 = 29,5 \text{ mm}$ und $R_1 = 0,3 \Omega$. Die Änderung des Widerstands (R) veränderte den Output (visuell erkennbar) und somit auch die optische Konzentration des Aerosols. Ein geringer Widerstand (R_1) erzeugte einen dichten Nebel, während ein hoher Widerstand (R_3) zu einem geringeren Output führte. In Kombination mit hohen Volumenströmen ($>\dot{V}_1$) wurde bei höheren Widerstandswerten keine ausreichende optische Konzentration erzielt, um vom Detektor des Laserbeugers adäquat gemessen werden zu können. Somit konnte bei Volumenstromwerten größer als \dot{V}_1 kein R_3 -Wert eingestellt werden und ab einem Volumenstrom von \dot{V}_4 zusätzlich auch kein R_2 -Wert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht der Parameterkombinationen (Volumenstrom \dot{V} , Prallplattenhöhe h und Widerstand R) mit messbarem Ergebnis (grün) sowie nicht durchführbare Parameterkombinationen (rot).

\dot{V}	$h_1 R_1$	$h_1 R_2$	$h_1 R_3$	$h_2 R_1$	$h_2 R_2$	$h_2 R_3$	$h_3 R_1$	$h_3 R_2$	$h_3 R_3$
0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗
3	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗
4	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✗

Über die Verteilungsbreite des Aerosols geben die Analysewerte x_{10} und x_{90} Auskunft, welche in Tabelle 4 über die gesamte Messreihe und in Bezug zu x_{50} dargestellt sind.

Tabelle 4: Verteilungsbreite des Aerosols, dargestellt über die Analysewerte x_{10} und x_{90} (in Mikrometer) und in Bezug zu den Parameterkombinationen \dot{V} (Volumenstrom), h (Prallplattenhöhe) und R (Widerstand).

Parameterkombination			Analysewert		
\dot{V}	h	R	x_{50}	x_{10}	x_{90}
0	1	1	4,03	1,70	8,17
0	1	2	4,00	1,82	7,88
0	1	3	4,42	1,91	8,30
0	2	1	3,87	1,55	7,86
0	2	2	3,92	1,71	7,78
0	2	3	4,10	1,83	8,12
0	3	1	4,08	1,86	8,09
0	3	2	3,98	1,75	7,92
0	3	3	4,14	1,87	8,12
1	1	1	3,70	1,63	7,10
1	1	2	3,82	1,76	7,20
1	1	3	4,34	1,99	7,58
1	2	1	3,62	1,60	6,84
1	2	2	3,71	1,72	6,93
1	2	3	4,16	1,91	7,43
1	3	1	3,67	1,67	6,90
1	3	2	3,82	1,77	7,04
1	3	3	4,30	2,05	7,43
2	1	1	2,96	1,32	5,10
2	1	2	2,97	1,38	5,12
2	2	1	2,94	1,22	5,01
2	2	2	2,96	1,33	5,10
2	3	1	2,96	1,31	5,02
2	3	2	2,92	1,33	4,98
3	1	1	2,77	1,11	4,64
3	1	2	2,75	1,27	4,60
3	2	1	2,67	0,71	4,43
3	2	2	2,59	1,10	4,39
3	3	1	2,84	1,19	4,87
3	3	2	2,86	1,34	4,95
4	1	1	2,46	1,38	4,07
4	2	1	2,39	1,40	3,59
4	3	1	2,38	1,36	3,77

In der Messreihe wurde die kleinste Partikelgröße des x_{10} -Wertes mit der Parameterkombination $\dot{V}_3h_2R_1$ erzielt und lieferte einen Wert von $x_{10} = 0,71 \mu\text{m}$. Der größte x_{10} -Wert belief sich auf $2,05 \mu\text{m}$ bei der Parameterkombination $\dot{V}_1h_3R_3$. Der

kleinste x_{90} -Wert von $3,59 \mu\text{m}$ konnte mit $\dot{V}_4 h_2 R_1$ erzielt werden, der größte Wert von $8,30 \mu\text{m}$ mit der Kombination $\dot{V}_0 h_1 R_3$. Die Differenz des größten und kleinsten x_{10} -Wertes liegt bei $1,34 \mu\text{m}$. Für x_{90} liegt die Differenz bei $4,71 \mu\text{m}$. Die Differenz zwischen den x_{10} -Werten und x_{90} -Werten ist bei kleinen Volumenströmen groß und sinkt mit steigendem Volumenstrom deutlich. Über die Messreihe verhalten sich sowohl die x_{10} -Werte als auch die x_{90} -Werte analog zu x_{50} und fallen bei zunehmendem Volumenstrom. Gleichzeitig wird deutlich, dass ein steigender Widerstand in einer Zunahme der Partikelgröße resultiert.

Zur weiteren Untersuchung und differenzierten Betrachtung der Parameter Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Drehpotentiometerwiderstand mit Ihrem Einfluss auf die mittlere Partikelgröße x_{50} erfolgt die grafische Auftragung in den Abbildung 24, Abbildung 25 und Abbildung 26.

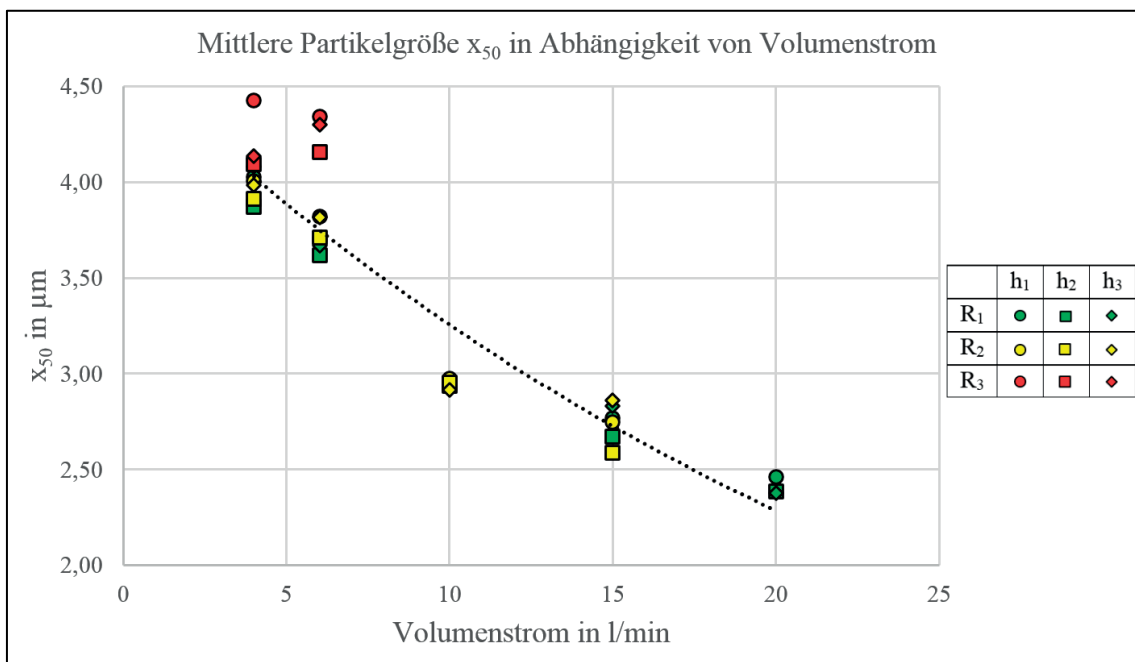


Abbildung 24: Mittlere Partikelgröße in Abhängigkeit des Volumenstroms. Die Legende verdeutlicht parallel den Einfluss von Widerstand (R) und Prallplattenhöhe (h). Der Verlauf zeigt eine abnehmende Partikelgröße bei steigendem Volumenstrom.

Die eingefügte Trendlinie zeigt eine exponentielle Abnahme der Partikelgröße bei steigendem Volumenstrom. Anhand der farblichen Kodierung wird deutlich, dass ein hoher Widerstandswert (R_3 , rot) ausschließlich größere Partikel produziert. Der geringste Widerstandswert (R_1 , grün) führt zu Partikelgrößen, welche über das gesamte Spektrum – aber überwiegend im kleinsten Partikelgrößenbereich – verteilt sind. Die Änderung der Prallplattenhöhe zeigt anhand des Diagramms keinen erkennbaren Einfluss auf die

Partikelgröße, da alle geometrischen Formen zur Unterscheidung der Prallplattenhöhen über den gesamten Messbereich verteilt sind.

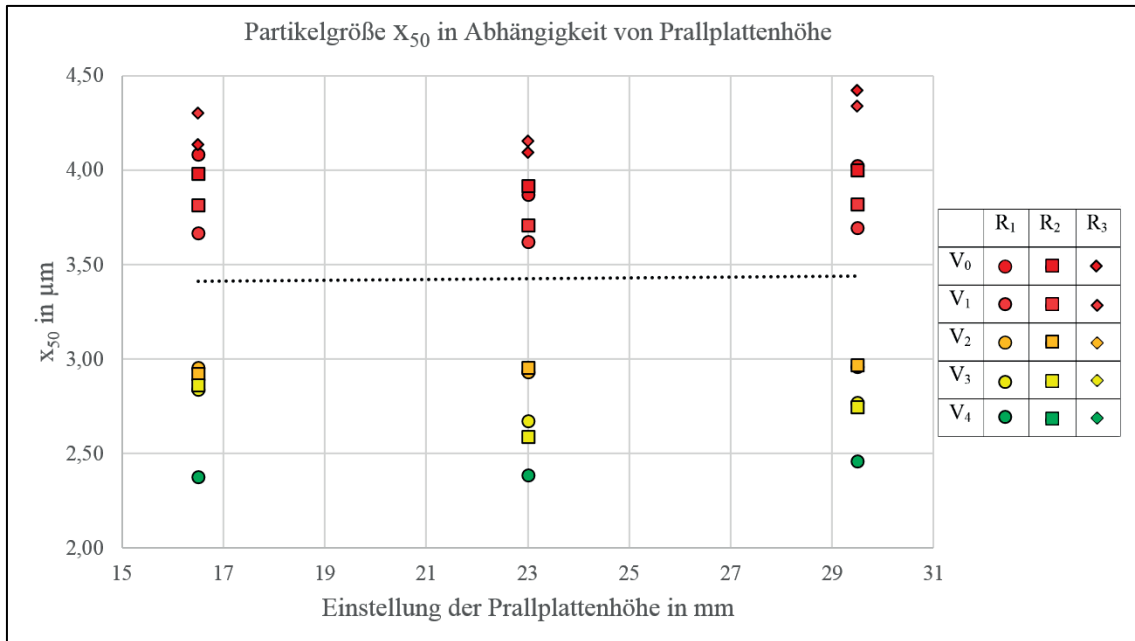


Abbildung 25: Mittlere Partikelgröße in Abhängigkeit der Prallplattenhöhe. Die Kodierung verdeutlicht parallel den Einfluss von Volumenstrom (V) und Widerstand (R). Der Verlauf zeigt eine gleichbleibende Partikelgröße bei einer Veränderung der Prallplattenhöhe.

Die lineare Trendlinie in Abbildung 25 zeigt keine signifikante Änderung der Partikelgröße bei verschiedenen Prallplattenhöhen. Erkennbar ist lediglich die vorab gewonnene Erkenntnis, dass höhere Volumenströme kleinere Partikelgrößen erzeugen im Vergleich zu geringen Volumenströmen. Dies lässt sich durch den Farbverlauf von dunkelrot zu grün entlang der vertikalen Achse belegen. Weiterhin führt der höchste Widerstand (Raute) zu größeren Partikeln im Vergleich zum kleinsten Widerstand (Kreis).

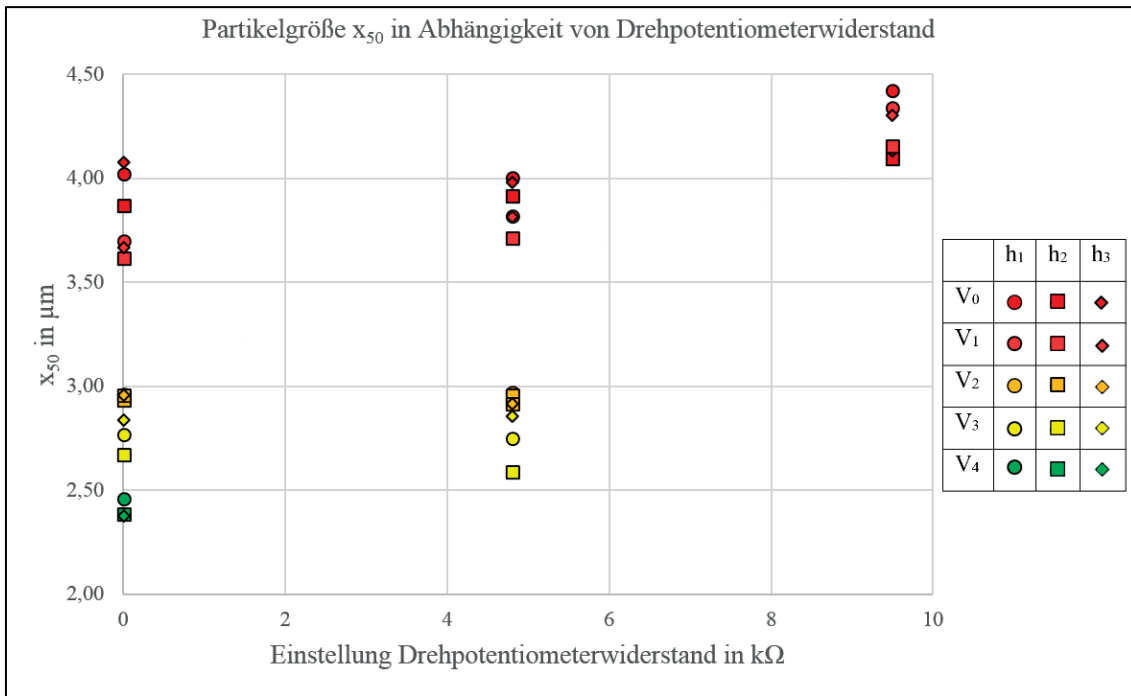


Abbildung 26: Mittlere Partikelgröße in Abhängigkeit des Drehpotentiometerwiderstands. Die Kodierung verdeutlicht parallel den Einfluss von Volumenstrom (V) und Prallplattenhöhe (h). Der Verlauf zeigt eine steigende Partikelgröße bei einer Erhöhung des Drehpotentiometerwiderstands.

Die Verteilung der Messpunkte in Abbildung 26 verdeutlicht die Erhöhung der Partikelgröße bei zunehmendem Widerstand. Weiterhin sind die Prallplattenhöhen h_1 , h_2 und h_3 gleichmäßig über den Messbereich verteilt. Auch in dieser Abbildung wird deutlich, dass der höchste Volumenstrom (\dot{V}_4) in der kleinsten Partikelgröße resultiert.

Die Ergebnisse der dreifaktorielle Varianzanalyse ermöglichen eine genauere Aussage über die individuelle Wechselwirkung der Parameter Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Widerstand und werden in Abbildung 27 dargestellt.

Quelle	Sig.
Konstanter Term	,000
Höhe	,059
Volumenstrom	,000
Widerstand	,022
Höhe * Volumenstrom	,223
Höhe * Widerstand	,208
Volumenstrom * Widerstand	,003
Höhe * Volumenstrom * Widerstand	

Abbildung 27: Ergebnis der Varianzanalyse mit Signifikanzen (Sig.) der Einflussparameter Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Widerstand. Anhand der Signifikanzwerte lässt sich der Volumenstrom als größter Einfluss mit $p < 0,0001$ % identifizieren.

Der Signifikanzwert (p-Wert) des Einflusses der Prallplattenhöhe auf die Partikelgröße beträgt 5,9 % und weist somit auf einen nicht signifikanten Einfluss auf, da das Signifikanzniveau bei 5,0 % liegt. Der Signifikanzwert für den Volumenstrom beläuft sich auf $p < 0,0001$ % und ist somit höchst signifikant. Der Widerstand liegt mit einem Wert von $p = 2,2$ % ebenfalls im signifikanten Bereich. Das Produkt aus Prallplattenhöhe und Volumenstrom ist mit $p = 22,3$ % nicht signifikant. Ebenso gilt dies für das Produkt aus Prallplattenhöhe und Widerstand mit einem Signifikanzwert von $p = 20,8$ %. Lediglich das Produkt aus Volumenstrom und Widerstand ist mit $p = 0,3$ % hoch signifikant.

4.2 Vorversuche

4.2.1 Störgrößeneinfluss

Die Messung des Anstiegs der Wassertemperatur im Verneblertank wurde nach Einschalten des Verneblers konstant alle 2,5 min gemessen und protokolliert. Die initial gemessene Wassertemperatur lag bei 25,5 °C. Zu Beginn zeigt sich ein annähernd konstanter Anstieg der Temperatur im Zeitverlauf (Abbildung 28). Nach ca. 9 min flacht die Temperaturkurve ab und nähert sich einem Wert von etwa 43 °C an, welches als Endpunkt für den Temperaturverlauf in diesem System angesehen wird.

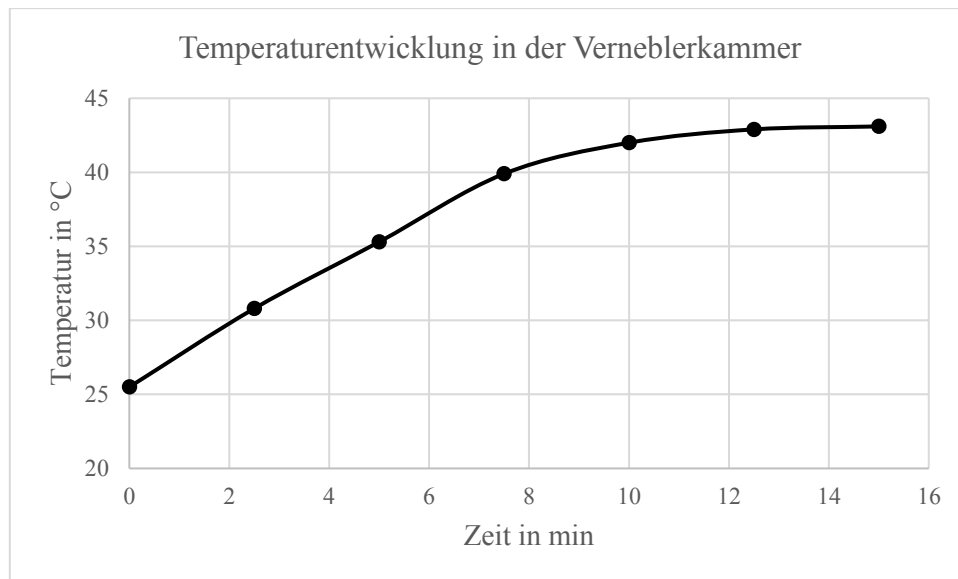


Abbildung 28: Temperaturverlauf der Flüssigkeit in der Verneblerkammer über die Zeit. Nach achtminütiger Temperaturzunahme nähert sich die Kurve ca. 43 °C an.

Die Auswirkungen dieses Temperaturanstiegs auf die Partikelgröße wurden ermittelt und sind in Tabelle 5 dargestellt. Der Temperaturanstieg von 21,0 °C auf 34,5 °C ergibt keine starke Änderung der Partikelgröße und lässt keinen strikt linearen Verlauf erkennen. Als Resultat wird die Wassertemperatur in der Verneblerkammer nicht als Störeinfluss angesehen. In der Validierungsstudie muss die Wassertemperatur daher nicht beobachtet und konstant gehalten werden.

Tabelle 5: Partikelgrößenänderung (Mittelwert in Mikrometer) mit steigender Wassertemperatur in der Verneblerkammer. Eine steigende Temperatur bewirkt eine sehr geringe Abnahme der Partikelgröße.

Temperatur in °C	x ₅₀ in µm Messung 1	x ₅₀ in µm Messung 2	Mittelwert in µm
21,0	4,07	4,00	4,04
25,4	3,84	3,81	3,83
28,9	3,84	3,84	3,84
31,9	3,88	3,85	3,87
34,5	3,82	3,79	3,81

Des Weiteren wird der Einfluss der Schlauchlänge des Verneblers bis zur Austrittsöffnung des Schlauches evaluiert. Tabelle 6 zeigt den Einfluss von unterschiedlichen Schlauchlängen auf die Partikelgröße. Der Einsatz des kürzesten Schlauches von 45 cm resultiert in einer mittleren Partikelgröße von 3,63 µm. Die ungefähre Verdopplung der Länge des Schlauches auf 103 cm führt zu keiner Änderung der Partikelgröße. Die Verwendung von längeren Schläuchen bis zu 160 cm stellt keine starke Änderung der Partikelgröße dar. Aus praktikablen Gründen wird ein langer

Schlauch im Versuchsaufbau vermieden und für die Validierungsstudie eine Schlauchlänge von 103 cm gewählt.

Tabelle 6: Partikelgrößenänderung mit steigender Schlauchlänge. Eine Verdreifachung der Schlauchlänge führt zu keiner signifikanten Änderung der Partikelgröße im Mittel.

Länge in cm	x ₅₀ in µm Messung 1	x ₅₀ in µm Messung 2	Mittelwert in µm
45	3,64	3,62	3,63
103	3,67	3,63	3,65
132	3,78	3,75	3,77
160	3,73	3,70	3,72

Zur Bestimmung des Füllstandeinflusses in der Verneblerkammer wurden drei Füllstände hinsichtlich ihrer Partikelgröße untersucht (Tabelle 7). Ein Füllstand von 35 mm führt zu einer Partikelgröße von 3,73 µm. Das Hinzufügen von 2 mm Füllstand liefert 3,71 µm. Der Soll-Füllstand von 40 mm resultiert in einer Partikelgröße von 3,64 µm. Die Partikelgrößenänderung unterscheidet sich nicht signifikant. Weiterhin ändert sich der Füllstand durch die Vernebelung konstant im Millimeterbereich, wodurch ein exakt gleichbleibender Füllstand schwer zu realisieren ist. Schlussendlich wird für die Validierungsstudie eine Soll-Füllhöhe von 40 mm gewählt, welche dem Datenblatt der Verneblerplatte entnommen werden kann.

Tabelle 7: Partikelgrößenänderung bei steigendem Füllstand in der Verneblerkammer. Eine steigende Füllhöhe bewirkt eine sehr geringe Abnahme der Partikelgröße.

Höhe in mm	x ₅₀ in µm Messung 1	x ₅₀ in µm Messung 2	Mittelwert in µm
35	3,74	3,72	3,73
37	3,71	3,70	3,71
40	3,65	3,63	3,64

4.2.2 Erweiterte Betrachtung

In dieser Vorversuchsreihe war der Nachweis einer Deposition von farbmarkiertem Aerosol in 17 Schweinelungen auf diese Weise nur bedingt möglich. Trotz der kurzen Zeitspanne (ca. 60 Minuten) zwischen Schlachtung, Abholung, Transport und Inhalationsversuch konnte bei 15 der 17 Lungen eine Ödematisierung festgestellt werden. Als Konsequenz waren die Lungenflügel sowie die Trachea mit schäumender Ödemflüssigkeit gefüllt (Abbildung 29).



Abbildung 29: Schweinelunge mit tracheal austretender Ödemflüssigkeit (blauer Pfeil)

Das Eindringen von farbmarkierten Aerosolpartikeln wurde durch die Ödemflüssigkeit erschwert. Der Fortschritt und Grad der Ödematisierung variierte von Lunge zu Lunge, ließ sich aber optisch in allen Proben bereits in der Trachea erkennen. Das Ausweichen auf einen anderen Schlachtbetrieb und somit auch die Herkunft der Lungen änderte nichts am grundsätzlichen Phänomen der Ödematisierung der Lungen. Weiterhin waren in acht Lungen kleine Schnitte in den Lungenflügeln zu erkennen, welche auf den groben Schlachtvorgang zurückzuführen waren. Dies erschwerte die adäquate Beatmung mit einem konstanten Inspirationsdruck, da ein kleiner Anteil der inspiratorischen Luft durch diese Schnitte entwich. Ein Schnitt in den Lungenflügel nach dem Inhalationsversuch zeigt die Deposition von grünen Farbpartikeln in den Bronchien, welche optisch erkennbar waren (Abbildung 30).

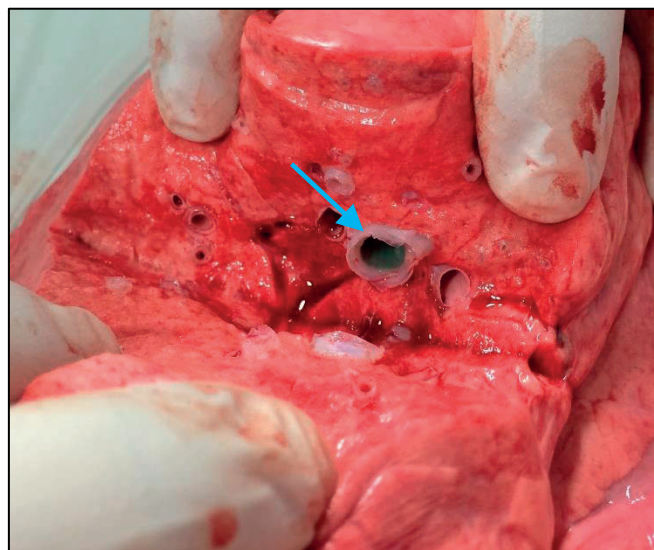


Abbildung 30: Transversaler Schnitt in einen Lungenlappen. Grüner Gewebefarbstoff im Bronchialast optisch erkennbar (blauer Pfeil).

Histologisch ließ sich diese vereinzelte Deposition weiter differenzieren. In einer histologischen Übersichtsaufnahme lassen sich zunächst die Strukturen identifizieren, in denen es eine Deposition nachzuweisen galt (Abbildung 31).

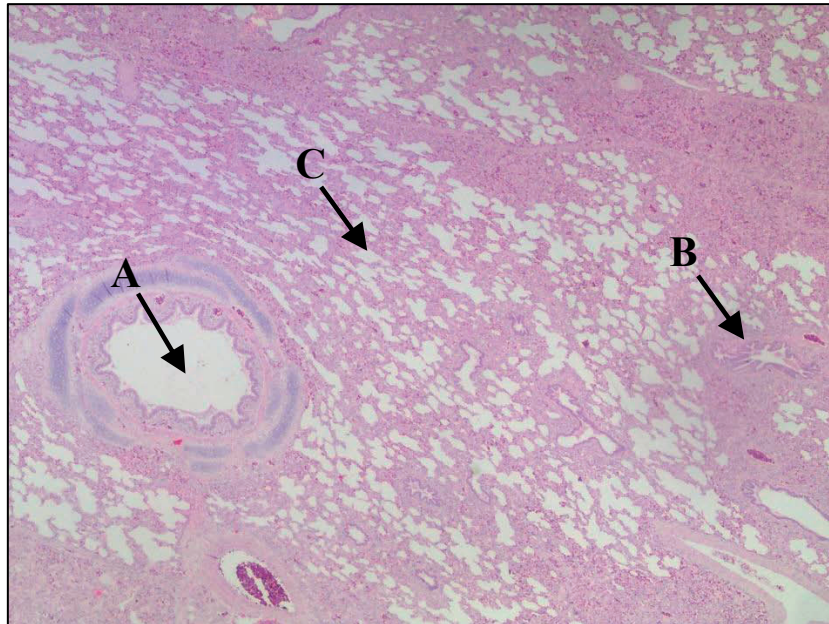


Abbildung 31: Histologische Übersichtsaufnahme des gefärbten Lungengewebes (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) zur Identifizierung von Bronchien (A), Bronchiolen (B) und Alveolen (C). Zwanzigfache Vergrößerung.

Die Ödemflüssigkeit ließ sich auch histologisch in diesen Strukturen nachweisen (Abbildung 32).

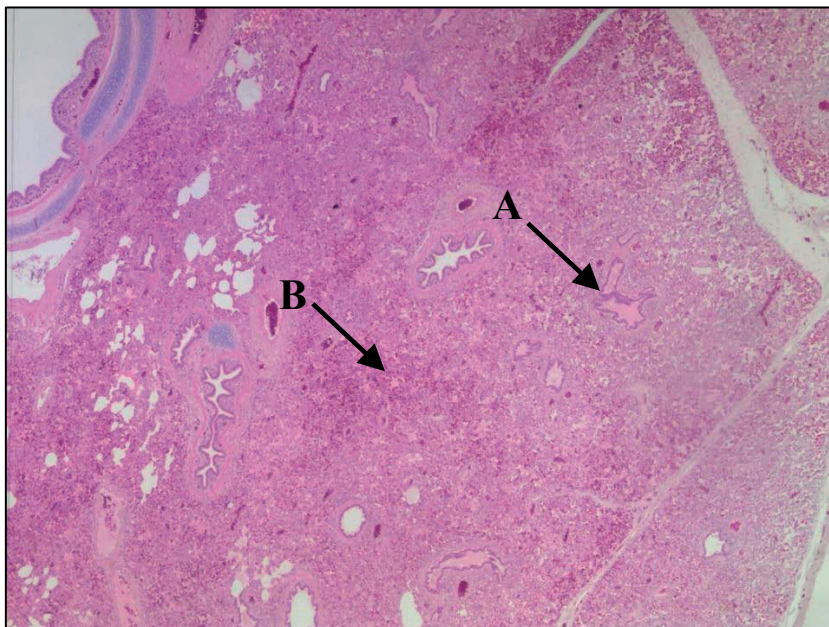


Abbildung 32: Histologischer Schnitt durch das Lungengewebe. Nachweis von Ödemflüssigkeit in Bronchiolen (A) und Alveolen (B). Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Gewebes mit zwanzigfacher Vergrößerung.

Neben Ödemflüssigkeit ließen sich in histologischen Proben von einer weiteren Schweinelunge auch zerstörte Zellstrukturen erkennen. Abbildung 33 zeigt ein alveoläres Emphysem und Ödem.

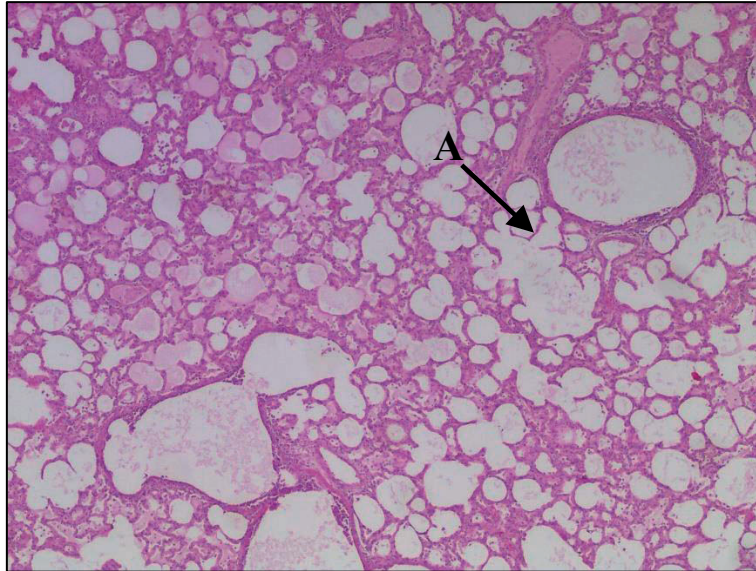


Abbildung 33: Histologischer Schnitt durch das Lungengewebe. Nachweis eines alveolären Emphysems und Ödems mit zerstörten Zellstrukturen (A). Kein Farbstoff nachweisbar. Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Gewebes mit vierhundertfacher Vergrößerung.

Bei intakteren Lungen konnten in zwei Fällen trotz Ödematisierung vereinzelte Farbpartikel bis in die Bronchien nachgewiesen werden (Abbildung 34).

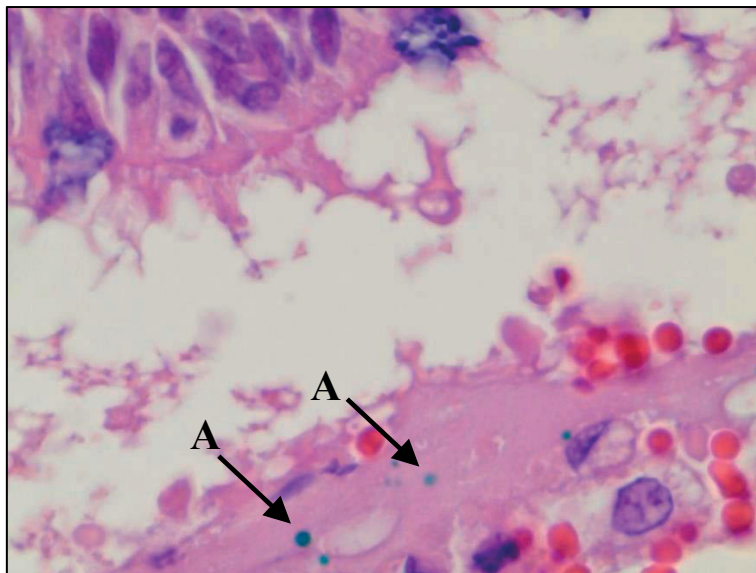


Abbildung 34: Histologischer Schnitt des Lobus cranialis sinister, größere Bronchie. Gewebefarbstoff kann als grüne Punkte (A) vereinzelt erkannt werden. Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Gewebes mit tausendfacher Vergrößerung.

Eine Auszählung der Partikel nach Gesichtsfeldern war jedoch aufgrund der niedrigen Deposition nicht möglich. Somit konnte in dieser Vorstudie keine Aussage über die Verteilung innerhalb der Lungenflügel getroffen werden.

5 Diskussion

5.1 Validierungsstudie

Die Inhalationstherapie wird als primärer Behandlungsweg bei respiratorischen Erkrankungen angesehen (Molimard et al. 2003). Grundlage hierfür bildet eine gezielte Deposition von Wirkstoffen in definierte Bereiche der Lunge (Labiris und Dolovich 2003). Dies wiederum hängt maßgeblich von einer geeigneten Partikelgröße der gebildeten Aerosole ab. Darquenne (2012) empfiehlt eine Größe von 2 - 5 μm um in periphere Bereiche zu gelangen. Labiris und Dolovich (2003) nennen ebenso einen Bereich zwischen 1 - 5 μm für eine alveoläre Deposition. Für Erkrankungen wie z.B. Asthma ist hingegen eine gleichmäßig über die Lunge verteilte Deposition wirksamer (Kraft et al. 1996; Carroll et al. 1997). Das in der vorliegenden Studie entwickelte Verneblersystems zielt auf eine individuelle Deposition von Aerosolpartikeln in der Lunge ab. Die Validierung des Systems beinhaltet die Partikelgrößenanalyse des Aerosols mit Hilfe eines Laserbeugers. Die gerätebezogenen Einflussfaktoren Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Widerstand werden hierbei in allen möglichen Kombinationen untersucht, um sowohl den Partikelgrößenbereich des Verneblersystems zu ermitteln als auch eine Aussage über den individuellen Einfluss der Parameter auf die Partikelgröße treffen zu können. In der hier vorgelegten Studie soll gezeigt werden, dass mit Hilfe des entwickelten Verneblersystems Partikelgrößen im Bereich von 1 - 5 μm (Labiris und Dolovich 2003; Darquenne 2012) erzeugt werden können. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass dies möglich ist. Je nach Einstellung werden Partikelgrößen zwischen 2,38 μm und 4,42 μm produziert, welche innerhalb der oben genannten Empfehlungen für eine inhalative Therapie mit dem Ziel der peripheren Deposition liegen. Weiterhin soll gezeigt werden, dass eine individuelle Deposition durch eine Anpassung der Partikelgröße ermöglicht werden kann. Eine Erhöhung des Volumenstroms führt in der hier vorgelegten Studie zu einer Abnahme der Partikelgröße. Es kann somit erstmals aktiv und kontrolliert auf die Anpassung der Partikelgröße Einfluss genommen werden. Folglich kann die Änderung des Depositionsortes indirekt beeinflusst werden, indem Depositionsdiagrammen und Empfehlungen, welche den derzeitigen Stand der Technik bezüglich der intrathorakalen Aerosoldeposition repräsentieren, gefolgt wird. Abbildung 35 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Partikelgröße und Depositionsort. Eine alveoläre Deposition kann mit Aerosolpartikeln im niedrigen einstelligen Mikrometerbereich am effektivsten erreicht werden. Eine

Erhöhung der Partikelgröße in einen hohen einstelligen Mikrometerbereich begünstigt die überwiegende Deposition im Bronchialraum.

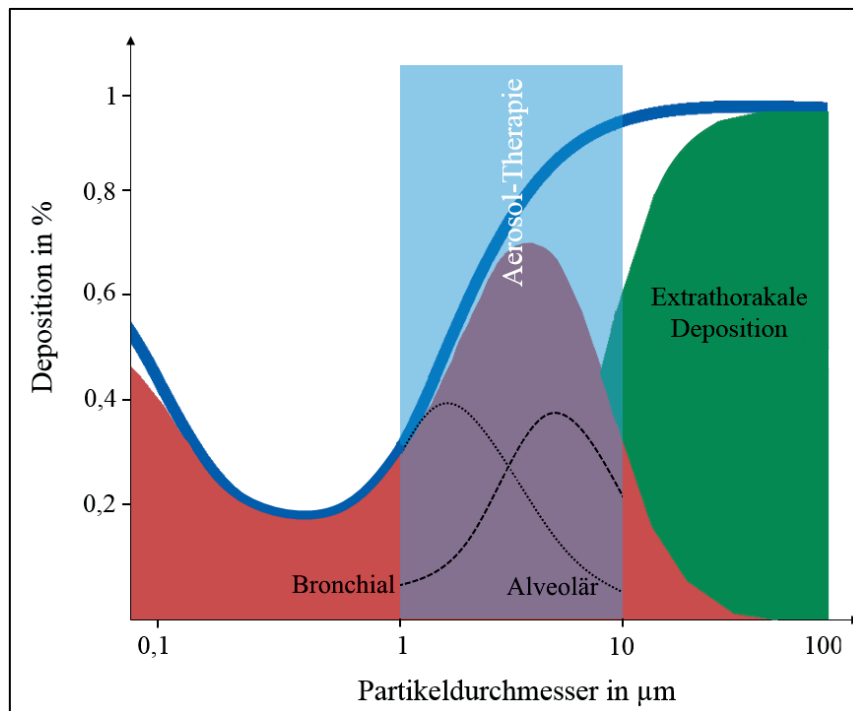


Abbildung 35: Einfluss der Partikelgröße auf den Depositionsort. Eigene Darstellung; angelehnt an (Laube et al. 2011).

Anders als bei bisherigen Verneblern kann somit durch den Volumenstrom (stärkster Einfluss) sowie einer Widerstandsänderung am eingebauten Drehpotentiometer (mittelstarker Einfluss) der Depositionsort angepasst werden. Dies ist essentiell, um die Deposition in einer suboptimalen Region zu vermeiden, da hier entweder eine Wirkung ausbleibt oder sogar Schäden durch eine falsche Behandlung entstehen können (Kumar 1991). Das entwickelte System eignet sich somit nicht nur für die inhalations-therapeutische Anwendung, sondern lässt darüber hinaus die Einstellung der Partikelgröße zu, welches als Alleinstellungsmerkmal gilt und bisher durch kein anderes Verneblersystem realisiert werden kann.

Die Einstellungen des Volumenstroms in dieser Studie werden mit 4 l/min (Forsgren et al. 1990), 6 l/min (Heyder 2004), 12 l/min (Fauroux et al. 2000; Reyhler et al. 2014), 15 l/min (Schulz 1998; Scheuch et al. 2006) und 20 l/min (Darquenne 2012) gewählt. Hervorzuheben ist, dass diese Empfehlungen ausschließlich für Volumina bei der Inhalation von Aerosolen gelten, jedoch nicht für den Volumenstrom im Vernebler. Obige Flusswerte werden dennoch gewählt, da keine allgemeingültigen Empfehlungen für den Fluss innerhalb eines Verneblers aufgrund der

Konstruktionsunterschiede verschiedener Systeme existieren. In der vorliegenden Arbeit führt ein Fluss von 4 l/min (Forsgren et al. 1990) zu den größten Partikelgrößen im Bereich von 3,87 μm bis 4,42 μm . Ein hoher Fluss von 20 l/min (Darquenne 2012) führt dagegen zu den kleinsten Partikelgrößen im Bereich von 2,38 μm bis 2,46 μm .

Die Ergebnisse der Varianzanalyse untermauern die Bedeutung des Volumenstroms für die Erzeugung von Aerosolpartikeln, aber auch den Weg der Partikel zum Applikationsort. Als unerwartetes Ergebnis hingegen ist zu werten, dass der Einfluss der Prallplattenhöhe auf die Partikelgröße mit $p = 5,9 \%$ nicht signifikant ist. Viele Vernebler verfügen über solch eine Prallplatte. Anhand dieser Ergebnisse scheint sich deren Funktion jedoch lediglich auf die Abbremsung des erzeugten Strahls zu konzentrieren und stellt somit eher einen „Spritz-Schutz“ dar.

Neben dem Ergebnis der mittleren Partikelgröße x_{50} wird ebenso die Verteilungsbreite über die Quantile x_{10} und x_{90} erfasst. Hier fällt auf, dass Parameterkombinationen mit geringen Flüssen über eine wesentlich größere Verteilungsbreite als Parameterkombinationen mit hohen Flüssen verfügen. Tabelle 8 stellt ausschnittsweise dieses Phänomen dar.

Tabelle 8: Ausschnitt der Verteilungsbreite des Aerosols, dargestellt über die Analysewerte x_{10} und x_{90} (in Mikrometern) mit den Parameterkombinationen \dot{V} (Volumenstrom), h (Prallplattenhöhe) und R (Widerstand). Mit steigendem Volumenstrom sinkt die Verteilungsbreite und somit die Differenz der x_{10} -Werte und x_{90} -Werte.

Parameterkombination			Analysewert		
\dot{V}	h	R	x_{50}	x_{10}	x_{90}
0	1	1	4,03	1,70	8,17
0	1	2	4,00	1,82	7,88
...
4	2	1	2,39	1,40	3,59
4	3	1	2,38	1,36	3,77

Noch deutlicher wird dieser Unterschied bei Betrachtung der Analysekurven. Eine Gegenüberstellung der Parameterkombinationen $\dot{V}_1 h_1 R_1$ und $\dot{V}_4 h_3 R_1$ (mit \dot{V} = Volumenstrom, h = Prallplattenhöhe, R = Drehpotentiometerwiderstand) wird exemplarisch in Abbildung 36 dargestellt.

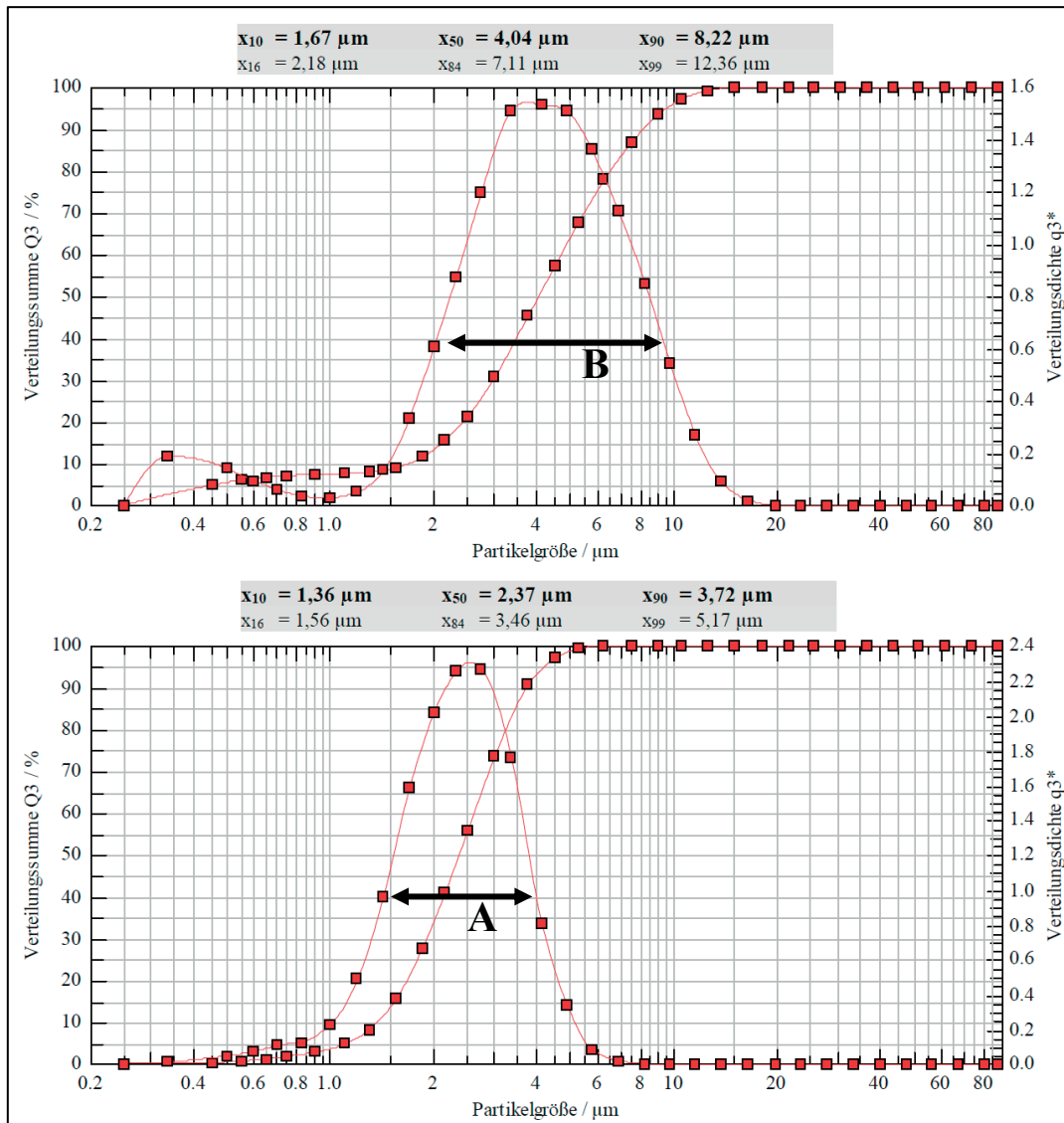


Abbildung 36: Analysekurven der Parameterkombinationen $\dot{V}_1 h_1 R_1$ (oben) und $\dot{V}_4 h_3 R_1$ (unten) mit \dot{V} = Volumenstrom, h = Prallplattenhöhe und R = Widerstand. Ein hoher Volumenstrom (\dot{V}_4 , unten) führt zu einer geringeren Verteilungsbreiten, welches an einer kürzeren Strecke A im Vergleich zu Strecke B sichtbar ist.

Die Parameterkombination $\dot{V}_1 h_1 R_1$ verfügt über eine breitere Kurve als $\dot{V}_4 h_3 R_1$. Der obere Punkt der Verteilungskurve verläuft weiterhin spitzer. Folglich führt ein steigender Volumenstrom nicht nur zu einer steigenden durchschnittlichen Partikelgröße, sondern ebenfalls zu einem kleineren, dezidiertem Partikelspektrum. Dies hat den Vorteil einer ortsgenaueren Deposition aufgrund der partikelgrößenabhängigen Depositionsmechanismen (Vergleich Kapitel 2.2.3).

Als weitere Auffälligkeit finden sich in den Ergebnisdiagrammen Bereiche, für die keine Partikelgrößen erzeugt werden und welche als „Lücke“ erscheinen. In Abbildung 37 sind diese Bereiche in Rot hervorgehoben.

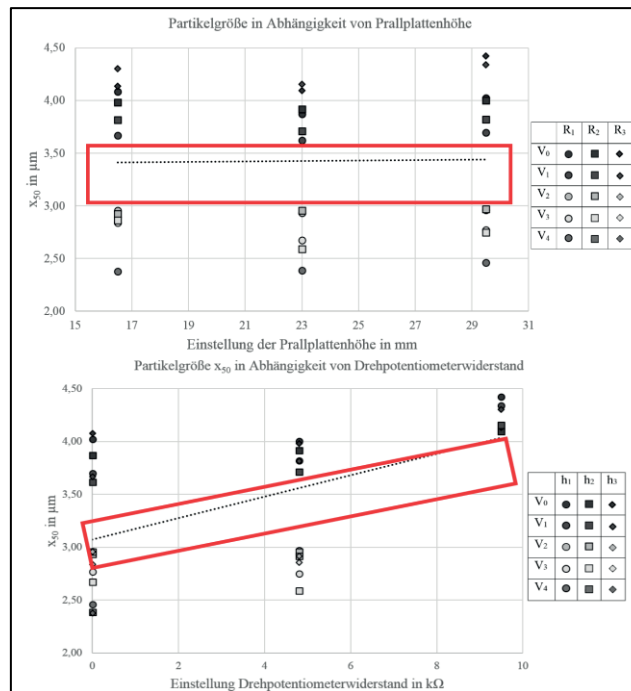


Abbildung 37: Partikelgrößendiagramm von Prallplattenhöhe und Drehpotentiometerwiderstand in verkleinerter Darstellung. Charakteristische Bereiche (rot) beinhalten keine Messdaten, welches auf den nicht linearen Verlauf der zu validierenden Volumenstromwerte zurückzuführen ist.

Besagte Lücken entstehen durch den nicht linearen Verlauf der zu validierenden Volumenstromwerte. Diese betragen 4 l/min, 6 l/min, 12 l/min, 15 l/min und 20 l/min. Der Bereich zwischen 6 l/min und 12 l/min spiegelt hierbei die im Diagramm entstehende Lücke wider und spielt für die Ergebnisbetrachtung und -Interpretation keine maßgebliche Rolle.

In der hier vorgelegten Studie werden Partikelgrößen im Bereich von 2,38 µm bis 4,42 µm produziert. Auch über diese Grenzen hinaus ist eine Erzeugung von Partikelgrößen prinzipiell möglich. Durch Extrapolation würden kleinere Partikel durch einen höheren Volumenstrom als 20 l/min produziert werden können, welche allerdings durch den hier verwendeten Laserbeuger nicht adäquat gemessen werden könnten. Als Lösung dieses Problems könnten zwei Vernebler parallel geschaltet werden, um den geringeren Output bei hohen Flüssen zu kompensieren. Größere Partikel würden durch eine Verringerung des Volumenstroms unter 4 l/min entstehen.

Wie von Esquinas und Mitarbeitern (2013) gefordert, sollen die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie der Forderung nachkommen, eine Verbesserung in der Inhalations-Gerätetechnik zu erreichen mit dem Ziel, die Inhalationstherapie technologisch auf eine höhere Ebene zu bringen, um Lungenerkrankungen besser therapieren zu können. Die in der vorliegenden Arbeit produzierten Partikel haben allerdings nur das Potential einer alveolären Deposition. Ebenso wichtig sind das Inhalationsvolumen sowie der Inspirations-Fluss des Anwenders während der Inhalation. Folglich müssen sich sowohl Gerätetechnik als auch Anwendungstechnik ergänzen, um ein optimales Ergebnis in der Anwendung von Inhalationsgeräten zu erzielen.

5.1.1 Limitierungen

Als Limitierung des Systems kann die Tatsache angesehen werden, dass diese Validierungsstudie ausschließlich mit Wasser in der Verneblerkammer durchgeführt wird, welches eine geringe Viskosität aufweist. Bei anderen zu vernebelnden Substanzen (Medikamenten), die zu anderen Viskositäten führen, könnten sich sowohl die Menge des Aerosols, als auch die Partikelgrößenverteilung unterscheiden (Kleinmann 2014). Bei Zimmertemperatur ergibt sich für Wasser eine Viskosität von annähernd 1 mPa*s (Millipascal* Sekunde), wohingegen die Viskosität von beispielsweise Ethanol mit 1,2 mPa*s bereits um 20 % abweicht (Carl Roth GmbH). Dieses Problem könnte umgangen werden, wenn einerseits eine Lösung aus Wasser und Medikament vernebelt wird, welche in etwa der Viskosität von Wasser entspricht. Andererseits könnte eventuell auch eine Suspension, bestehend aus Wasser und einem nicht wasserlöslichen Medikamentenpulver, vernebelt werden.

Weiterhin besitzt die derzeitige Ausführung des Verneblers weder eine Füllstandkontrolle noch eine automatische Nachfüllung. Die Information, wie weit das Medium bereits vernebelt wurde, kann bis dato nur manuell durch Sichtkontrolle überprüft werden. Ein zu geringer Füllstand muss bislang manuell durch Auffüllen der Verneblerkammer mit einer Spritze erfolgen.

Diese Studie bringt weiterhin keinen direkten Nachweis über die tatsächliche Deposition der generierten Aerosolpartikel in der Lunge. Dieser könnte zukünftig entweder szintigraphisch durch ein radioaktiv markiertes Aerosol, oder histologisch durch ein farbmarkiertes Aerosol (Finalversuch) erfolgen. Wenn mehr als 50 % eines applizierten

Wirkstoffes in einer definierten Region deponiert wurde, kann von einer effektiven Deposition gesprochen werden (Heyder 2004). Es reicht allerdings nicht aus, nur eine ausreichende Deposition zu erzielen. Die Erkenntnis und der Nachweis über die anschließende pharmakologische Wirkung im Organismus sind ebenso wichtig, bilden aber ein Arbeitsgebiet für sich (Ruge et al. 2013) und verlangen eine auf diesen Ergebnissen aufbauende Studie.

5.2 Vorversuche

5.2.1 Störgrößeneinfluss

Die drei betrachteten potentiellen Störgrößen Wassertemperatur, Schlauchlänge und Füllstandhöhe werden aufgrund der Ergebnisse nicht als beeinflussende Faktoren für die Validierungsstudie betrachtet. Dennoch muss der Anstieg der Wassertemperatur in der Verneblerkammer kritisch betrachtet werden. Obwohl sich hinsichtlich der Partikelgröße keine starken Änderungen ergeben, könnte jedoch ein zu vernebelndes Medikament strukturelle Änderungen durch eine hohe Temperatur – hier etwa 43 Grad Celsius – erfahren (Hertel et al. 2014). Somit besteht die Gefahr einer veränderten oder ausbleibenden pharmakologischen Wirkung. Bei einer späteren Anwendung muss folglich die Zusammensetzung sowie Temperaturbeständigkeit des Präparates bekannt sein. Denkbar sind ebenfalls der Umbau des Verneblersystems und die Integration eines kompakten Kühlelementes, welches die Flüssigkeit in der Verneblerkammer herunter kühlt und bei einem konstanten Wert hält.

Der Schlauch, welcher an das Kopfstück des Verneblers angeschlossen wird, bildet die Verbindung zum Patienten. Der Einfluss der Schlauchlänge wird ebenfalls als nicht beeinflussender Faktor in dieser Studie angesehen, da die Partikelgröße nur minimal durch einen längeren Schlauch vergrößert wird. Dies kann durch eine Kollision und somit Agglomeration der Aerosolpartikel während ihres längeren Weges durch den Schlauch erklärt werden. Zur Vermeidung dieses Phänomens sind möglichst kurze Patientenschläuche zu bevorzugen.

Die Füllstandhöhe in der Verneblerkammer sinkt mit steigender Anwendungsdauer. Für die Aufrechterhaltung eines Soll-Füllstandes über eine lange Zeitperiode bedarf es einer Mess-, Steuer- und Regelungseinheit im System. Als Weiterentwicklung und einfache Umsetzung könnte hierzu eine Lichtschranke im Tank der Verneblerkammer dienen. Wird ein definierter Füllstand unterschritten, ändern sich das Beugungsverhältnis des

Lichts und der Sensor sendet ein Signal zu einer elektrischen Pumpe, welche eine definierte Menge an Medikament in die Verneblerkammer entlässt. Die Lichtschranke ist wieder in ihrem Ausgangszustand und regelt erst bei einem erneuten Unterschreiten der Soll-Füllhöhe.

5.2.2 Erweiterte Betrachtung

Die Tierlungen für die Vorstudie stammen von Schlachthöfen. Aufgrund des Tötungsprozesses wird ein plötzlicher Stillstand des Herz-Kreislaufsystems verursacht. Geschieht dies vor dem Ausbluten des Tieres, herrscht ein Ungleichgewicht zwischen Transsudation und Resorption. Der hydrostatische Druck in den Gefäßen steigt an und füllt die Lunge schließlich mit Ödemflüssigkeit (Burchardi et al. 2004). Während der Versuchsreihe wird der Versuch unternommen, die Lunge nach dem Vorbild einer Lavage von der Ödemflüssigkeit zu befreien. Das Instillieren von Flüssigkeit trägt jedoch nicht zur Verminderung der Ödemflüssigkeit bei. Um das Problem der Ödematisierung zu umgehen, wäre für eine zukünftige Studie, welche sich mit der Deposition von farbmarkierten Aerosolpartikeln in der Lunge beschäftigt, ein Tierversuch zu wählen. Hierbei sollte auf bereits etablierte Verfahren, wie die „Isolierte, perfundierte und ventilierte (Kaninchen-)Lunge“ zurückgegriffen werden (Leuchte 2001; Schermuly et al. 2003). Bei diesem Verfahren wird nach dem Inhalationsversuch die Lunge im Verbund mit dem Herzen aus den narkotisierten Tieren entnommen und in einer Apparatur weiter beatmet und perfundiert. In diesem isolierten ex-vivo Lungenmodell bleibt sowohl die strukturelle und zelluläre Integrität als auch die Permeabilität und metabolische Aktivität für bis zu fünf Stunden erhalten, welches einer Ödematisierung vorbeugt und eine anschließende histologische Untersuchung zulässt (Tronde et al. 2002; Tronde et al. 2003). Die Alternative der Entwicklung und Beatmung einer künstlichen Lunge, welche die Atemwege nachbildet, scheint ungeeignet und nicht realisierbar. Aufgrund der kleinen Dimensionen der Lungenperipherie ist es nicht möglich ein komplettes Modell der Alveolarregion oder sogar nur eines Azinus zu konstruieren (Khajeh-Hosseini-Dalasm und Longest 2015).

Das in dieser Vorstudie entworfene Ex-Vivo-Thoraxmodell lässt sich trotz der Hürden aus der Vorstudie weiterhin sinnvoll verwenden. Es kann beispielsweise zum Testen von Beatmungsgeräten verwendet werden und eignet sich für den Einsatz in der Forschung und Lehre von Studenten aus den Bereichen Veterinärmedizin, Humanmedizin und Medizintechnik. Im Speziellen könnten die Konsequenzen einer Überblähung, einer zu

geringen Ventilation oder die Atemtriggerung bei nichtinvasiven Beatmungsgeräten untersucht werden. Weiterhin sollte die druckunterstützte Inhalation in zukünftigen Studien weiter untersucht werden, um das Potential für eine verbesserte Wirkstoffdeposition zu erforschen (Dhand 2007).

5.3 Relevanz für die Veterinärmedizin

Respiratorische Erkrankungen spielen in der Veterinärmedizin eine bedeutende Rolle. Speziell bei Pferden ist die chronisch obstruktive Bronchitis (COB) eine der häufigsten, durch Allergien ausgelösten Atemwegserkrankungen bei erwachsenen Pferden (Bracher et al. 1991; Couëtil und Ward 2003; Léguillette 2003), welche atemwegsobstruktive Folgen mit sich bringen (Reitz 2006). Die Inhalationstherapie ermöglicht durch ihre lokale Wirkung eine erfolgreiche Therapie der chronisch obstruktiven Bronchitis. Im Speziellen führen Bronchodilatoren zu einer schnellen Verbesserung der Symptome von COB (Ivester et al. 2014). Gleichzeitig kann eine Dosisreduktion erreicht werden, welche das Auftreten von Nebenwirkungen verringert (Niedermaier und Gehlen 2009). Inhalationssysteme für Pferde befinden sich bereits auf dem Markt und kommen täglich zum Einsatz. Als Beispiele hierfür sind SaHoMa II mit einem MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) von 5,14 μm (Nebu-Tec 2017), Flexineb mit einem MMAD von 1 - 5 μm (Nortev 2017) sowie Air-One mit einem MMAD von 0,47 - 6 μm (Hippomed 2017) zu nennen. Bei Betrachtung der ausgegebenen Partikelgrößen fällt auf, dass diese sich den Größeneempfehlungen für die Humanmedizin stark annähern. Für eine Wirkung in den tieferen Atemwegen bei Pferden bedarf es einer Aerosolpartikelgröße von 1 - 5 μm , da kleinere Partikel wieder ausgeatmet werden und größere Partikel in den oberen Atemwegen deponiert werden (Niedermaier und Gehlen 2009). Die Deposition von inhalierten Aerosolen erfolgt bei Mensch und Tier anhand der gleichen physikalischen Mechanismen. Dennoch kann es durch die anatomischen und physiologischen Unterschiede in Bezug auf den Respirationstrakt verschiedener Spezies zu unterschiedlichen Depositionen kommen (Schlesinger 1985). Speziell die Betrachtung der größeren Durchmesser in den Atemwegen von Pferden lässt auf eine unterschiedliche Aerosoldeposition zwischen Mensch und Pferd schließen. Weiterhin sind Pferde in der Lage den Winkel der einströmenden Luft durch die Haltung des Kopfes anzupassen. Der nahezu rechte Winkel von Nase zu Pharynx beim Menschen begünstigt die Impaktion verglichen mit einem größeren Winkel beim Pferd (Ivester et al. 2014). Ebenso unterscheiden sich die Tidalvolumina beider Spezies. Während beim Menschen ca.

0,5 Liter fließen, liefern Normalwerte beim Pferd ca. 5,6 Liter und sogar bis zu 13 Litern oder mehr unter Belastung. Das Atemminutenvolumen beim erwachsenen Menschen beträgt ca. 6 l/min, beim Pferd hingegen ca. 70 l/min. Je größer das Tier ist, desto höher ist auch die Anzahl und Größe der Atemwege (Miller et al. 1993). Die Alveolen verschiedener Spezies sind hingegen nahezu gleich groß.

Die Anwendung der Inhalationstherapie bei Kleintieren ist ebenfalls üblich. Anders als in der Humanmedizin gibt es hier jedoch keine angepassten Masken für verschiedene Spezies. In der täglichen Anwendungen werden Systeme und Zubehör aus der Humanmedizin verwendet, welche in der Regel nicht dicht sind und suboptimal an die Schnauzen und Mäuler der verschiedenen Tierarten passen. Das in dieser Studie entwickelte Verneblersystem erlaubt durch seine regelbare mittlere Partikelgröße eine speziesübergreifende und krankheitsübergreifende Anwendung. Genau wie bei der Anwendung beim Menschen lassen sich bei der Anwendung an Tieren über die Partikelgröße die Verteilung und der Ort der intrathorakalen Deposition variieren. Trotz der unterschiedlichen anatomischen Dimensionen bei verschiedenen Spezies kann somit sowohl eine Anwendung bei Großtieren (z.B. Pferden) als auch Kleintieren (z.B. Katzen) erfolgen.

5.4 Ausblick

Auf Basis der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse soll das Verneblersystem in einem zukünftigen Schritt angepasst werden und ein Flusserzeuger in Form eines Lüfters in das System integriert werden. Die mit Hilfe des Lüfters erzeugten Flusswerte werden mit einem Drehregler gesteuert. Die Skala des Reglers soll Partikelgrößenbereiche aufweisen, sodass eine gewünschte Partikelgröße je nach Anwendung eingestellt werden kann. Als weitere technische Nachrüstung soll eine Füllstandkontrolle ergänzt werden. Einzelheiten zu einer technischen Umsetzung werden in Kapitel 5.1 diskutiert. Für die Anwendung in der Veterinärmedizin sollen flexible Masken für verschiedene Spezies (weiter-) entwickelt und erprobt werden. Diese müssen die Anforderungen eines dichten Abschließens an Maul und Schnauze erfüllen sowie gleichzeitig einen möglichen Medikamentenrückstand in Maske und Schlauch minimieren. Bei der Konstruktion des in dieser Studie entwickelten Verneblers wird bereits der Ablagerung von Wirkstoffresten vorgebeugt. Mit der Vernebler-Innenwand kollidiertes Aerosol kann durch die Schwerkraft wieder in den Verneblertank zurücklaufen. In Anbetracht der stellenweise hohen Kosten für Medikamente kann eine solch ergiebige Bauweise als Vorteil

angesehen werden. Der Anspruch zur Vermeidung von Wirkstoffresten sollte bei der Weiterentwicklung ebenso für Maske und Schlauchsystem gelten. Die Weiterentwicklungen des Systems sollen speziell für die Inhalationstherapie bei Pferden dienen, da hier aufgrund der hohen Prävalenzraten Handlungsbedarf besteht. Zur Validierung einer zukünftigen Anwendung am Pferd könnte eine Langzeit-Auskultation in Form einer automatischen Symptomkontrolle dienen. In der Humanmedizin existieren bereits Systeme, welche Lungengeräusche über einen längeren Zeitraum (bis zu 24 Stunden) aufzeichnen und analysieren. Im Fall von Pferden, welche unter einer chronisch obstruktiven Bronchitis leiden, könnte eine Therapiekontrolle nach inhalativer Gabe eines entsprechenden Medikaments mit diesem Langzeitstethoskop durchgeführt werden. Hierbei könnten die Dauer und Häufigkeit von pathologischen Atemgeräuschen sowie Husten vor und nach der Inhalationstherapie verglichen werden.

Der Nachweis einer quantitativen und qualitativen Deposition der erzeugten Partikel in der Lunge könnte szintigraphisch und/oder histologisch in einem Tierversuch nachgewiesen werden. Vorrangig sollten jedoch die Weiterentwicklung und Anpassung des Systems einhergehend mit einer Gebrauchstauglichkeitsanalyse sowie Anwenderinterviews geschehen. Dies zielt darauf ab, weitere Anwenderanforderungen zu definieren, welche beispielsweise einen erweiterten Partikelgrößenbereich sowie Anforderungen an Verneblervolumen und Verneblerleistung beinhalten können. Das Ziel einer technischen Entwicklung für den medizinischen Bereich, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wird, ist und bleibt es, einen Beitrag zur Linderung und Heilung von Tieren und Menschen zu leisten. Für ein optimales Ergebnis muss eine ständige Kommunikation zwischen Entwickler, Anwender und Patient herrschen. Die interdisziplinäre Arbeit in der Forschung und Entwicklung von Medizintechnik, sei es für die Veterinär- oder Humanmedizin, verlangt ein hohes Maß an Teamarbeit, Expertise und wissenschaftlicher, kreativer Denkweise. Sie birgt aber gleichzeitig großes Potential und wird den Fortschritt in der Behandlung von Krankheiten auch in Zukunft maßgeblich bestimmen und begleiten.

6 Zusammenfassung

Respiratorische Erkrankungen finden sich gleichermaßen in Veterinär- und Humanmedizin. Die Inhalation von Aerosolen wird als primärer Behandlungsweg vieler Lungenkrankheiten angesehen. Aufgrund steigender Prävalenz und Inzidenz besteht somit Bedarf an technischen Weiterentwicklungen für eine Optimierung der Inhalationstherapie. Hierzu zählt die Fähigkeit einer ortsgenauen Deposition von Aerosolen in der Lunge. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines Verneblersystems, welches eine individuelle Deposition von Aerosolpartikeln in der Lungenperipherie ermöglicht. Die Voraussetzung für eine individuelle Deposition ist eine manuelle Anpassung der Partikelgröße, welche Einfluss auf den intrathorakalen Depositionsort hat. In einer Validierungsstudie wurde die Aerosol-Partikelgröße des entwickelten Verneblers mit Hilfe eines Laserbeugers bei verschiedenen Geräteeinstellungen bestimmt. In einem dreifaktoriellen Versuchsaufbau wurden diese Geräteeinstellungen als Volumenstrom in die Verneblerkammer, Prallplattenhöhe des Verneblerdeckels und regelbarer Widerstand auf der Verneblerplatine definiert. Als Ergebnis wurden mittlere Partikelgrößen im Bereich von $2,38 \mu\text{m}$ ($x_{10} = 1,36 \mu\text{m}$; $x_{90} = 3,77 \mu\text{m}$) bis $4,42 \mu\text{m}$ ($x_{10} = 1,91 \mu\text{m}$; $x_{90} = 8,30 \mu\text{m}$) erzielt. Hierbei resultierte der Volumenstrom in die Verneblerkammer als maßgeblicher Einfluss für eine Partikelgrößenänderung. Eine dreifaktorielle Varianzanalyse lieferte für den Volumenstrom einen höchst signifikanten Wert von $p < 0,001 \%$. Die Prallplattenhöhe wirkt sich mit einem Wert von $p = 2,2 \%$ ebenfalls signifikant auf die Partikelgröße aus, jedoch ist ihr Einfluss geringer. Der Widerstand ist mit einem Wert von $p = 5,9 \%$ nicht signifikant und regelt lediglich die Menge des zu vernebelnden Aerosols. Das entwickelte Verneblersystem ist auf Basis der resultierenden Aerosolpartikelgrößen geeignet für die Inhalationstherapie. Darüber hinaus lässt sich eine Regulation des Depositionsortes indirekt über den Volumenstrom realisieren, welches ein Alleinstellungsmerkmal darstellt und bislang durch kein anderes Verneblersystem ermöglicht werden kann. In einem zukünftigen Schritt sollen eine Füllstandkontrolle sowie automatische Nachfüllung des Medikaments integriert werden. In weiteren Studien soll die Gebrauchstauglichkeit des Systems untersucht werden, um es letztendlich in einer spezieübergreifenden Anwendung sowohl für die Veterinärmedizin als auch für die Humanmedizin zu etablieren.

7 Summary

Respiratory diseases can be found in both veterinary and human medicine. The inhalation of aerosols is accepted as primary treatment for many lung diseases. Since prevalence and incidence numbers are constantly rising, there is a strong demand for technical developments to optimize inhalation therapy. This includes the ability to deposit aerosol particles in desired lung areas. The aim of this study is the development and validation of a nebulizer system that allows a distinct deposition of aerosol particles in the lung periphery. The premise for a distinct lung deposition is a manual adjustment of particle size, which eventually effects the intrathoracic site of deposition. In a validation study, the produced aerosol particle size of the developed nebulizer was measured via laser diffraction analysis during various device settings. In a three-factorial experimental setup, these device settings were defined as a) volume flow rate, b) height of the baffle plate, which is part of the nebulizer cover, and c) adjustable resistance on the nebulizer board. The results showed average particle sizes between 2.38 μm ($x_{10} = 1.36 \mu\text{m}$; $x_{90} = 3.77 \mu\text{m}$) and 4.42 μm ($x_{10} = 1.91 \mu\text{m}$; $x_{90} = 8.30 \mu\text{m}$). The volume flow rate into the nebulizer unit represented the strongest influence regarding alteration of particle size. A three-factorial variance analysis showed a highly significant value of $p < 0.001$ % for the volume flow rate. The height of the baffle plate also showed a significant value of $p = 2.2$ % regarding particle size alteration. The adjustable resistance showed a value of $p = 5.9$ % and is therefore not significant. It merely changes the quantity of the produced aerosol over time. Based on these results, the developed nebulizer qualifies for inhalation therapy. Furthermore, it indirectly allows a distinct deposition inside the lungs by adjusting the volume flow rate. This represents a unique feature that has not been provided by any other nebulizer system. Further development includes a filling level control, as well as automatic refill of the drug being nebulized. Further studies will evaluate the usability and handling of the device to eventually enable an application in both veterinary and human medicine.

8 Literaturverzeichnis

- Abdelrahim, M. E.; Plant, P.; Chrystyn, H. (2010): In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation. In: *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62 (8), S. 966–972.
- Agnew, J. E.; Pavia, D.; Clarke, S. W. (1981): Airways penetration of inhaled radioaerosol: an index to small airways function? In: *European Journal of Respiratory Diseases* 62 (4), S. 239–255.
- Asgharian, B.; Price, O. T. (2007): Deposition of ultrafine (nano) particles in the human lung. In: *Inhalation Toxicology* 19 (13), S. 1045–1054.
- Barach, A. L. (1939): Effect of breathing gases under positive pressure on lumens of small and medium-sized bronchi. In: *Archives of Internal Medicine* 63 (5), S. 946.
- Berg, E. J.; Robinson, R. J. (2011): Stereoscopic particle image velocimetry analysis of healthy and emphysemic alveolar sac models. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 133 (6), S. 61004.
- Blümcke, S.; Burkhardt, A.; Doerr, W.; Fasske, E.; Gebbers, J.-O.; Hartung, W.; Herbst, R.; Könn, G.; Mittermayer, C.; Morgenroth, K.; Müller, K.-M.; Oellig, W.-P.; Pfannkuch, F.; Schäfer, H.; Schejbal, V.; Vogel, M. (1983): Pathologie der Lunge. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg (Spezielle pathologische Anatomie, Ein Lehr- und Nachschlagewerk, 16). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-68589-7>.
- Bracher, V.; Fellenberg, R. von; Winder, C. N.; Gruenig, G.; Hermann, M.; Kraehenmann, A. (1991): An investigation of the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in random populations of Swiss horses. In: *Equine Veterinary Journal* 23 (2), S. 136–141.
- Brand, P.; Friemel, I.; Meyer, T.; Schulz, H.; Heyder, J.; Häubetainger, K. (2000): Total deposition of therapeutic particles during spontaneous and controlled inhalations. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 89 (6), S. 724–731.
- Burchardi, H.; Larsen, R.; Schuster, H.-P.; Suter, P. M. (2004): Die Intensivmedizin. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-06654-6>.

Capstick, T.; Clifton, I. J. (2012): Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In: *Expert Review of Respiratory Medicine* 6 (1), S. 91-101; quiz 102-3.

Carl Roth GmbH: Datenblatt Ethanol. Online verfügbar unter https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/P/SDB_P075_BE_DE.pdf, zuletzt geprüft am 10.03.2018.

Carroll, N.; Cooke, C.; James, A. (1997): The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. In: *The European Respiratory Journal* 10 (2), S. 292–300.

Carstairs, J. R.; Nimmo, A. J.; Barnes, P. J. (1985): Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. In: *The American Review of Respiratory Disease* 132 (3), S. 541–547.

Carvalho, T. C.; Peters, J. I.; Williams, R. O. 3rd (2011): Influence of particle size on regional lung deposition--what evidence is there? In: *International Journal of Pharmaceutics* 406 (1-2), S. 1–10.

Chatmongkolchart, S.; Schettino, G. P. P.; Dillman, C.; Kacmarek, R.; Hess, D. R. (2002): In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. In: *Critical Care Medicine* 30 (11), S. 2515–2519.

Cheng, Y. (2014): Mechanisms of pharmaceutical aerosol deposition in the respiratory tract. In: *American Association of Pharmaceutical Scientists* 15 (3), S. 630–640.

Couëtil, L. L.; Ward, M. P. (2003): Analysis of risk factors for recurrent airway obstruction in North American horses: 1,444 cases (1990-1999). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223 (11), S. 1645–1650.

Crogan, S. J.; Bishop, M. J. (1989): Delivery efficiency of metered dose aerosols given via endotracheal tubes. In: *Anesthesiology* 70 (6), S. 1008–1010.

Darquenne, C. (2012): Aerosol deposition in health and disease. In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 25 (3), S. 140–147.

Dhand, R. (2005): Aerosol bronchodilator therapy during noninvasive positive-pressure ventilation: a peek through the looking glass. In: *Respiratory Care* 50 (12), S. 1621–1622.

- Dhand, R. (2007): Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. In: *Current Opinion in Critical Care* 13 (1), S. 27–38.
- Dolovich, M. B.; Killian, D.; Wolff, R. K.; Obminski, G.; Newhouse, M. T. (1977): Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: intermittent positive pressure breathing versus quiet breathing. In: *The American Review of Respiratory Disease* 115 (3), S. 397–402.
- Esquinas, A.; Scala, R.; Celikel, T. (2013): Aerosol Therapy during Non-Invasive Mechanical Ventilation: Review of Key Technical Factors and Clinical Implications. In: *Canadian Journal of Respiratory Therapy* 49.1, S. 11–18.
- Fauroux, B.; Itti, E.; Pigeot, J.; Isabey, D.; Meignan, M.; Ferry, G.; Lofaso, F., Willemot, J.M.; Clément, A.; Harf, A. (2000): Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (6), S. 2265–2271.
- Fernández Tena, A.; Casan Clarà, P. (2012): Deposition of inhaled particles in the lungs. In: *Archivos de Bronconeumología* 48 (7), S. 240–246.
- Forsgren, P.; Modig, J.; Gerdin, B.; Axelsson, B.; Dahlbäck, M. (1990): Intrapulmonary deposition of aerosolized Evans blue dye and liposomes in an experimental porcine model of early ARDS. In: *Upsala Journal of Medical Sciences* 95 (2), S. 117–136.
- França, E. T.; Dornelas de Andrade, A. F.; Cabral, G.; Almeida-Filho, P.; Silva, K. C.; Galindo-Filho, V. C.; Marinho P.E.; Lemos, A.; Parreira V.F. (2006): Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. In: *Respiratory Medicine* 100 (4), S. 721–728.
- Galindo-Filho, V. C.; Brandão, D. C.; Ferreira, R. S.; Menezes, M. J. C.; Almeida-Filho, P.; Parreira, V. F.; Silva T.N.; Rodrigues-Machado, M. G.; Dean, E.; Dornelas de Andrade, A. (2013): Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial. In: *Respiratory Care* 58 (2), S. 241–249.
- Global Asthma Network (2014): The Global Asthma Report 2014. Online verfügbar unter <http://www.globalasthmareport.org/about/executive.php>, zuletzt geprüft am 17.04.2016.
- Gonda, I. (2000): The ascent of pulmonary drug delivery. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 89 (7), S. 940–945.

Guerin, C.; Fassier, T.; Bayle, F.; Lemasson, S.; Richard, J. (2008): Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit? In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 21 (1), S. 85–96.

Hage, C. (2013): Grundlegende Aspekte des 2K-Metallpulverspritzgießens. Dissertation. Online verfügbar unter <http://digbib.ubka.uni-karlsruhe.de/volltexte/1000040997>.

Hertel, S.; Pohl, T.; Friess, W.; Winter, G. (2014): That's cool!--Nebulization of thermolabile proteins with a cooled vibrating mesh nebulizer. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 87 (2), S. 357–365.

Hess, D. (2007): The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. In: *Journal of Aerosol Medicine: The Official Journal of the International Society for Aerosols in Medicine* 20 Suppl 1, S. S85-98; discussion S98-9.

Heyder, J.; Gebhart, J.; Rudolf, G.; Schiller, C. F.; Stahlhofen, W. (1986): Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15 µm. In: *Journal of Aerosol Science* 17 (5), S. 811–825.

Heyder, J. (2004): Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 1 (4), S. 315–320.

Hindle, M.; Peers, E. M.; Parry-Billings, M.; Chrystyn, H. (1997): Relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation via a novel dry powder inhaler and a standard metered dose inhaler. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 43 (3), S. 336–338.

Hippomed (2017): Air-One Inhalator. Online verfügbar unter <http://www.hippomed.de/>, zuletzt geprüft am 29.05.2017.

Ivester, K. M.; Couetil, L. L.; Zimmerman, N. J. (2014): Investigating the link between particulate exposure and airway inflammation in the horse. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28 (6), S. 1653–1665.

- Junqueira, L.; Mayerhofer, A. (Hg.) (2005): Histologie. Mit 500 Abbildungen in 618 Einzeldarstellungen und 17 Tabellen. 6., neu übers., überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin (Springer-Lehrbuch).
- Karl, A.; Henry, F. S.; Tsuda, A. (2004): Low reynolds number viscous flow in an alveolated duct. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 126 (4), S. 420–429.
- Khajeh-Hosseini-Dalasm, N.; Longest, P. W. (2015): Deposition of particles in the alveolar airways. Inhalation and breath-hold with pharmaceutical aerosols. In: *Journal of Aerosol Science* 79, S. 15–30.
- Kleinmann, P. (2014): Der Einfluss von Nanopartikelstabilisatoren auf die Flüssigkeitszerstäubung mittels Druckluft-, Ultraschall- und Lochmembranverneblern. Inauguraldissertation, Gießen. Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Gießen. Online verfügbar unter http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/11182/pdf/KleimannPia_2014_11_04.pdf, zuletzt geprüft am 10.03.2018.
- Klinke, R.; Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagl, S.; Baumann, R.; Brenner, B. (Hg.) (2010): Physiologie. 6., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783137960065>.
- Kraft, M.; Djukanovic, R.; Wilson, S.; Holgate, S. T.; Martin, R. J. (1996): Alveolar tissue inflammation in asthma. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (5), S. 1505–1510.
- Kumar, K. T. (1991): The demographic trap and sustainable health. In: *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne de Santé Publique* 82 (3), S. 156.
- Labiris, N. R.; Dolovich, M. B. (2003): Pulmonary drug delivery. Part I. Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 56 (6), S. 588–599.
- Laube, B. L.; Janssens, H. M.; de Jongh, F H C; Devadason, S. G.; Dhand, R.; Diot, P.; Everard M.L.; Horvath, I.; Navalesi, P.; Voshaar, T.; Chrystyn, H. (2011): What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. In: *The European Respiratory Journal* 37 (6), S. 1308–1331.
- Leclere, M.; Lavoie-Lamoureux, A.; Lavoie, J. (2011): Heaves, an asthma-like disease of horses. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 16 (7), S. 1027–1046.

Léguillette, R. (2003): Recurrent airway obstruction--heaves. In: *The Veterinary Clinics of North America. Equine practice* 19 (1), S. 63-86, vi.

Leuchte, H. H. (2001): Beeinflussung der pulmonalen Hypertonie mit inhalativen Prostanoiden und einem selektiven Phosphodiesterase-Inhibitor in einem Modell der isolierten ventilierten und perfundierten Kaninchenlunge. Inaugural-Dissertation. Justus-Liebig-Universität, Gießen.

Ma, B.; Darquenne, C. (2012): Aerosol bolus dispersion in acinar airways--influence of gravity and airway asymmetry. In: *Journal of Applied Physiology* 113 (3), S. 442–450.

Miller, F. J.; Mercer, R. R.; Crapo, J. D. (1993): Lower Respiratory Tract Structure of Laboratory Animals and Humans. Dosimetry Implications. In: *Aerosol Science and Technology* 18 (3), S. 257–271.

Molimard, M.; Raheison, C.; Lignot, S.; Depont, F.; Abouelfath, A.; Moore, N. (2003): Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. In: *Journal of Aerosol Medicine* 16 (3), S. 249–254.

Nebu-Tec (2017): SaHoMa®-II Inhalationsset für Pferde. Online verfügbar unter <http://www.nebu-tec.de/nti/anwendungsgebiete/inhalation-fuer-pferde.html>, zuletzt geprüft am 29.05.2017.

Niedermaier, G.; Gehlen, H. (2009): Möglichkeiten der Inhalationstherapie zur Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis des Pferdes. In: *Pferdeheilkunde* (25).

Nortev (2017): Flexineb - Inhalatoren für Pferde. Online verfügbar unter <http://www.nortev.com/flexineb/>, zuletzt geprüft am 29.05.2017.

Ochs, M.; Nyengaard, J. R.; Jung, A.; Knudsen, L.; Voigt, M.; Wahlers, T.; Richter, J.; Gundersen H.J. (2004): The Number of Alveoli in the Human Lung. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 169 (1), S. 120–124.

Oczenski, W.; Andel, H.; Werba, A. (2012): Atmen, Atemhilfen. Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 9., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783131376992>.

Oczenski, W.; Werba, A.; Andel, H. (2003): Atmen - Atemhilfen. Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 6., unveränd. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.

- Parkes, S. N.; Bersten, A. D. (1997): Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. In: *Thorax* 52 (2), S. 171–175.
- ISO 13320:2009, 10.2009: Particle size analysis - Laser diffraction methods. Internationale Organisation für Normung.
- Rathgeber, J. (2010): Grundlagen der maschinellen Beatmung. Einführung in die Beatmung für Ärzte und Pflegekräfte. 2. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-41834>.
- Reitz, A. (2006): Vergleich therapeutischer Effekte von Laserakupunktur und medikamenteller Therapie bei der COB (RAO) des Pferdes. 1. Aufl. Giessen: VVB Laufersweiler (Edition scientifique).
- Reychler, G.; Aubriot, A.; Depoortere, V.; Jamar, F.; Liistro, G. (2014): Effect of drug targeting nebulization on lung deposition: a randomized crossover scintigraphic comparison between central and peripheral delivery. In: *Respiratory Care* 59 (10), S. 1501–1507.
- Ruge, C. A.; Kirch, J.; Lehr, C. (2013): Pulmonary drug delivery. From generating aerosols to overcoming biological barriers—therapeutic possibilities and technological challenges. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 1 (5), S. 402–413.
- Russell, W. M. S.; Burch, R. L. (1992): The principles of humane experimental technique. Special ed. Potters Bar: UFAW.
- Schermuly, R. T.; Leuchte, H.; Ghofrani, H. A.; Weissmann, N.; Rose, F.; Kohstall, M.; Olschewski, H.; Schudt, C.; Grimminger, F.; Seeger, W.; Walmrath, D. (2003): Zardaverine and aerosolised iloprost in a model of acute respiratory failure. In: *The European Respiratory Journal* 22 (2), S. 342–347.
- Scheuch, G. (Hg.) (1997): Aerosole in der Inhalationstherapie. Grundlagen und Anwendung. Waldecker Aerosol-Inhalations-Seminar. München-Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle (Dustri-Taschenbuch Med).
- Scheuch, G.; Kohlhaeufel, M. J.; Brand, P.; Siekmeier, R. (2006): Clinical perspectives on pulmonary systemic and macromolecular delivery. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (9-10), S. 996–1008.

- Schlesinger, R. B. (1985): Comparative deposition of inhaled aerosols in experimental animals and humans: a review. In: *Journal of Toxicology and Environmental Health* 15 (2), S. 197–214.
- Schulz, H. (1998): Mechanisms and factors affecting intrapulmonary particle deposition: implications for efficient inhalation therapies Holger Schulz. In: *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (8), S. 326–344.
- Smith, S.; Cheng, Y.; Yeh, H. (2001): Deposition of Ultrafine Particles in Human Tracheobronchial Airways of Adults and Children. In: *Aerosol Science and Technology* 35 (3), S. 697–709.
- Sohrabi, K.; Sohrabi, A.; Librizzi, D.; Mursina, L.; Koehler, U.; Gross, V. (2012): Nasal long-term inhalation facilitates enhanced thoracic particle deposition. In: *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* 57 (SI-1 Track-Q).
- Sympatec GmbH: Laserbeugung. Online verfügbar unter <http://www.sympatec.com/DE>, zuletzt geprüft am 14.03.2017.
- TDK Electronics Europe GmbH (2018): Datenblatt NB-80E-01-H. Online verfügbar unter https://product.tdk.com/en/search/sw_piezo/sw_piezo/nebulizer/info?part_no=NB-80E-01-H, zuletzt geprüft am 13.03.2018.
- Tronde, A.; Krondahl, E.; Euler-Chelpin, H.; Brunmark, P.; Bengtsson, U. H.; Ekström, G.; Lennernäs, H. (2002): High airway-to-blood transport of an opioid tetrapeptide in the isolated rat lung after aerosol delivery. In: *Peptides* 23 (3), S. 469–478.
- Tronde, A.; Nordén, B.; Jeppsson, A.; Brunmark, P.; Nilsson, E.; Lennernäs, H.; Bengtsson, U. H. (2003): Drug absorption from the isolated perfused rat lung-- correlations with drug physicochemical properties and epithelial permeability. In: *Journal of Drug Targeting* 11 (1), S. 61–74.
- Usmani, O. S.; Biddiscombe, M. F.; Barnes, P. J. (2005): Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172 (12), S. 1497–1504.
- Wang, C. H.; Lin, H. C.; Huang, T. J.; Yang, C. T.; Yu, C. T.; Kuo, H. P. (1996): Differential effects of nasal continuous positive airway pressure on reversible or fixed

upper and lower airway obstruction. In: *The European Respiratory Journal* 9 (5), S. 952–959.

WHO (2015): Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet N°315. Hg. v. World Health Organization. Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>, zuletzt aktualisiert am Januar 2015, zuletzt geprüft am 17.04.2016.

Zhou, Y.; Cheng, Y. (2005): Particle Deposition in a Cast of Human Tracheobronchial Airways. In: *Aerosol Science and Technology* 39 (6), S. 492–500.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skizze eines Ultraschallverneblermoduls (A) mit integriertem Piezokristall und vibrierender Ultraschallmembran (B). Die Schallwellen werden durch das zu vernebelnde Medium an die Oberfläche weitergeleitet um dort ein Aerosol zu produzieren. Eigene Darstellung.	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung der drei maßgeblichen Depositionsmechanismen zu Ablagerung von Aerosolpartikeln im Respirationstrakt: Impaktion durch Trägheit (A), Sedimentation durch Gravitation (B), Brownsche Molekularbewegung durch Wärmebewegung (C). Eigene Darstellung.	10
Abbildung 3: Darstellung der Deposition in Abhängigkeit des Partikeldurchmessers. Große Partikel führen zu einer extrathorakalen Deposition, während kleine Partikel intrathorakal deponiert oder ausgeatmet werden. Eigene Darstellung; angelehnt an (Laube et al. 2011).	13
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Partikelgrößenmessung im Laserstrahl eines Laserbeugers. Das erzeugte Laserlicht wird durch eine Linse (A) geleitet und trifft auf das Aerosol (B). Der Detektor (C) registriert die Beugungswinkel des Laserlichts, welche charakteristisch für das Aerosol, respektive die Partikelgrößen sind. Eigene Darstellung; angelehnt an (Hage 2013).	15
Abbildung 5: Normkonformer Partikelgrößenanalysebericht eines Aerosols. Neben der mittleren Partikelgröße x_{50} sind auch die charakteristischen Kurven der Verteilungssumme (linke y-Achse, A) und Verteilungsdichte (rechte y-Achse, B) dargestellt, welche eine Aussage für die Größenverteilung der Aerosolpartikel treffen. Darstellung aus eigenen Messdaten.	16
Abbildung 6: OEM (Original Equipment Manufacturer)-Ultraschall-Verneblermodul: Bestehend aus Platine (B) und durch einen Kabelbaum verbundene Verneblermembran (A).	18
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Ultraschall-Vernebler-Platine mit Anschlusskontakten für ein Drehpotentiometer (A) und Stromversorgung (B). Weiterhin dargestellt: Kühlelement (C) und Platinen- Abmessungen.	18
Abbildung 8: Aerosol-Output bei unterschiedlichen Füllständen. Das verwendete Modul (12 Volt-Kennlinie, unten) erreicht bei einem Wasser-Füllstand von etwa 35 mm in der Verneblerkammer sein maximales Output-Volumen von ca. 220 Millilitern pro Stunde (TDK Electronics Europe GmbH 2018).	19

Abbildung 9: Platine in Gehäuse, Aufsicht. A: Platinenbefestigung, B: Verbindungsbuchse Netzteil, C: Verbindungsbuchse Verneblermembran, D: Lüfter, E: ON/OFF-Schalter, F: Drehpotentiometer.	20
Abbildung 10: Wärmeentwicklung der Platine bei 52,23°C, Darstellung über Wärmebildkamera.	20
Abbildung 11: Abtransport der Wärme durch das Gehäuse: Ansaugen von Umgebungsluft durch den Lüfter in das Gehäuse (links), Abtransport von erwärmter Luft auf der gegenüberliegenden Gehäuse-Seite (Mitte) und Richtung des Luftstroms durch das Gehäuseinnere (rechts).	21
Abbildung 12: Explosionsskizze der Hauptkomponenten Basistank (A) und Verneblerkammer (B). Ebenfalls dargestellt: Fluss-Stutzen (C), wasserundurchlässige PVC-Membran (D) und Ultraschall-Verneblermembran (E).	22
Abbildung 13: Explosionsskizze der Verneblerkammer (A), des Deckels (B) und der Prallplatte (C). Die Bauteile passen passgenau aufeinander. Das Gewinde der Prallplatte ermöglicht eine Höhenanpassung.	23
Abbildung 14: Skizze des Gehäuses mit Bemaßung im geschlossenen Zustand.	24
Abbildung 15: Axiallüfter mit Schlauchadapter, welcher mit der Verneblerkammer konnektiert ist (nicht sichtbar). Der Axiallüfter wird über eine positive und negative Leitung mit Spannung (U) versorgt.	25
Abbildung 16: Verneblersystem (A) mit verbundenem Axiallüfter (B), welcher an eine Spannungsquelle angeschlossen ist (C). Die Steuerungseinheit (D) ist über einen Klinke-Stecker mit dem Verneblersystem verbunden.	25
Abbildung 17: Steuerung des Verneblersystems. Sichtbar: Drehwinkel des Drehpotentiometers (blau) und ON/OFF-Schalter.	26
Abbildung 18: Flussrichtung durch den Flusstutzen in das Verneblersystem hinein und Aerosolaustritt oberhalb der Prallplatte während des Betriebs.	27
Abbildung 19: Skizze des Verneblers mit gerätebezogenen Einflussfaktoren auf die Partikelgröße: Prallplattenhöhe h , Volumenstrom V und Widerstand R	28
Abbildung 20: Position der Prallplatte mit minimalem Abstand zwischen Wasserstand-Solllinie und oberstem Punkt der Kuppel (16,5 mm, links) und maximalem Abstand (29,5mm, rechts).	29
Abbildung 21: Schematischer Versuchsaufbau zur Partikelgrößenmessung. Der Lüfter (A) erzeugt einen Volumenstrom. Das im Verneblermodul (B) erzeugte Aerosol wird	

durch den Schlauch entlang der Pfeilrichtung zum Laserbeuger (C) transportiert und analysiert. Eigene Darstellung.....	30
Abbildung 22: Skizze der Anordnung von Schlauchende und Laserbeuger in der Draufsicht. Das gebildete Aerosol (blau) tritt durch den Laserstrahl und erzeugt charakteristische Beugungsmuster. Eigene Darstellung.	31
Abbildung 23: Schematische Darstellung des Ex-Vivo-Thoraxmodells mit darin befindlicher Schweinelunge. Über eine Pumpe wird manuell ein Unter- bzw. Überdruck erzeugt, welcher in einer Inspiration bzw. Expiration resultiert. Tracheal wird ein Venebler mit einem nichtinvasiven Beatmungsgerät (BiPAP) angeschlossen. Eigene Darstellung.	34
Abbildung 24: Mittlere Partikelgröße in Abhängigkeit des Volumenstroms. Die Legende verdeutlicht parallel den Einfluss von Widerstand (R) und Prallplattenhöhe (h). Der Verlauf zeigt eine abnehmende Partikelgröße bei steigendem Volumenstrom.	40
Abbildung 25: Mittlere Partikelgröße in Abhängigkeit der Prallplattenhöhe. Die Kodierung verdeutlicht parallel den Einfluss von Volumenstrom (V) und Widerstand (R). Der Verlauf zeigt eine gleichbleibende Partikelgröße bei einer Veränderung der Prallplattenhöhe.....	41
Abbildung 26: Mittlere Partikelgröße in Abhängigkeit des Drehpotentiometerwiderstands. Die Kodierung verdeutlicht parallel den Einfluss von Volumenstrom (V) und Prallplattenhöhe (h). Der Verlauf zeigt eine steigende Partikelgröße bei einer Erhöhung des Drehpotentiometerwiderstands.	42
Abbildung 27: Ergebnis der Varianzanalyse mit Signifikanzen (Sig.) der Einflussparameter Volumenstrom, Prallplattenhöhe und Widerstand. Anhand der Signifikanzwerte lässt sich der Volumenstrom als größter Einfluss mit $p < 0,0001$ % identifizieren.....	43
Abbildung 28: Temperaturverlauf der Flüssigkeit in der Verneblerkammer über die Zeit. Nach achtminütiger Temperaturzunahme nähert sich die Kurve ca. $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ an.	44
Abbildung 29: Schweinelunge mit tracheal austretender Ödemflüssigkeit (blauer Pfeil)	46
Abbildung 30: Transversaler Schnitt in einen Lungenlappen. Grüner Gewebefarbstoff im Bronchialast optisch erkennbar (blauer Pfeil).....	46
Abbildung 31: Histologische Übersichtsaufnahme des gefärbten Lungengewebes (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) zur Identifizierung von Bronchien (A), Bronchiolen (B) und Alveolen (C). Zwanzigfache Vergrößerung.	47

Abbildung 32: Histologischer Schnitt durch das Lungengewebe. Nachweis von Ödemflüssigkeit in Bronchiolen (A) und Alveolen (B). Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Gewebes mit zwanzigfacher Vergrößerung.	47
Abbildung 33: Histologischer Schnitt durch das Lungengewebe. Nachweis eines alveolären Emphysems und Ödems mit zerstörten Zellstrukturen (A). Kein Farbstoff nachweisbar. Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Gewebes mit vierhundertfacher Vergrößerung.	48
Abbildung 34: Histologischer Schnitt des Lobus cranialis sinister, größere Bronchie. Gewebefarbstoff kann als grüne Punkte (A) vereinzelt erkannt werden. Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Gewebes mit tausendfacher Vergrößerung.	48
Abbildung 35: Einfluss der Partikelgröße auf den Depositionsort. Eigene Darstellung; angelehnt an (Laube et al. 2011).	50
Abbildung 36: Analysekurven der Parameterkombinationen $V_1h_1R_1$ (oben) und $V_4h_3R_1$ (unten) mit V = Volumenstrom, h = Prallplattenhöhe und R = Widerstand. Ein hoher Volumenstrom (V_4 , unten) führt zu einer geringeren Verteilungsbreiten, welches an einer kürzeren Strecke A im Vergleich zu Strecke B sichtbar ist.	52
Abbildung 37: Partikelgrößendiagramm von Prallplattenhöhe und Drehpotentiometerwiderstand in verkleinerter Darstellung. Charakteristische Bereiche (rot) beinhalten keine Messdaten, welches auf den nicht linearen Verlauf der zu validierenden Volumenstromwerte zurückzuführen ist.	53

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kodierung der Einflussparameter Volumenstrom (V), Prallplattenhöhe (h) und Widerstand (R).	30
Tabelle 2: Ergebnis der Validierungsstudie; Parameterkombination mit ihren resultierenden Partikelgrößen. Die Parameter sind sowohl mit ihren Kodierungen, als auch ihren „echten“ Einheiten angegeben. Die Abweichung (letzte Spalte) beschreibt die prozentuale Abweichung der ersten und zweiten Messung.	37
Tabelle 3: Übersicht der Parameterkombinationen (Volumenstrom V , Prallplattenhöhe h und Widerstand R) mit messbarem Ergebnis (grün) sowie nicht durchführbare Parameterkombinationen (rot).	38
Tabelle 4: Verteilungsbreite des Aerosols, dargestellt über die Analysewerte x_{10} und x_{90} (in Mikrometer) und in Bezug zu den Parameterkombinationen V (Volumenstrom), h (Prallplattenhöhe) und R (Widerstand).	39
Tabelle 5: Partikelgrößenänderung (Mittelwert in Mikrometer) mit steigender Wassertemperatur in der Verneblerkammer. Eine steigende Temperatur bewirkt eine sehr geringe Abnahme der Partikelgröße.	44
Tabelle 6: Partikelgrößenänderung mit steigender Schlauchlänge. Eine Verdreifachung der Schlauchlänge führt zu keiner signifikanten Änderung der Partikelgröße im Mittel.	45
Tabelle 7: Partikelgrößenänderung bei steigendem Füllstand in der Verneblerkammer. Eine steigende Füllhöhe bewirkt eine sehr geringe Abnahme der Partikelgröße.	45
Tabelle 8: Ausschnitt der Verteilungsbreite des Aerosols, dargestellt über die Analysewerte x_{10} und x_{90} (in Mikrometern) mit den Parameterkombinationen V (Volumenstrom), h (Prallplattenhöhe) und R (Widerstand). Mit steigendem Volumenstrom sinkt die Verteilungsbreite und somit die Differenz der x_{10} -Werte und x_{90} -Werte.	51

11 Anhang

Anhang 1: Datenblatt des Ultraschall-Vernebler-Moduls

(1/3)



Ultrasonic Nebulizer Units Incorporate Type

NB Series

The TDK ultrasonic humidifier unit was the first such product in the world to be developed. There is an increasing need for indoor humidification due to the proliferation of clean air heat pumps and central heating systems.

When the appropriate amount of humidity is added as determined by the relationship between humidity and sensible temperature (temperature perceived by the body), humidification is advanta-

geous from the standpoint of both health and reduced energy consumption.

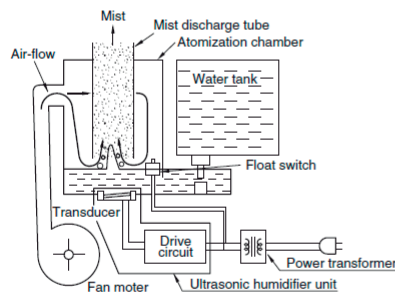
In addition to such home uses, these ultrasonic humidifier units have numerous advantages for humidification of vegetable show-cases, preservation and growth of agricultural products, industrial applications, etc. A wide variety of standard units are available from TDK.

ELECTRICAL CHARACTERISTICS

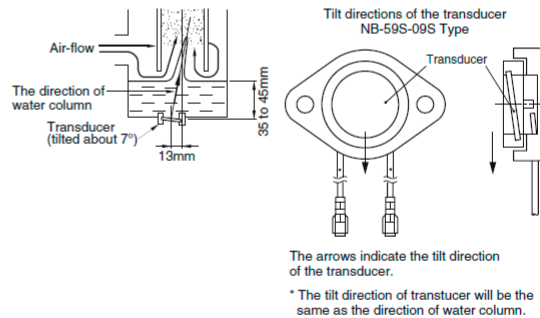
Part No.	NB-59S-09S-0	NB-80E-01-H
Rated input voltage	Eac(V) Edc(V) 48±10%	12±10%
Power consumption (W)	30±5	13.2max.
Mist output ratio (l/h)	450×10 ⁻³ min.	(150+100, -50)×10 ⁻³
Ultrasonic frequency (kHz)	1600 to 1750	2350 to 2600
Normal water level (mm)	40	35
External potentiometer (kΩ)	—	10
Operating water temperature range (°C)	0 to 45	0 to 45
Water quality	Drinking water	Drinking water
Transducer element life (h)	10000	5000
Cooling method	Water cooled	Air cooled
Parallel connected operation	Yes	Yes
Weight (g)	60	60
Main application	Various humidity control systems	Microparticle applications such as for medical use

• The character at the end of the product number indicates the transducer's direction of tilt.

EXAMPLE OF ATOMIZATION CHAMBER CONSTRUCTION

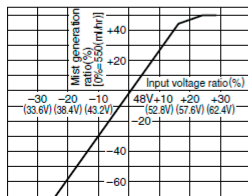


TYPICAL TRANSDUCER INSTALLATION

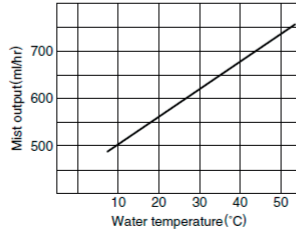


TYPICAL CHARACTERISTICS OF HUMIDIFIER UNITS

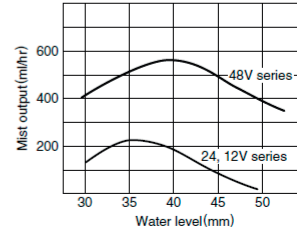
VOLTAGE CHARACTERISTICS(48V)



WATER TEMPERATURE CHARACTERISTICS(48V)



WATER LEVEL CHARACTERISTICS



• All specifications are subject to change without notice.

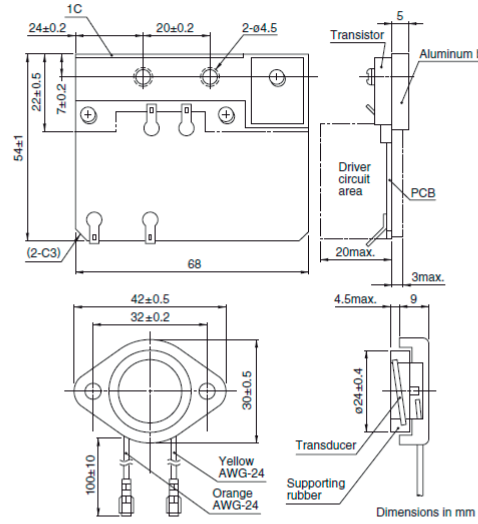
002-03 / 20120316 / ef441_nb

NB-59S-09S TYPE

FEATURES

- Compact, with highly reliable circuitry.
- Separate transducer and drive circuit sections provide superior layout versatility.

SHAPES AND DIMENSIONS

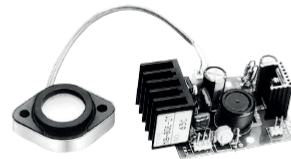
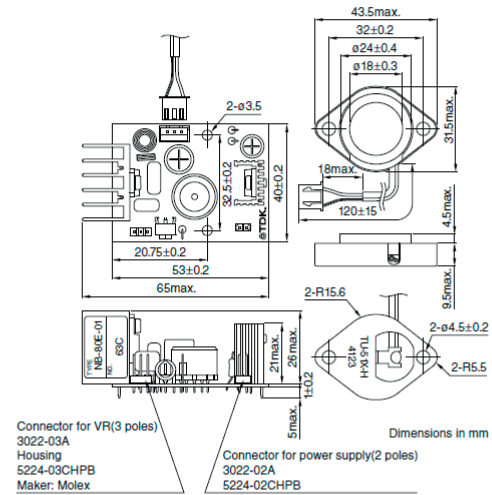


NB-80E-01 TYPE

FEATURES

- Compact, with highly reliable circuitry.
- Separate transducer and drive circuit sections provide superior layout versatility.
- Because the ultrasonic frequencies used are higher than with typical household-type units, mist particle size is extremely fine. This part is thus ideal for products intended for smaller spaces.

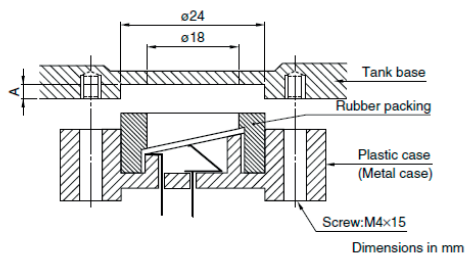
SHAPES AND DIMENSIONS



• All specifications are subject to change without notice.

MOUNTINGS (Reference)

1.NB59S, NB-80E TYPES

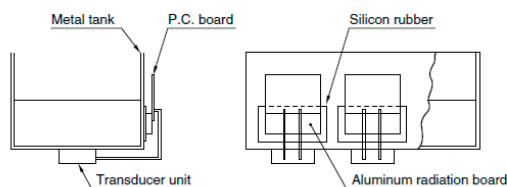


The transducer can break off if the A dimension depth is shallow. TDK recommends a 2mm A-dimension depth and a screw tightening torque of $0.6N \cdot m$.

2.CONSTRUCTION OF NB59S

The drawing below shows an example method for transistor heat dissipation. The attached aluminum cooling fins should be fixed using silicon rubber to a metallic water tank, etc. with sufficient heat dissipation capacity.

(It is recommended to use a plastic water tank. However, if a metallic water tank is absolutely must be used, be sure to insulate it from the power supply line.)



PRECAUTIONS

- These units are readily damaged by operation when empty (without water). Therefore a means (float switch, etc.) should be provided to assure operation does not occur when empty.
- Contact TDK prior to use of this unit for applications utilizing liquids other than water.
- The unit should be used only after sufficient consideration of the product specifications for that specific unit.
- When using units in parallel, make sure that voltage differences do not occur between the individual transducers.
- Do not use the unit to atomize a liquid other than drinking water. Doing so can deteriorate the transducer.
- Do not operate the transducer when the atomization unit tank is not charged with drinking water.
- Drain water from the transducer and clean the equipment into which the unit is incorporated if not used for a long period of time.
- Clean the transducer periodically to prevent any degradation in the atomizing capacity due to buildup in the transducer of such substances as calcium, sodium, magnesium, and silicon, commonly found in drinking water.
- TDK is not responsible for damage to the transducer resulting from use of oscillator circuitry not supplied or not approved by TDK.
- TDK is not responsible for worsening of unit performance resulting from operation in environments other than those recommended, storage in environments other than those recommended, or use of the unit in configurations other than those recommended by TDK for efficient mist generation.
- TDK is not responsible for the vaporization of pathogenic bacteria or particles, not responsible if drinking water contains substances that impede vaporization, and not responsible for bacterial growth due to lack of a water purification function.
- Please select a plastic material of construction for the water tank design. Metallic construction can result in electrolytic corrosion between the chamber base and water tank. Furthermore, if multiple units are used with the same tank, and if each unit is equipped to be separately turned ON/OFF, the power supply terminal for each unit should use a double-pole switch.

• All specifications are subject to change without notice.

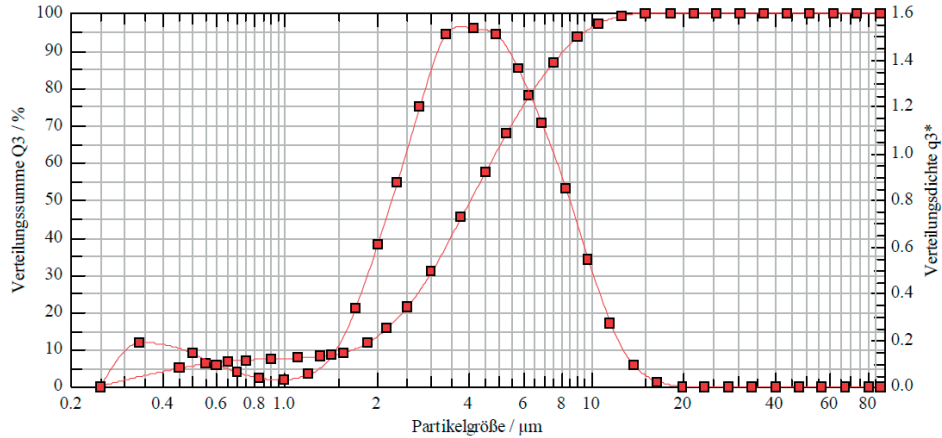
002-03 / 20120316 / ef441_nb

Anhang 2: Analyseberichte der Partikelgrößenmessungen

HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h1R1

2016-08-11, 10:02:58.865

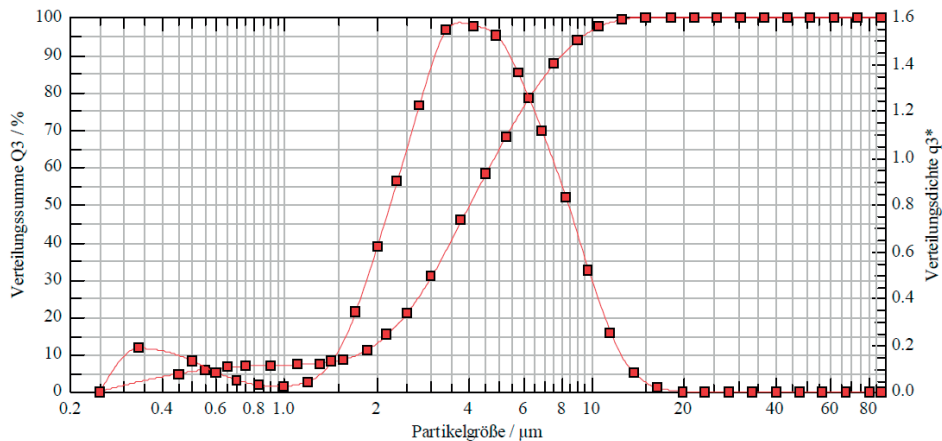
x_{10} = 1,67 µm	x_{50} = 4,04 µm	x_{90} = 8,22 µm	SMD = 2,34 µm	VMD = 4,53 µm
x_{16} = 2,18 µm	x_{84} = 7,11 µm	x_{99} = 12,36 µm	S_V = 2,56 m ² /cm ³	S_m = 25593,14 cm ² /g



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h1R1

2016-08-11, 10:03:20.233

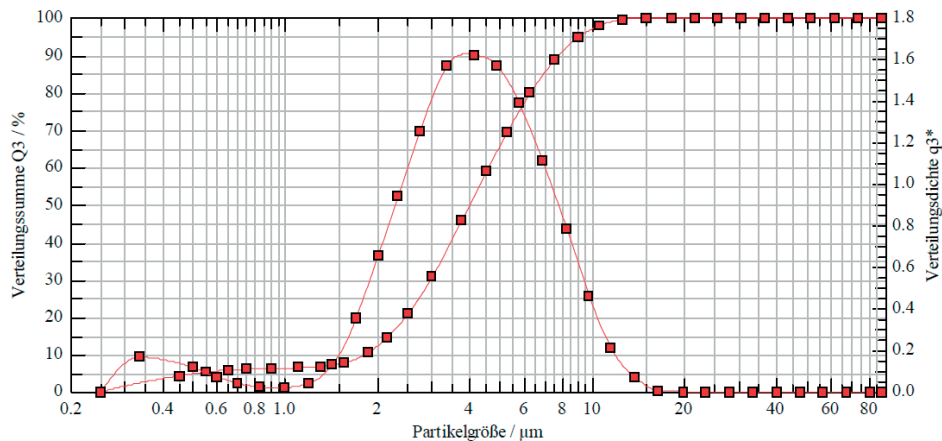
x_{10} = 1,72 µm	x_{50} = 4,01 µm	x_{90} = 8,11 µm	SMD = 2,37 µm	VMD = 4,49 µm
x_{16} = 2,20 µm	x_{84} = 7,03 µm	x_{99} = 12,21 µm	S_V = 2,53 m ² /cm ³	S_m = 25340,61 cm ² /g



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h1R2

2016-08-11, 10:04:16.736

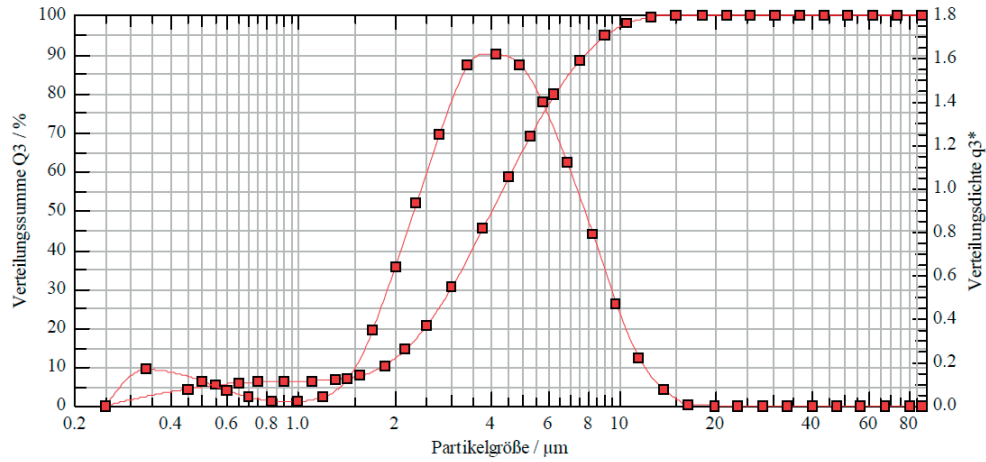
x_{10} = 1,81 µm	x_{50} = 3,99 µm	x_{90} = 7,85 µm	SMD = 2,45 µm	VMD = 4,43 µm
x_{16} = 2,23 µm	x_{84} = 6,85 µm	x_{99} = 11,95 µm	S_V = 2,45 m ² /cm ³	S_m = 24480,68 cm ² /g



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h1R2

2016-08-11, 10:04:38,108

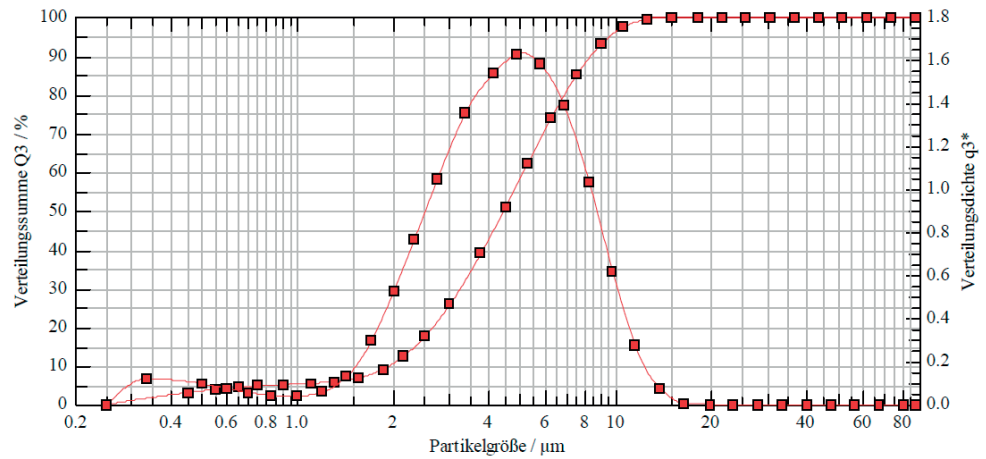
$x_{10} = 1,82 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,01 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,90 \mu\text{m}$	SMD = 2,46 μm	VMD = 4,45 μm
$x_{16} = 2,24 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,89 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,04 \mu\text{m}$	$S_v = 2,44 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24402,54 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h1R3

2016-08-11, 10:05:20,235

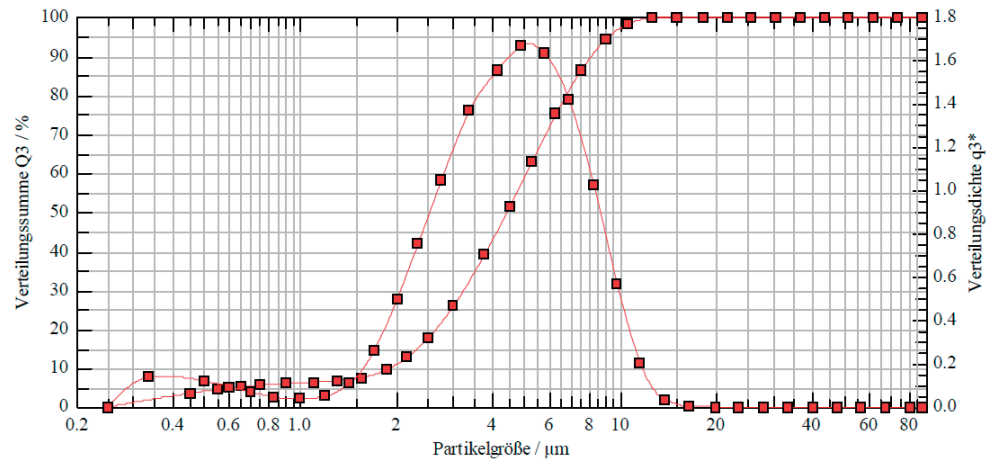
$x_{10} = 1,93 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,43 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,42 \mu\text{m}$	SMD = 2,76 μm	VMD = 4,82 μm
$x_{16} = 2,39 \mu\text{m}$	$x_{84} = 7,38 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,13 \mu\text{m}$	$S_v = 2,17 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 21723,34 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h1R3

2016-08-11, 10:05:41,604

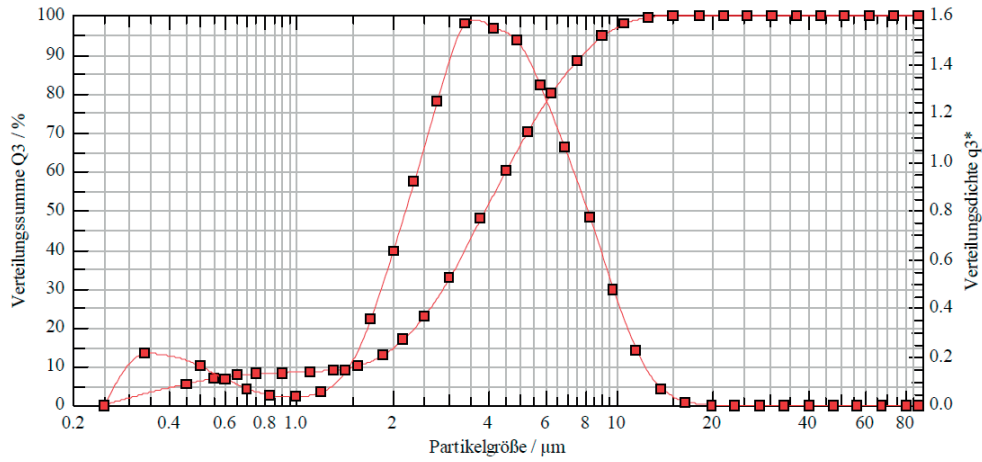
$x_{10} = 1,89 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,41 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,18 \mu\text{m}$	SMD = 2,64 μm	VMD = 4,72 μm
$x_{16} = 2,38 \mu\text{m}$	$x_{84} = 7,24 \mu\text{m}$	$x_{99} = 11,56 \mu\text{m}$	$S_v = 2,28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 22767,31 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V0h2R1

2016-08-11, 10:08:29,093

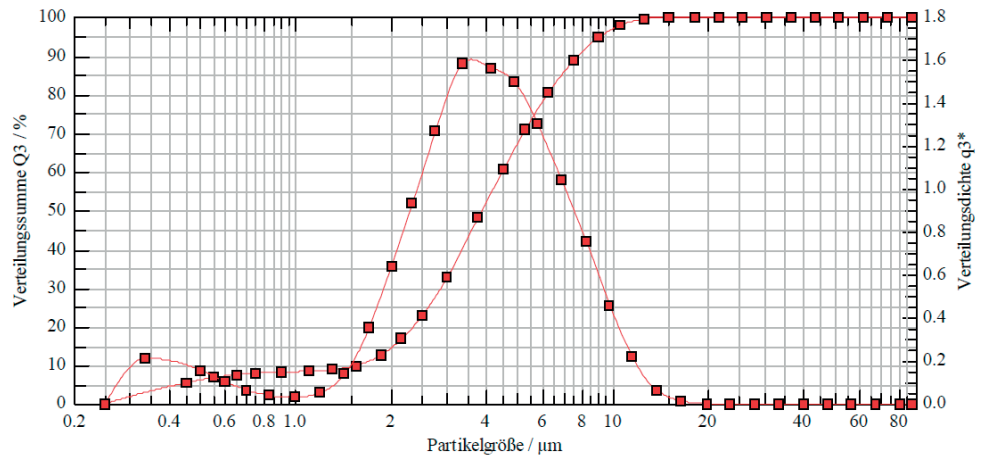
$x_{10} = 1,54 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,88 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,90 \mu\text{m}$	$S_{\text{MD}} = 2,21 \mu\text{m}$	$V_{\text{MD}} = 4,35 \mu\text{m}$
$x_{16} = 2,09 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,84 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,08 \mu\text{m}$	$S_{\text{V}} = 2,72 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_{\text{m}} = 27187,72 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V0h2R1

2016-08-11, 10:08:50,462

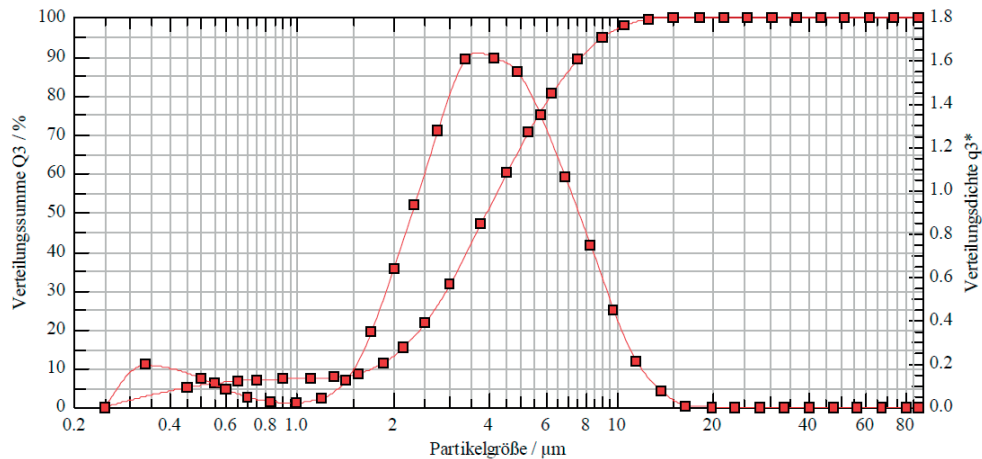
$x_{10} = 1,56 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,86 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,81 \mu\text{m}$	$S_{\text{MD}} = 2,21 \mu\text{m}$	$V_{\text{MD}} = 4,32 \mu\text{m}$
$x_{16} = 2,09 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,78 \mu\text{m}$	$x_{99} = 11,99 \mu\text{m}$	$S_{\text{V}} = 2,72 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_{\text{m}} = 27202,43 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V0h2R2

2016-08-11, 10:09:30,883

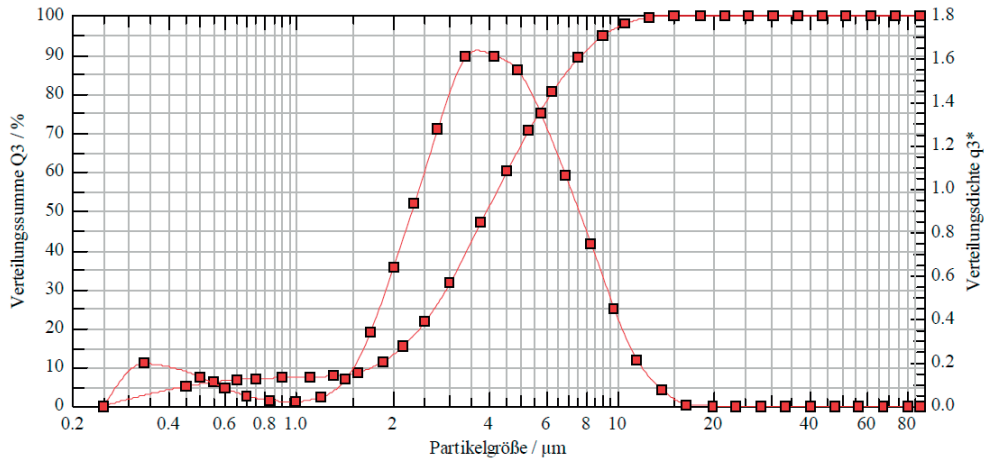
$x_{10} = 1,71 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,92 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,78 \mu\text{m}$	$S_{\text{MD}} = 2,32 \mu\text{m}$	$V_{\text{MD}} = 4,37 \mu\text{m}$
$x_{16} = 2,18 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,77 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,02 \mu\text{m}$	$S_{\text{V}} = 2,59 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_{\text{m}} = 25893,48 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h2R2

2016-08-11, 10:09:52,255

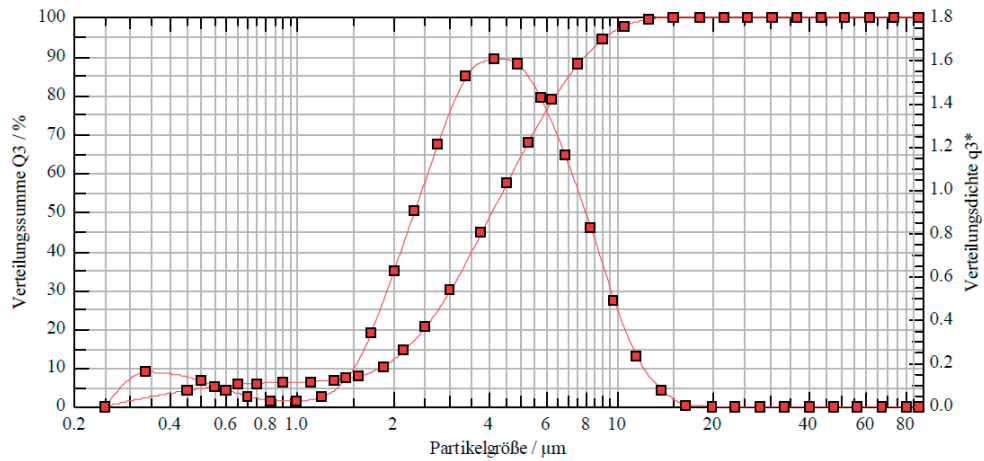
$x_{10} = 1,70 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,91 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,78 \mu\text{m}$	SMD = 2,31 µm	VMD = 4,36 µm
$x_{16} = 2,18 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,77 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,02 \mu\text{m}$	$S_v = 2,59 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 25940,29 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h2R3

2016-08-11, 10:10:32,119

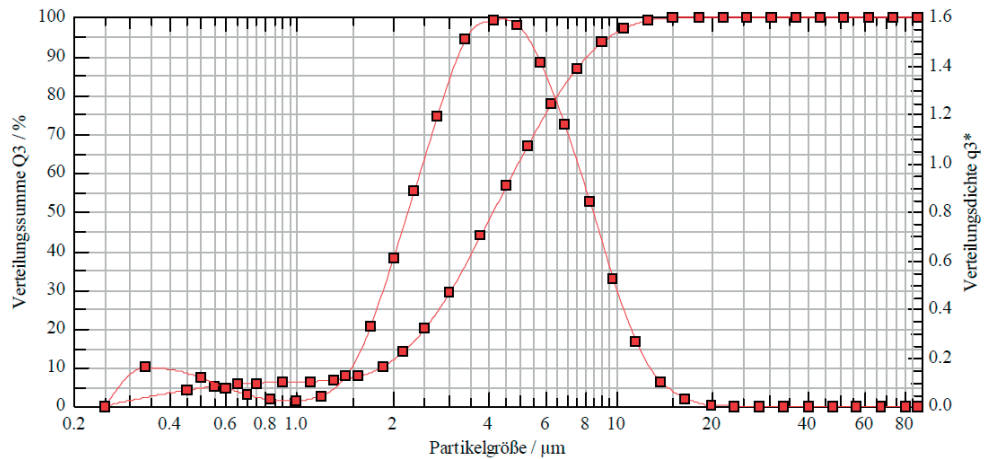
$x_{10} = 1,82 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,07 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,01 \mu\text{m}$	SMD = 2,50 µm	VMD = 4,51 µm
$x_{16} = 2,25 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,99 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,09 \mu\text{m}$	$S_v = 2,40 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24047,45 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h2R3

2016-08-11, 10:10:53,491

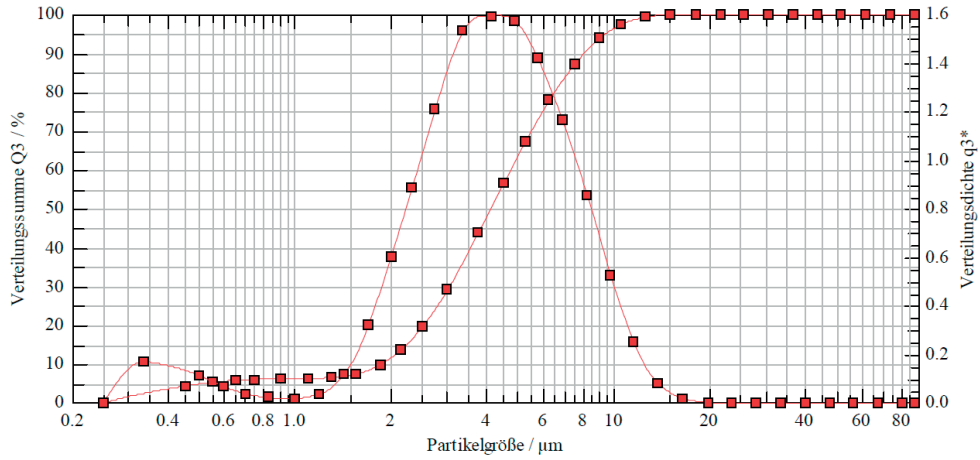
$x_{10} = 1,84 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,12 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,22 \mu\text{m}$	SMD = 2,51 µm	VMD = 4,60 µm
$x_{16} = 2,27 \mu\text{m}$	$x_{84} = 7,12 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,67 \mu\text{m}$	$S_v = 2,39 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 23891,43 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h3R1Wiederh.

2016-08-12, 13:22:20.299

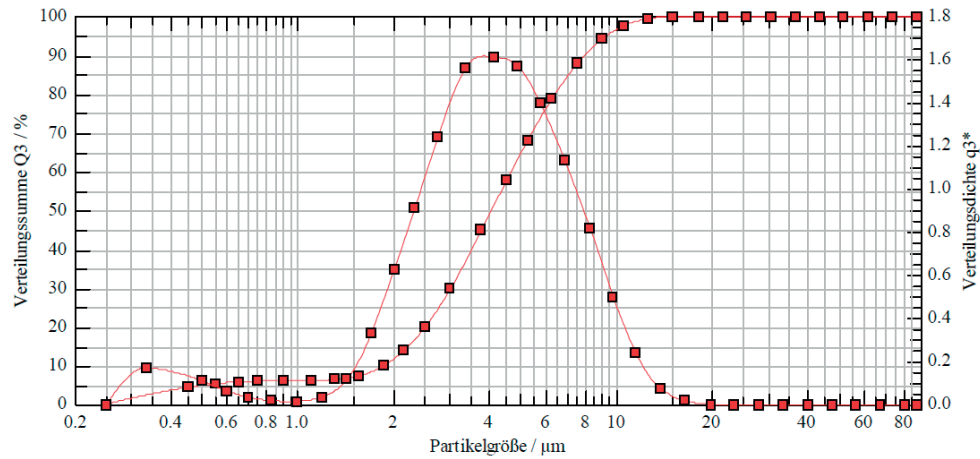
$x_{10} = 1,86 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,11 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,15 \mu\text{m}$	SMD = 2,50 µm	VMD = 4,57 µm
$x_{16} = 2,28 \mu\text{m}$	$x_{84} = 7,08 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,24 \mu\text{m}$	$S_v = 2,40 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24021,94 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h3R1Wiederh.

2016-08-12, 13:22:42.176

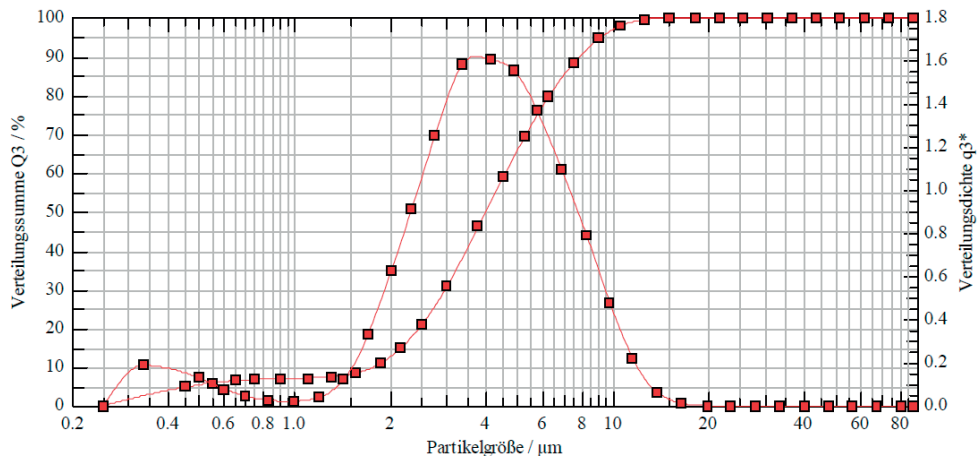
$x_{10} = 1,86 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,05 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,03 \mu\text{m}$	SMD = 2,47 µm	VMD = 4,51 µm
$x_{16} = 2,27 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,98 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,17 \mu\text{m}$	$S_v = 2,42 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24248,16 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h3R2

2016-08-11, 10:18:24.513

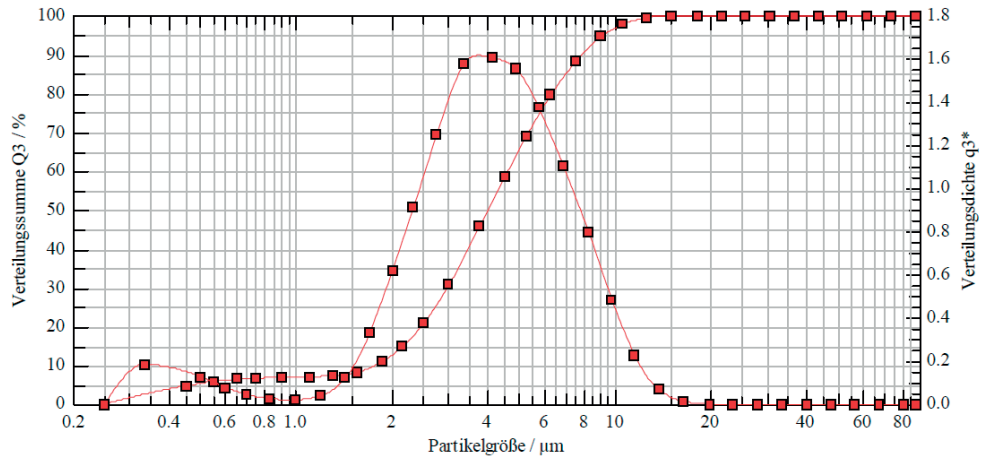
$x_{10} = 1,74 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,97 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,89 \mu\text{m}$	SMD = 2,36 µm	VMD = 4,42 µm
$x_{16} = 2,21 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,87 \mu\text{m}$	$x_{99} = 11,97 \mu\text{m}$	$S_v = 2,55 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 25451,73 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h3R2

2016-08-11, 10:18:45,884

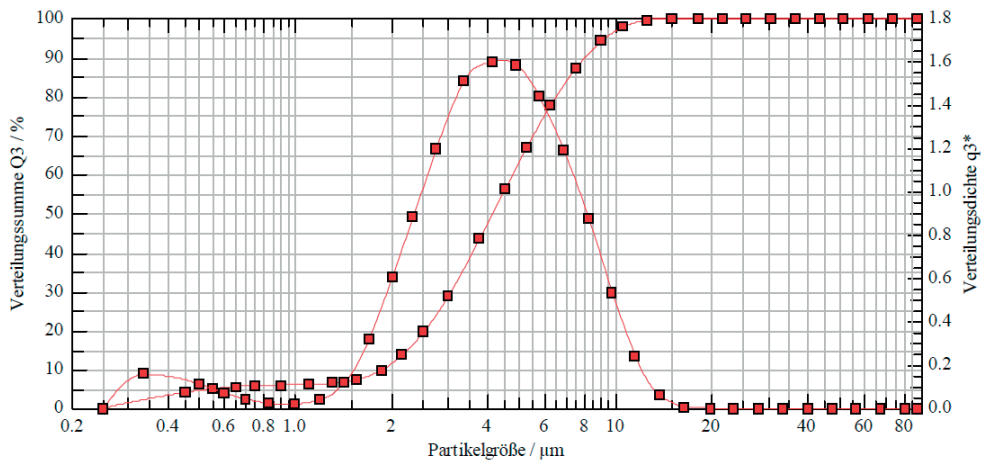
$x_{10} = 1,75 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,99 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,94 \mu\text{m}$	SMD = 2,37 µm	VMD = 4,44 µm
$x_{16} = 2,22 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,90 \mu\text{m}$	$x_{99} = 12,03 \mu\text{m}$	$S_v = 2,53 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 25287,26 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h3R3

2016-08-11, 10:19:24,212

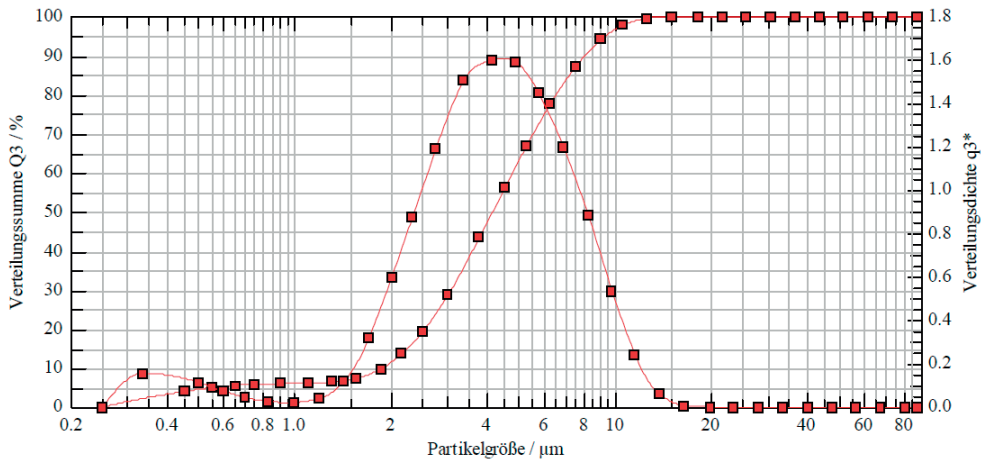
$x_{10} = 1,87 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,13 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,12 \mu\text{m}$	SMD = 2,53 µm	VMD = 4,57 µm
$x_{16} = 2,29 \mu\text{m}$	$x_{84} = 7,08 \mu\text{m}$	$x_{99} = 11,97 \mu\text{m}$	$S_v = 2,37 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 23709,07 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V0h3R3

2016-08-11, 10:19:45,576

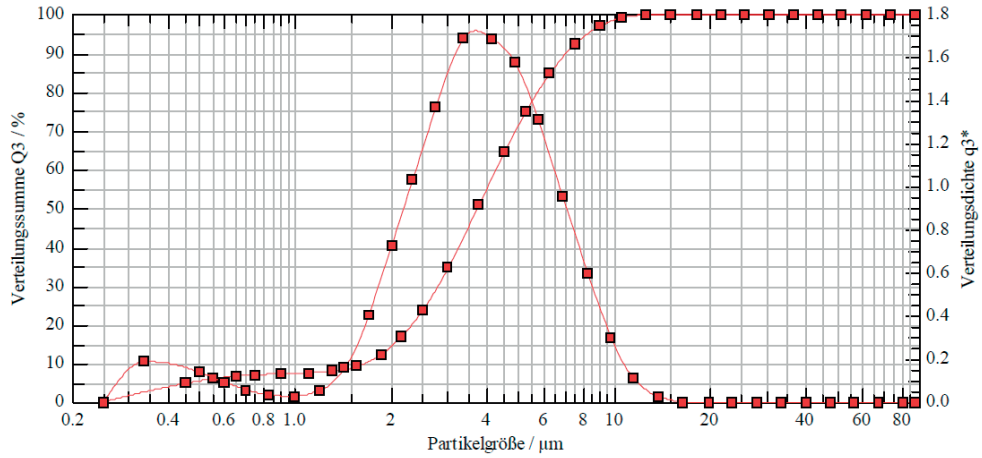
$x_{10} = 1,87 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,14 \mu\text{m}$	$x_{90} = 8,12 \mu\text{m}$	SMD = 2,53 µm	VMD = 4,57 µm
$x_{16} = 2,29 \mu\text{m}$	$x_{84} = 7,09 \mu\text{m}$	$x_{99} = 11,96 \mu\text{m}$	$S_v = 2,37 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 23679,63 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V1h1R1

2016-08-10, 14:27:10,416

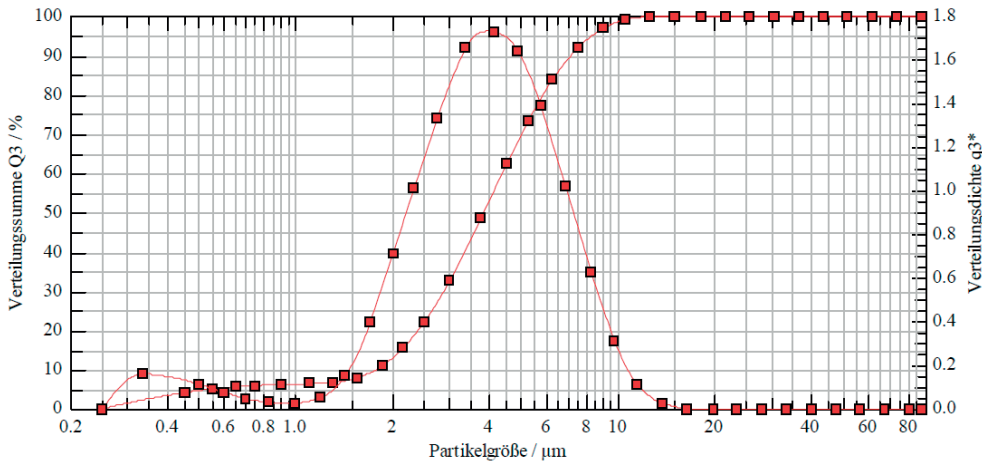
$x_{10} = 1,63 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,71 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,12 \mu\text{m}$	SMD = 2,25 µm	VMD = 4,07 µm
$x_{16} = 2,09 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,18 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,53 \mu\text{m}$	$S_v = 2,67 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 26681,09 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V1h1R2

2016-08-10, 14:29:20,835

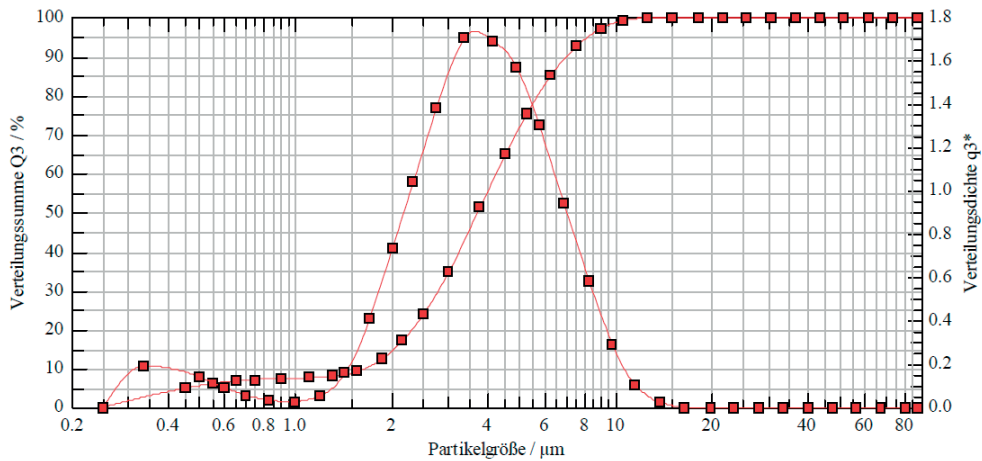
$x_{10} = 1,76 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,82 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,20 \mu\text{m}$	SMD = 2,40 µm	VMD = 4,17 µm
$x_{16} = 2,17 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,27 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,57 \mu\text{m}$	$S_v = 2,50 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24952,91 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V1h1R1

2016-08-10, 14:27:31,785

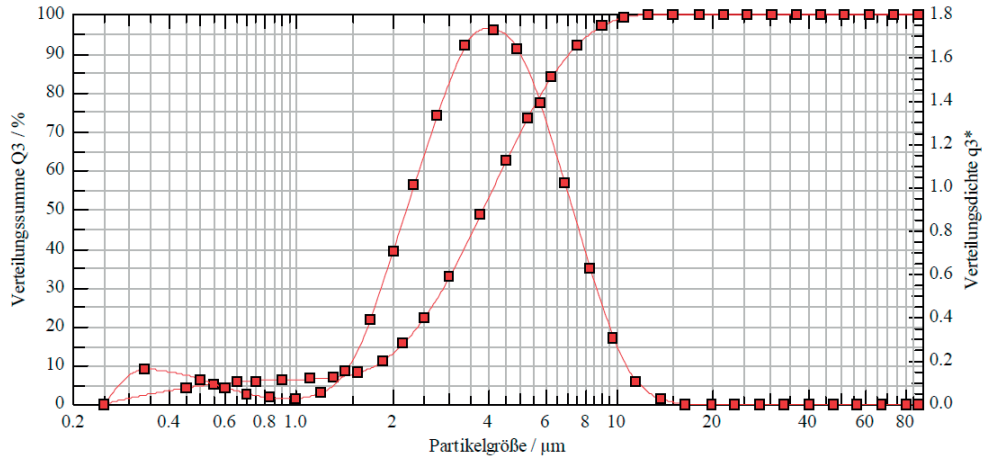
$x_{10} = 1,63 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,69 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,08 \mu\text{m}$	SMD = 2,23 µm	VMD = 4,04 µm
$x_{16} = 2,08 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,14 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,46 \mu\text{m}$	$S_v = 2,69 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 26852,07 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h1R2

2016-08-10, 14:29:42,203

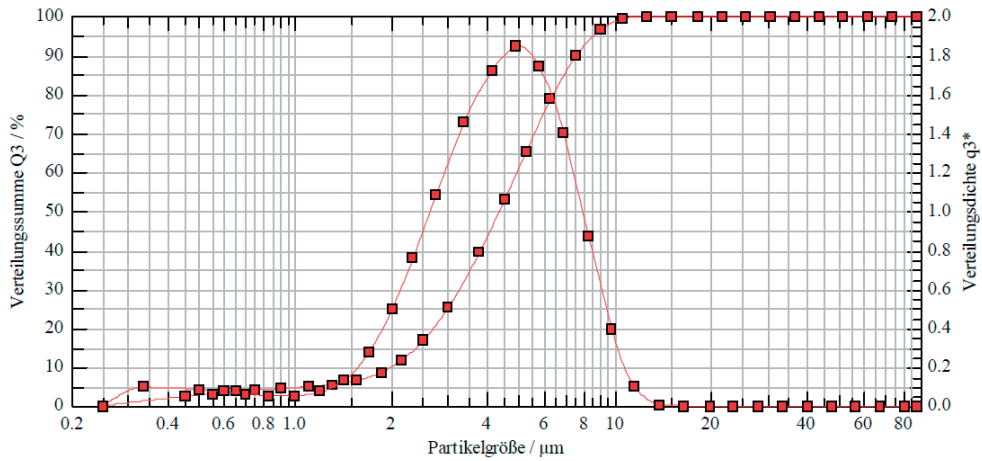
$x_{10} = 1,76 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,82 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,19 \mu\text{m}$	SMD = 2,40 µm	VMD = 4,17 µm
$x_{16} = 2,17 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,26 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,49 \mu\text{m}$	$S_v = 2,50 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24993,76 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h1R3

2016-08-10, 14:31:33,033

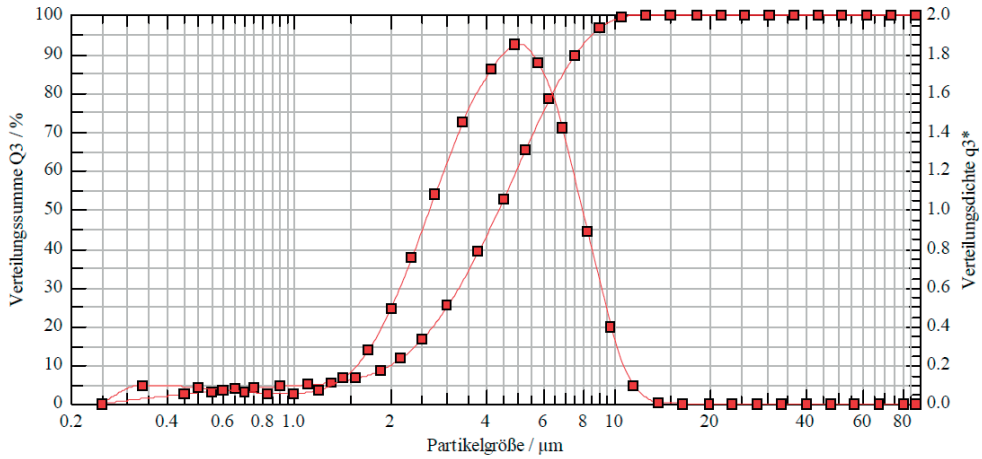
$x_{10} = 1,98 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,33 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,57 \mu\text{m}$	SMD = 2,85 µm	VMD = 4,58 µm
$x_{16} = 2,45 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,86 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,38 \mu\text{m}$	$S_v = 2,11 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 21077,76 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h1R3

2016-08-10, 14:31:54,403

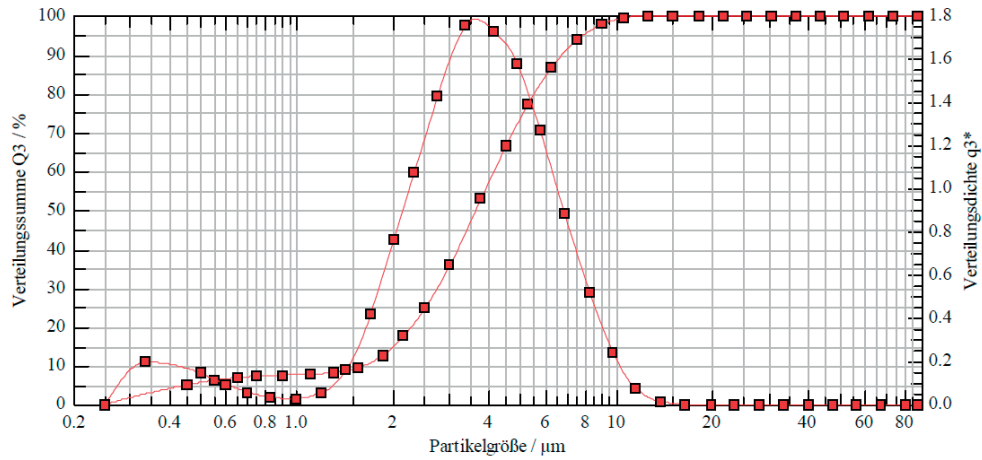
$x_{10} = 1,99 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,35 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,58 \mu\text{m}$	SMD = 2,86 µm	VMD = 4,59 µm
$x_{16} = 2,46 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,88 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,36 \mu\text{m}$	$S_v = 2,10 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 20981,37 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h2R1

2016-08-10, 14:47:03,786

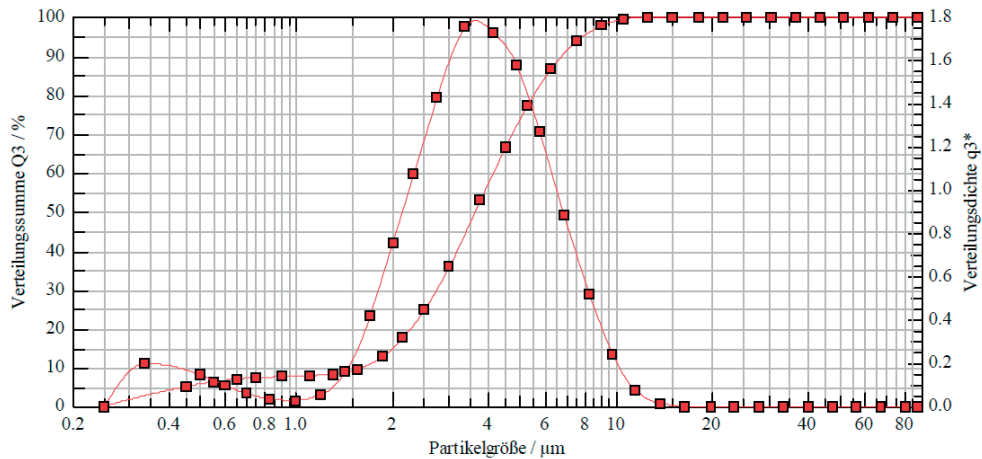
$x_{10} = 1,60 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,62 \mu\text{m}$	$x_{90} = 6,84 \mu\text{m}$	SMD = 2,19 μm	VMD = 3,93 μm
$x_{16} = 2,05 \mu\text{m}$	$x_{84} = 5,97 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,16 \mu\text{m}$	$S_v = 2,74 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 27352,98 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h2R1

2016-08-10, 14:47:25,152

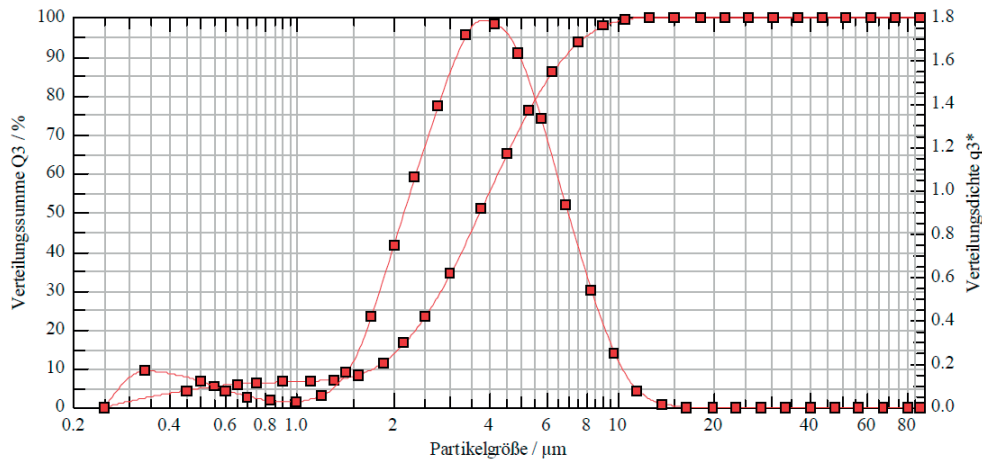
$x_{10} = 1,60 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,62 \mu\text{m}$	$x_{90} = 6,84 \mu\text{m}$	SMD = 2,19 μm	VMD = 3,93 μm
$x_{16} = 2,05 \mu\text{m}$	$x_{84} = 5,97 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,16 \mu\text{m}$	$S_v = 2,75 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 27452,57 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h2R2

2016-08-10, 14:48:49,839

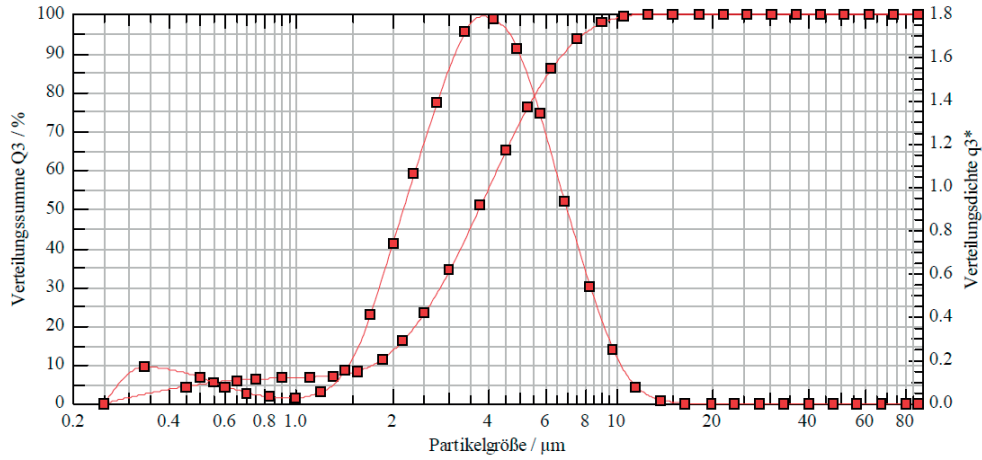
$x_{10} = 1,71 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,71 \mu\text{m}$	$x_{90} = 6,93 \mu\text{m}$	SMD = 2,33 μm	VMD = 4,03 μm
$x_{16} = 2,13 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,05 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,24 \mu\text{m}$	$S_v = 2,57 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 25696,76 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h2R2

2016-08-10, 14:49:11.204

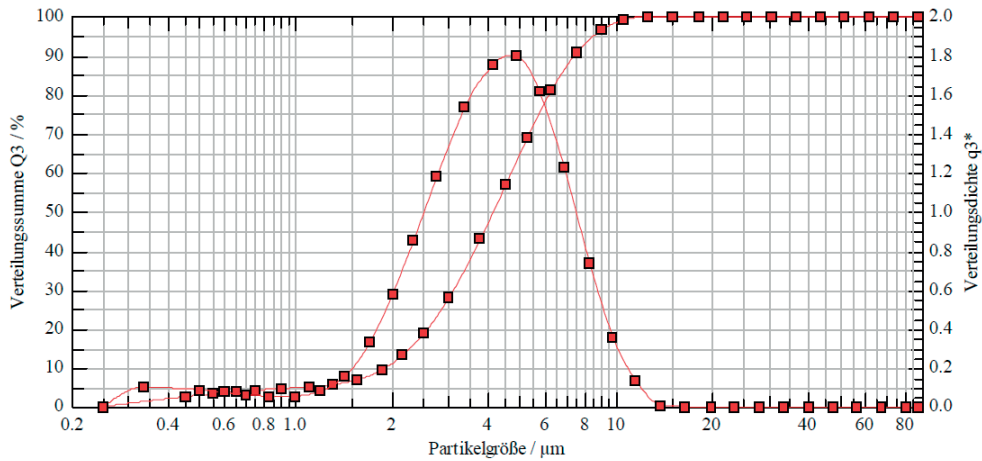
$x_{10} = 1,72 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,71 \mu\text{m}$	$x_{90} = 6,93 \mu\text{m}$	SMD = 2,33 μm	VMD = 4,03 μm
$x_{16} = 2,14 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,06 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,22 \mu\text{m}$	$S_V = 2,57 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 25732,30 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h2R3

2016-08-10, 14:50:27.931

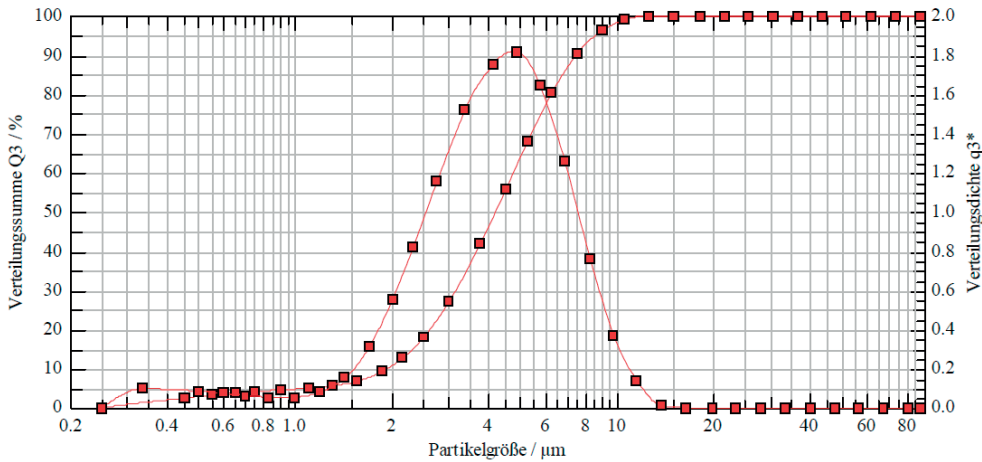
$x_{10} = 1,89 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,13 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,41 \mu\text{m}$	SMD = 2,74 μm	VMD = 4,42 μm
$x_{16} = 2,33 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,63 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,65 \mu\text{m}$	$S_V = 2,19 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 21910,38 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h2R3

2016-08-10, 14:50:49.301

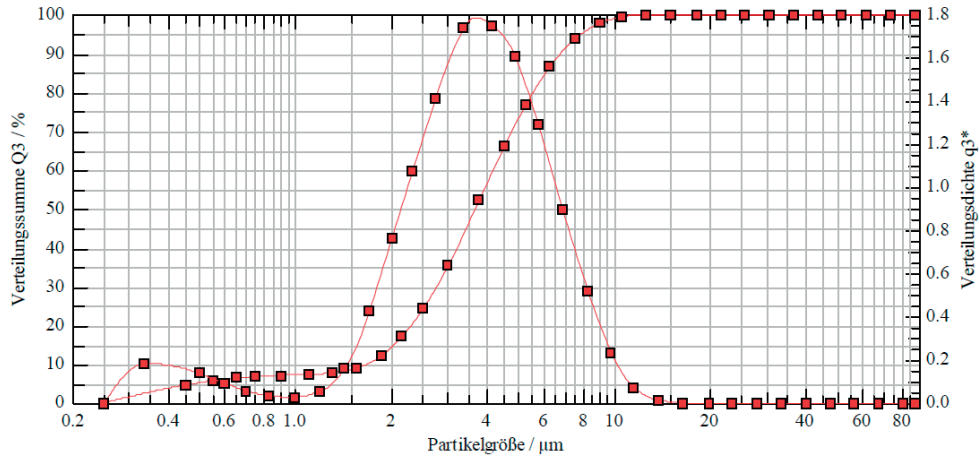
$x_{10} = 1,92 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,18 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,44 \mu\text{m}$	SMD = 2,77 μm	VMD = 4,46 μm
$x_{16} = 2,36 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,69 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,72 \mu\text{m}$	$S_V = 2,16 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 21623,06 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h3R1

2016-08-10, 15:42:38.611

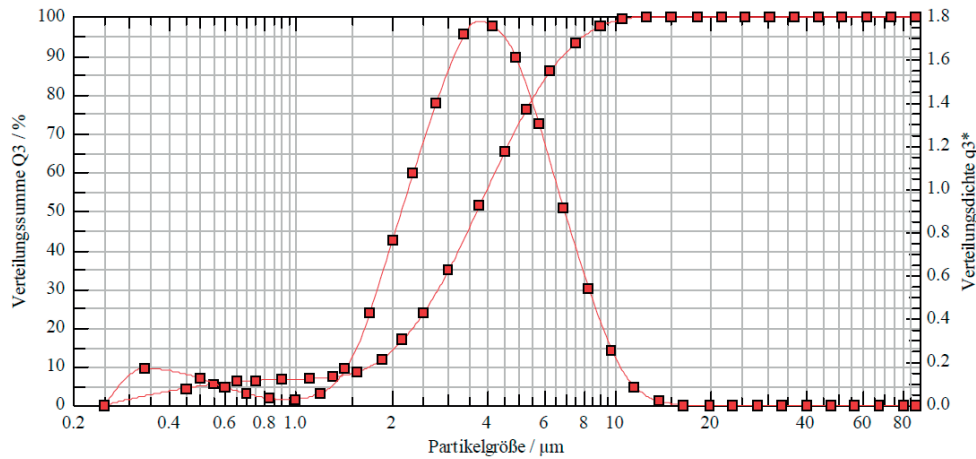
$x_{10} = 1,64 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,65 \mu\text{m}$	$x_{90} = 6,85 \mu\text{m}$	SMD = 2,25 µm	VMD = 3,96 µm
$x_{16} = 2,08 \mu\text{m}$	$x_{84} = 5,98 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,15 \mu\text{m}$	$S_v = 2,67 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 26711,62 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h3R1

2016-08-10, 15:42:59.977

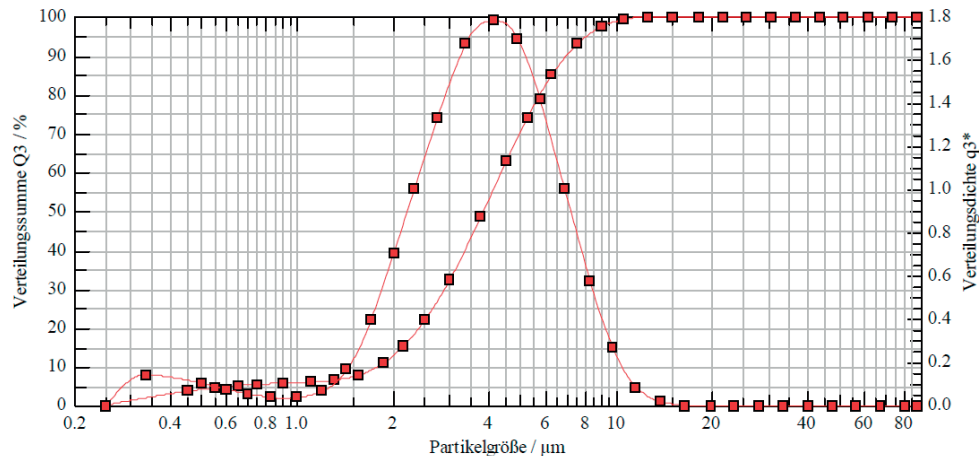
$x_{10} = 1,69 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,68 \mu\text{m}$	$x_{90} = 6,94 \mu\text{m}$	SMD = 2,31 µm	VMD = 4,01 µm
$x_{16} = 2,11 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,05 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,30 \mu\text{m}$	$S_v = 2,59 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 25940,69 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h3R2

2016-08-10, 15:44:39.250

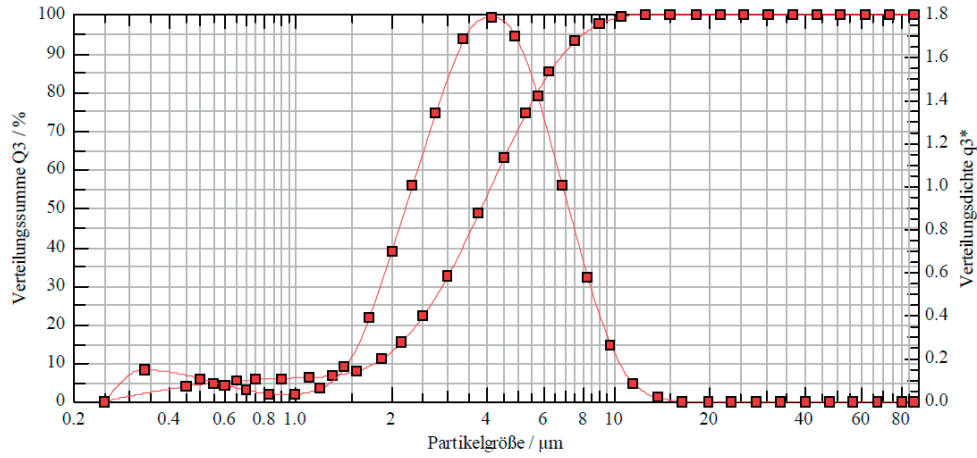
$x_{10} = 1,77 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,82 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,05 \mu\text{m}$	SMD = 2,46 µm	VMD = 4,13 µm
$x_{16} = 2,18 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,16 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,31 \mu\text{m}$	$S_v = 2,44 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24395,00 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h3R2

2016-08-10, 15:45:00.622

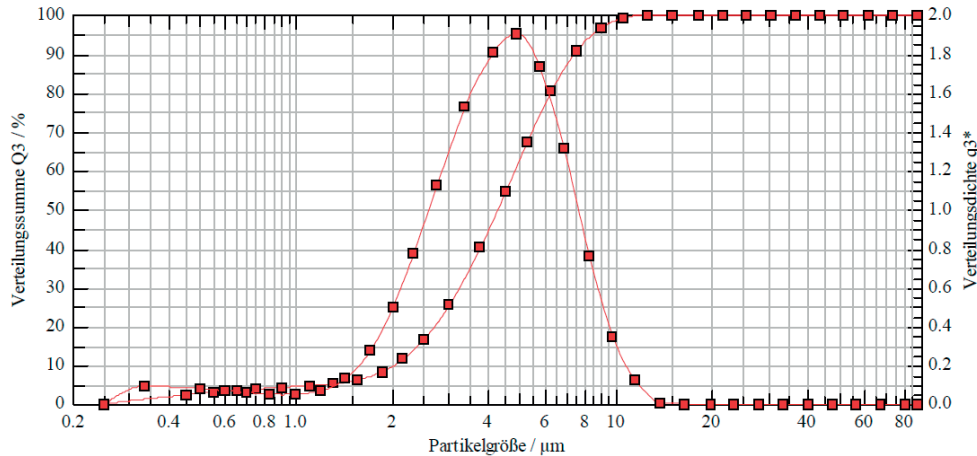
$x_{10} = 1,77 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,81 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,03 \mu\text{m}$	SMD = 2,44 µm	VMD = 4,12 µm
$x_{16} = 2,18 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,15 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,27 \mu\text{m}$	$S_v = 2,46 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 24616,32 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h3R3

2016-08-10, 15:45:59.881

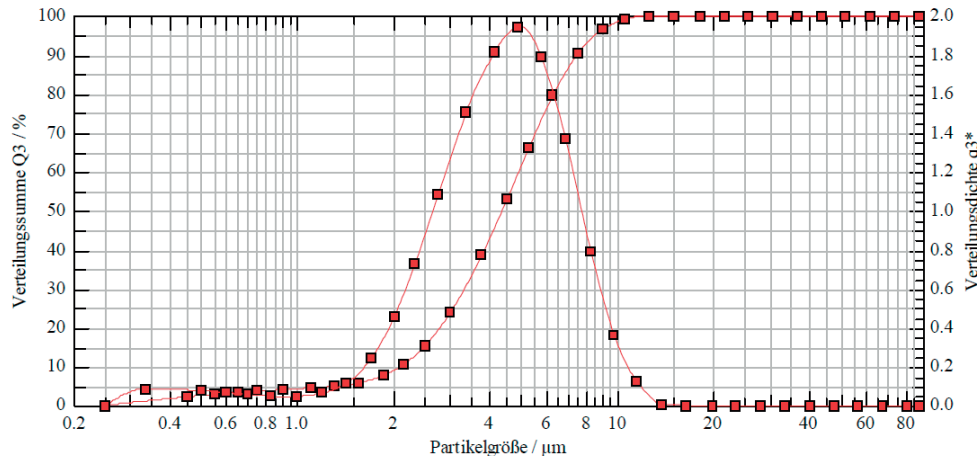
$x_{10} = 2,01 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,26 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,41 \mu\text{m}$	SMD = 2,86 µm	VMD = 4,51 µm
$x_{16} = 2,46 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,69 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,47 \mu\text{m}$	$S_v = 2,10 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 20951,62 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V1h3R3

2016-08-10, 15:46:21.250

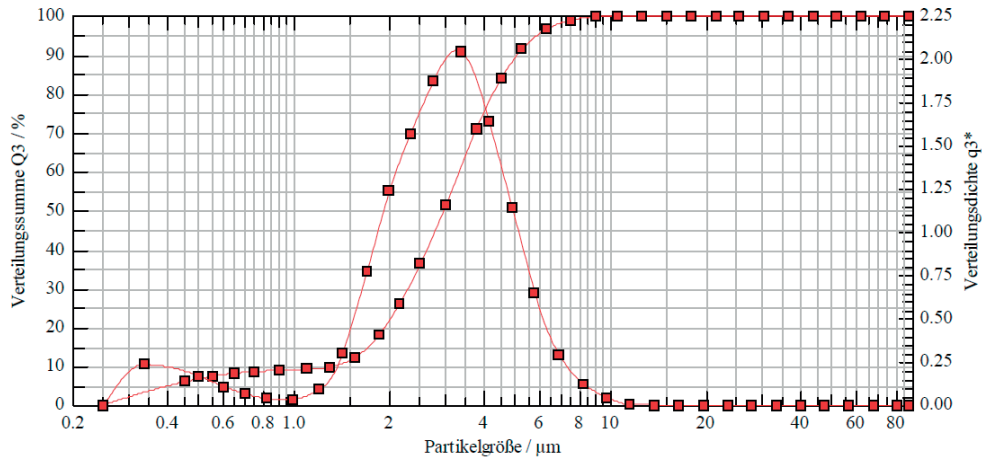
$x_{10} = 2,08 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,34 \mu\text{m}$	$x_{90} = 7,45 \mu\text{m}$	SMD = 2,93 µm	VMD = 4,58 µm
$x_{16} = 2,53 \mu\text{m}$	$x_{84} = 6,76 \mu\text{m}$	$x_{99} = 10,48 \mu\text{m}$	$S_v = 2,05 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 20457,68 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h1R1

2016-08-11, 09:05:06,230

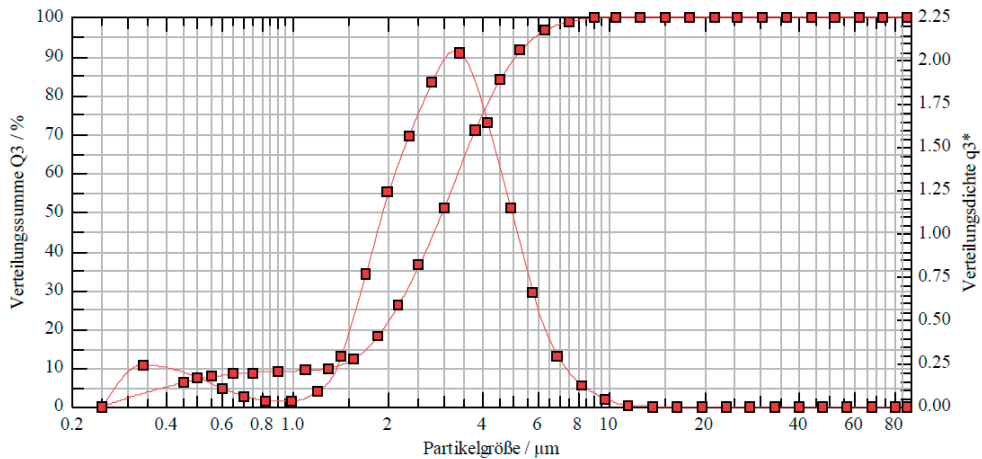
$x_{10} = 1,32 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,96 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,09 \mu\text{m}$	SMD = 1,86 μm	VMD = 3,11 μm
$x_{16} = 1,74 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,50 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,85 \mu\text{m}$	$S_v = 3,23 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 32312,09 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h1R1

2016-08-11, 09:05:27,594

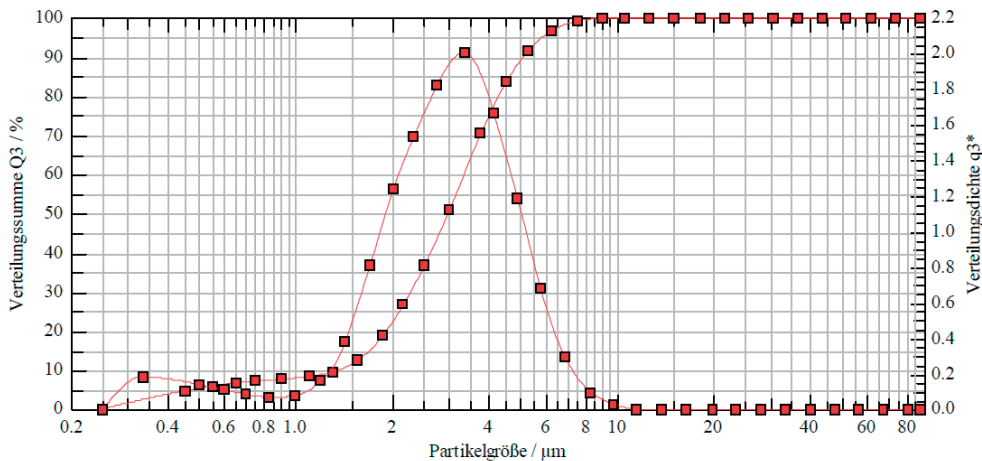
$x_{10} = 1,31 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,96 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,10 \mu\text{m}$	SMD = 1,85 μm	VMD = 3,11 μm
$x_{16} = 1,75 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,52 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,88 \mu\text{m}$	$S_v = 3,25 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 32450,89 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h1R2

2016-08-11, 09:07:12,481

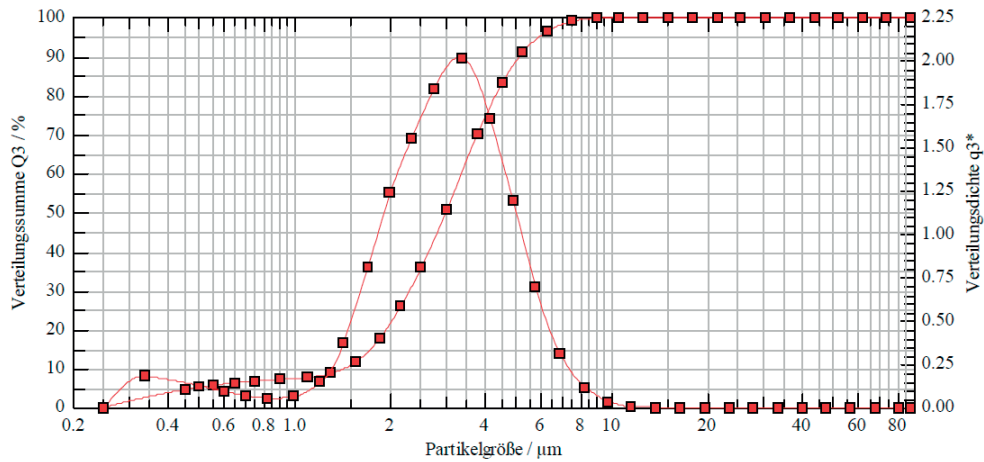
$x_{10} = 1,34 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,96 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,10 \mu\text{m}$	SMD = 1,95 μm	VMD = 3,11 μm
$x_{16} = 1,72 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,53 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,46 \mu\text{m}$	$S_v = 3,07 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 30749,60 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h1R2

2016-08-11, 09:07:33,848

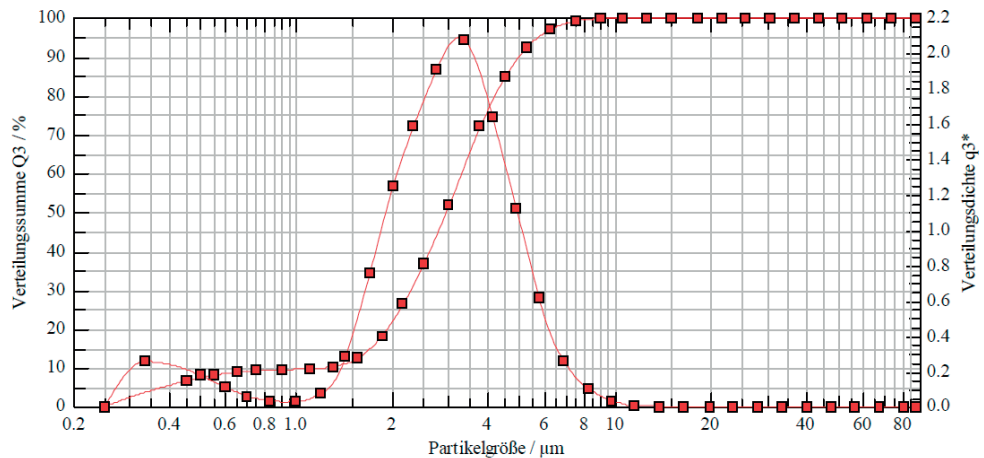
$x_{10} = 1,41 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,98 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,14 \mu\text{m}$	SMD = 1,99 μm	VMD = 3,15 μm
$x_{16} = 1,76 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,57 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,74 \mu\text{m}$	$S_v = 3,01 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 30107,58 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h2R1

2016-08-11, 09:11:23,546

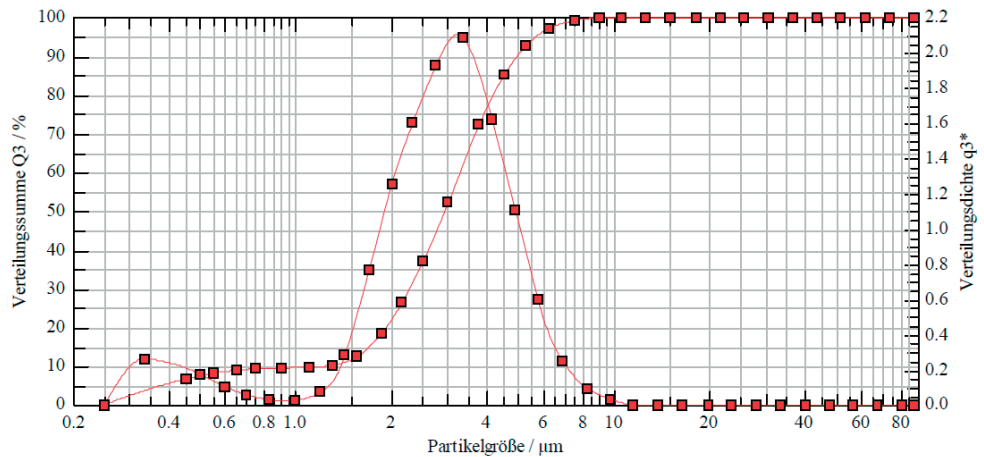
$x_{10} = 1,21 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,94 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,02 \mu\text{m}$	SMD = 1,81 μm	VMD = 3,07 μm
$x_{16} = 1,74 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,46 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,50 \mu\text{m}$	$S_v = 3,32 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 33198,03 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h2R1

2016-08-11, 09:11:44,914

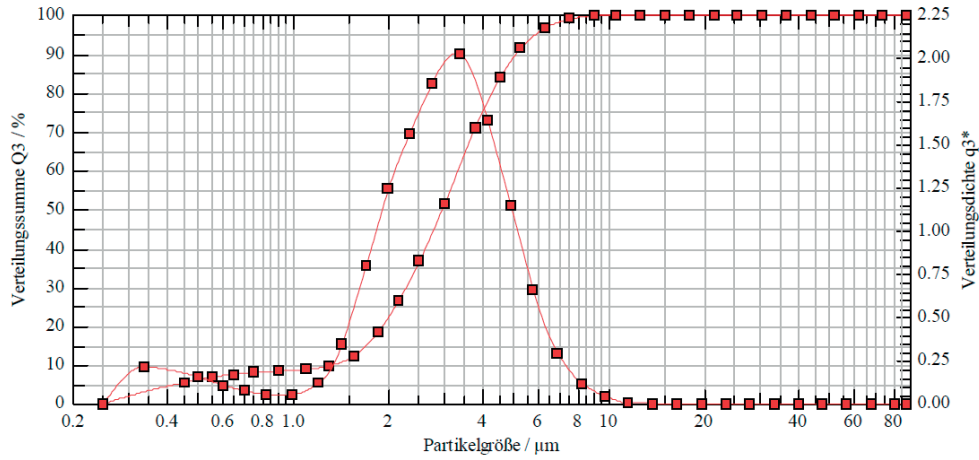
$x_{10} = 1,22 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,93 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,99 \mu\text{m}$	SMD = 1,80 μm	VMD = 3,05 μm
$x_{16} = 1,73 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,43 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,45 \mu\text{m}$	$S_v = 3,34 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 33360,48 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V2h2R2NEU

2016-08-16, 14:44:35.472

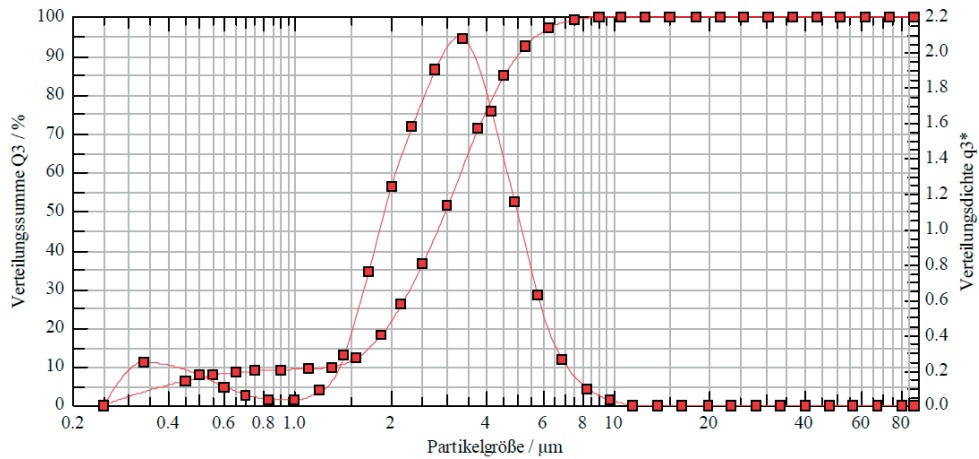
$x_{10} = 1,33 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,95 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,10 \mu\text{m}$	$\text{SMD} = 1,89 \mu\text{m}$	$\text{VMD} = 3,11 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,73 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,51 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,80 \mu\text{m}$	$S_v = 3,17 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 31662,74 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V2h3R1

2016-08-11, 09:27:30.765

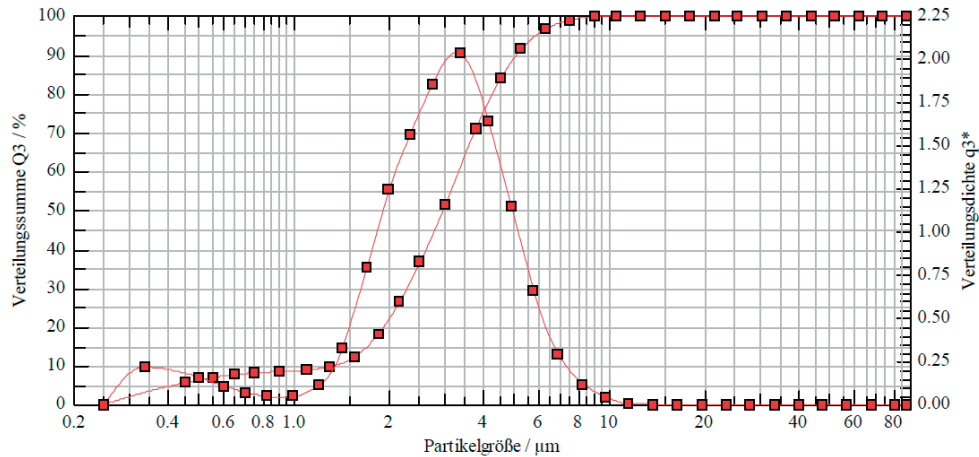
$x_{10} = 1,31 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,96 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,03 \mu\text{m}$	$\text{SMD} = 1,84 \mu\text{m}$	$\text{VMD} = 3,08 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,75 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,47 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,45 \mu\text{m}$	$S_v = 3,26 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 32635,89 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V2h2R2NEU

2016-08-16, 14:44:57.188

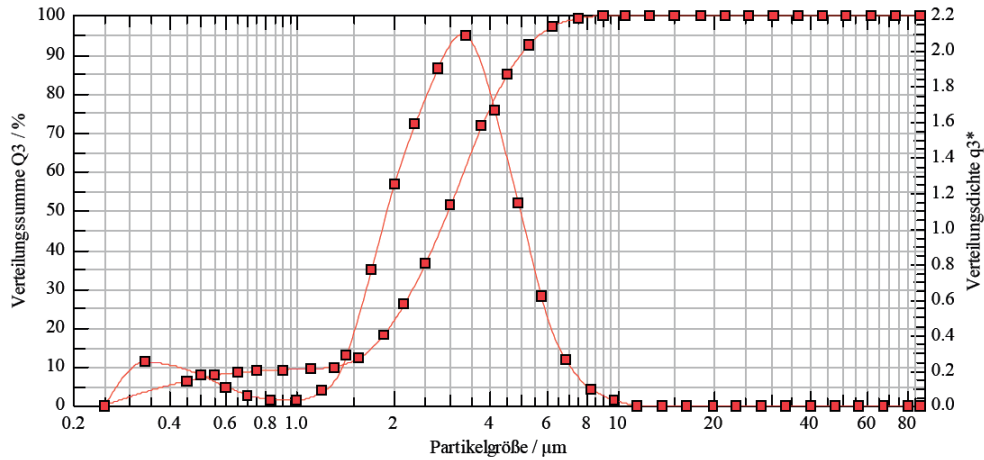
$x_{10} = 1,33 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,96 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,10 \mu\text{m}$	$\text{SMD} = 1,89 \mu\text{m}$	$\text{VMD} = 3,11 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,74 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,51 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,83 \mu\text{m}$	$S_v = 3,18 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 31776,17 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h3R1

2016-08-11, 09:27:52,131

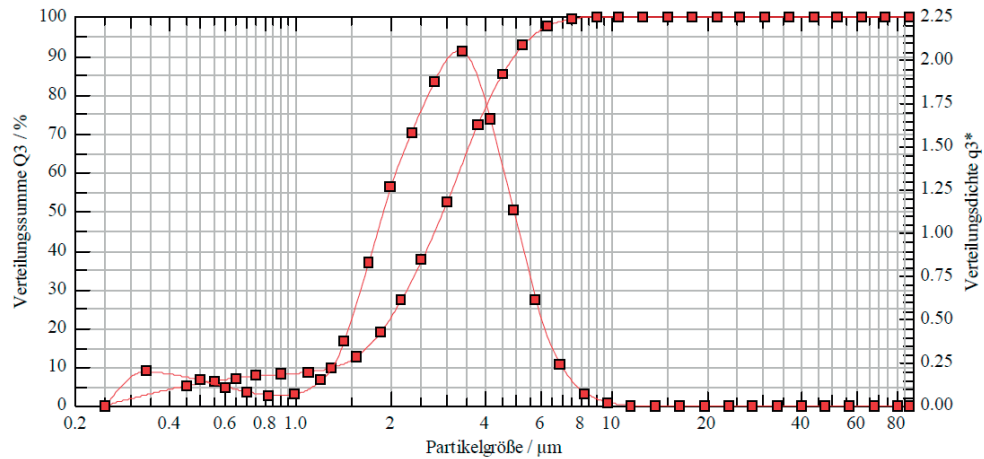
$x_{10} = 1,31 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,95 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,01 \mu\text{m}$	SMD = 1,83 µm	VMD = 3,08 µm
$x_{16} = 1,75 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,46 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,44 \mu\text{m}$	$S_v = 3,27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 32705,33 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V2h3R2

2016-08-11, 09:29:27,891

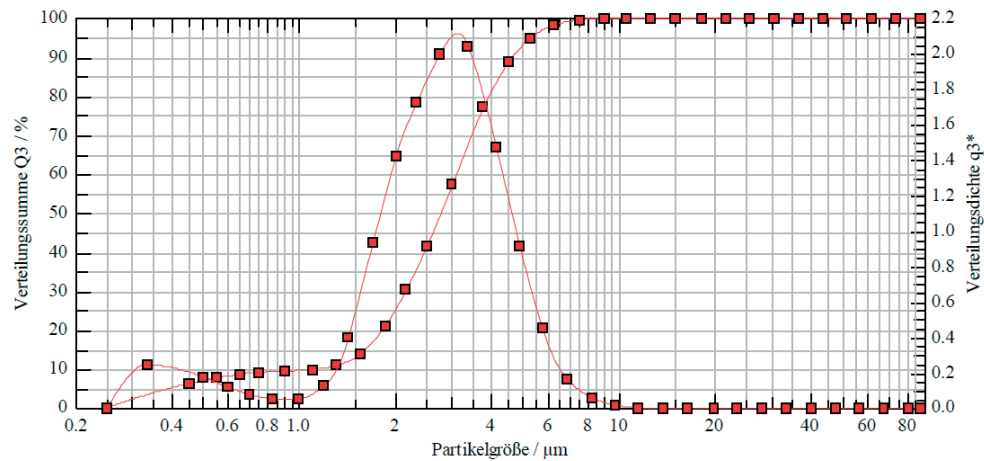
$x_{10} = 1,33 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,92 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,97 \mu\text{m}$	SMD = 1,91 µm	VMD = 3,05 µm
$x_{16} = 1,72 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,43 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,28 \mu\text{m}$	$S_v = 3,14 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 31441,56 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V3h1R1

2016-08-11, 09:39:32,567

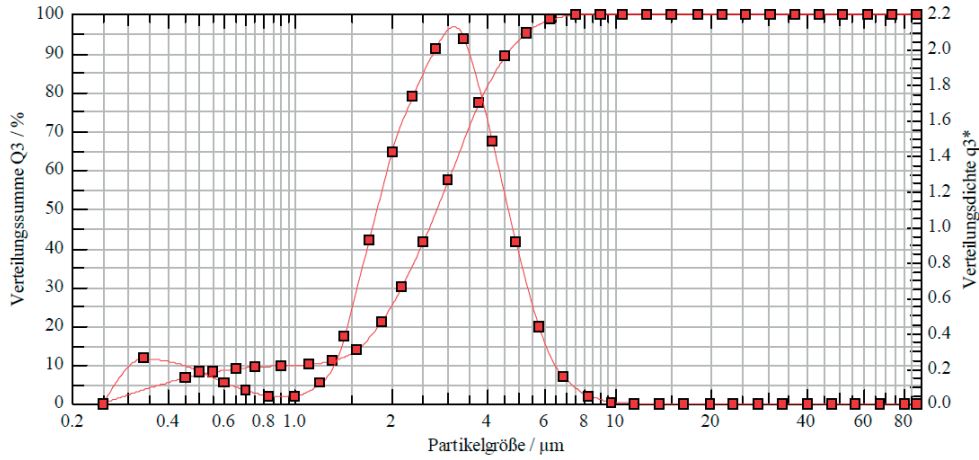
$x_{10} = 1,13 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,77 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,66 \mu\text{m}$	SMD = 1,76 µm	VMD = 2,88 µm
$x_{16} = 1,64 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,20 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,04 \mu\text{m}$	$S_v = 3,41 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 34111,56 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V3h1R1

2016-08-11, 09:39:53₉₃₄

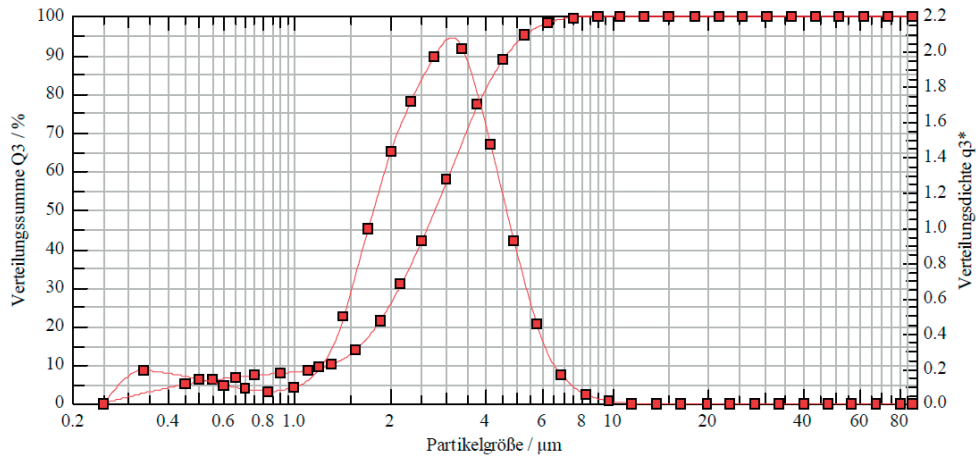
$x_{10} = 1,08 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,77 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,62 \mu\text{m}$	SMD = 1,74 µm	VMD = 2,86 µm
$x_{16} = 1,64 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,18 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,86 \mu\text{m}$	$S_v = 3,45 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 34462,04 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V3h1R2

2016-08-11, 09:41:13₉₂₈

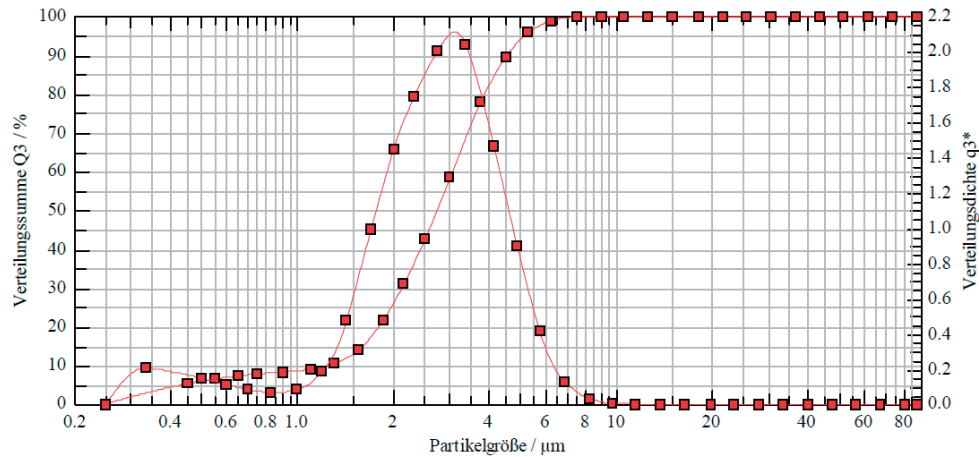
$x_{10} = 1,30 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,76 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,66 \mu\text{m}$	SMD = 1,86 µm	VMD = 2,88 µm
$x_{16} = 1,64 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,20 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,96 \mu\text{m}$	$S_v = 3,22 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 32226,31 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V3h1R2

2016-08-11, 09:41:35₃₁₁

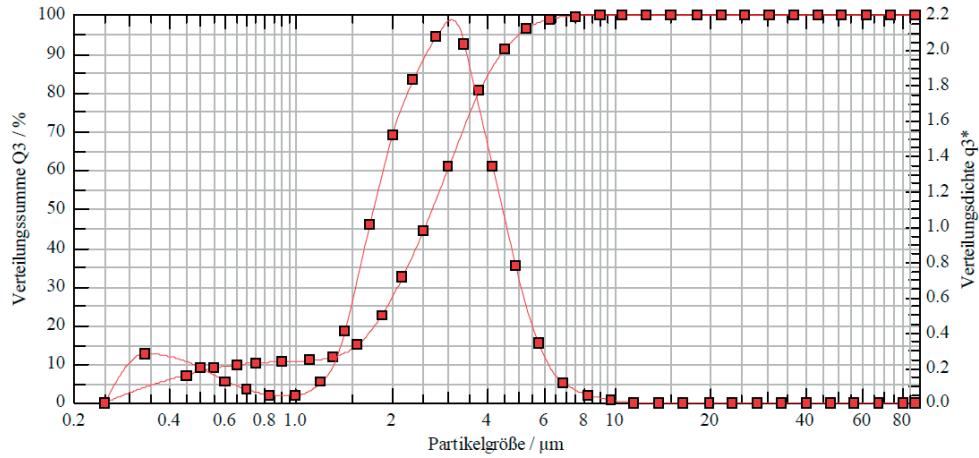
$x_{10} = 1,24 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,74 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,54 \mu\text{m}$	SMD = 1,82 µm	VMD = 2,84 µm
$x_{16} = 1,63 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,13 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,56 \mu\text{m}$	$S_v = 3,30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 33007,15 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V3h2R1

2016-08-11, 09:44:54.652

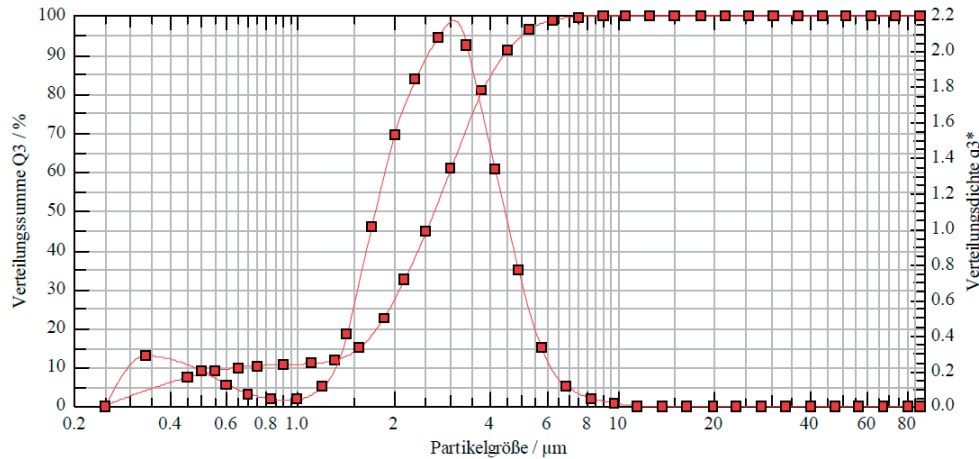
$x_{10} = 0,72 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,67 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,43 \mu\text{m}$	SMD = 1,66 µm	VMD = 2,75 µm
$x_{16} = 1,60 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,00 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,64 \mu\text{m}$	$S_v = 3,61 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 36087,32 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V3h2R1

2016-08-11, 09:45:16.026

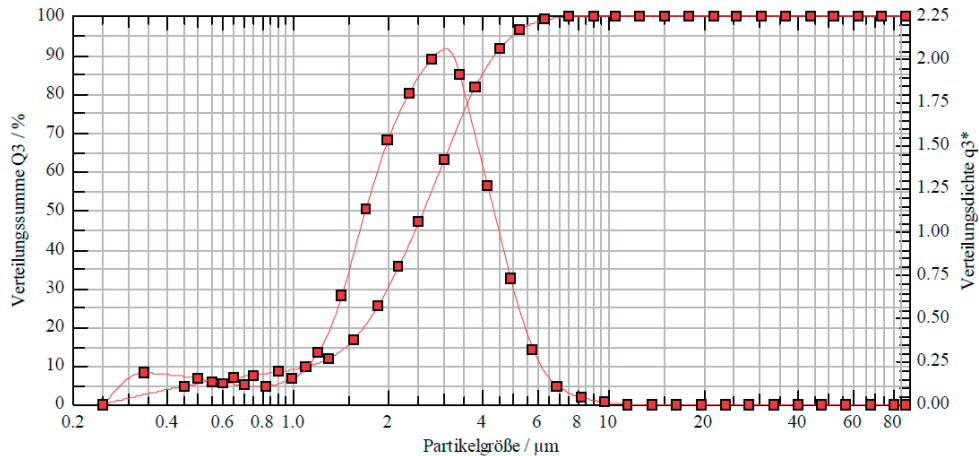
$x_{10} = 0,69 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,67 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,42 \mu\text{m}$	SMD = 1,66 µm	VMD = 2,75 µm
$x_{16} = 1,60 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,99 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,64 \mu\text{m}$	$S_v = 3,62 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 36232,33 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V3h2R2

2016-08-11, 09:46:48.486

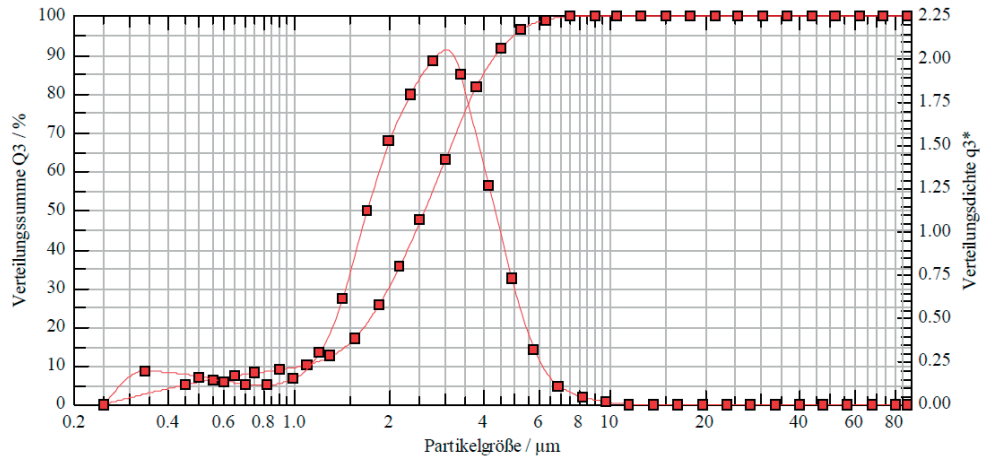
$x_{10} = 1,13 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,59 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,39 \mu\text{m}$	SMD = 1,78 µm	VMD = 2,71 µm
$x_{16} = 1,52 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,94 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,53 \mu\text{m}$	$S_v = 3,38 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 33769,28 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V3h2R2

2016-08-11, 09:47:09,851

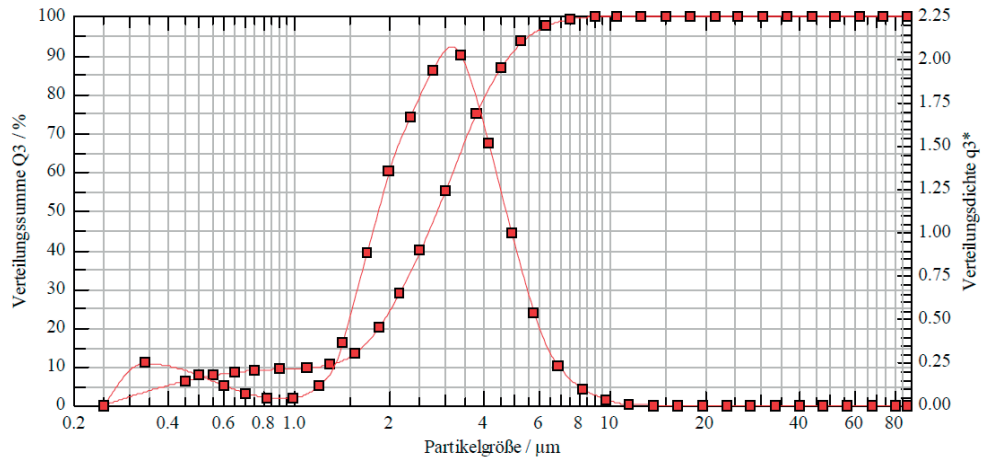
$x_{10} = 1,07 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,59 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,39 \mu\text{m}$	$SMD = 1,75 \mu\text{m}$	$VMD = 2,70 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,50 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,94 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,56 \mu\text{m}$	$S_v = 3,44 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 34354,02 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V3h3R1

2016-08-11, 09:51:30,503

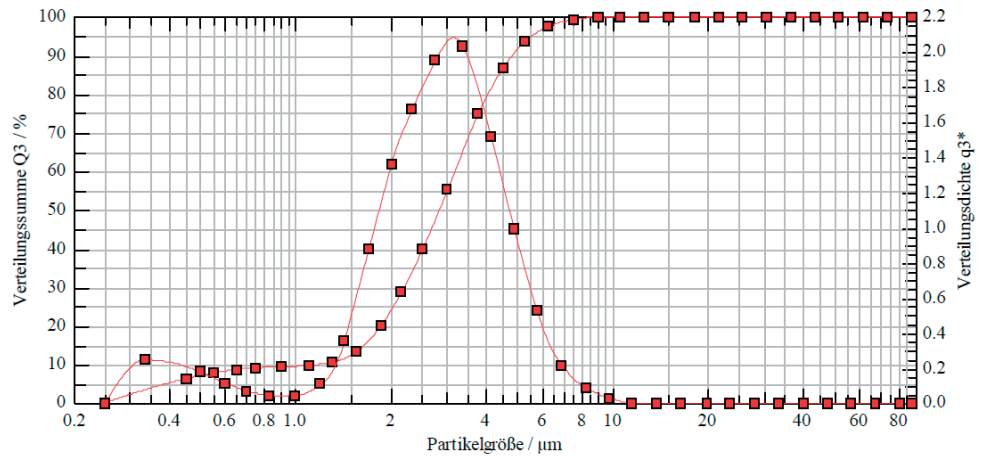
$x_{10} = 1,20 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,84 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,88 \mu\text{m}$	$SMD = 1,79 \mu\text{m}$	$VMD = 2,97 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,67 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,34 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,45 \mu\text{m}$	$S_v = 3,35 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 33475,33 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
09.08., Di; V3h3R1

2016-08-11, 09:51:51,868

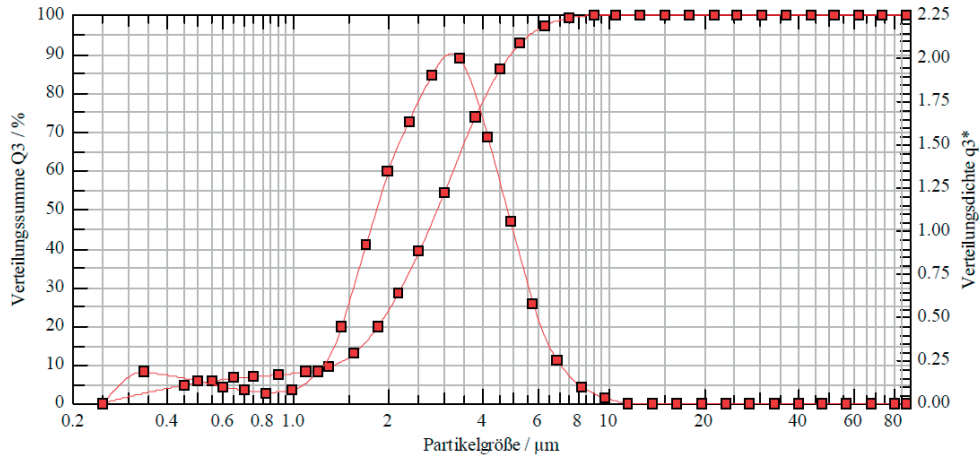
$x_{10} = 1,17 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,83 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,86 \mu\text{m}$	$SMD = 1,78 \mu\text{m}$	$VMD = 2,96 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,67 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,32 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,37 \mu\text{m}$	$S_v = 3,37 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 33676,64 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V3h3R2

2016-08-11, 09:52:38,306

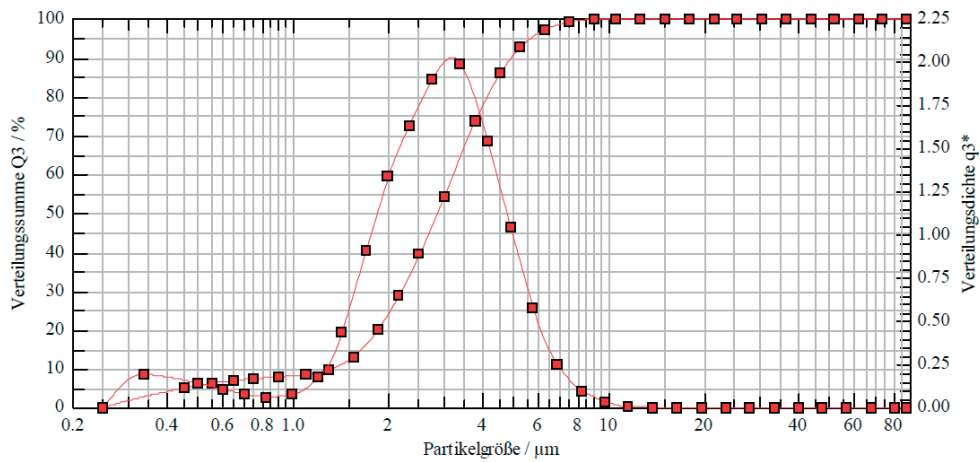
$x_{10} = 1,35 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,86 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,95 \mu\text{m}$	$SMD = 1,93 \mu\text{m}$	$VMD = 3,02 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,69 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,39 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,44 \mu\text{m}$	$S_v = 3,10 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 31031,63 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V3h3R2

2016-08-11, 09:52:59,672

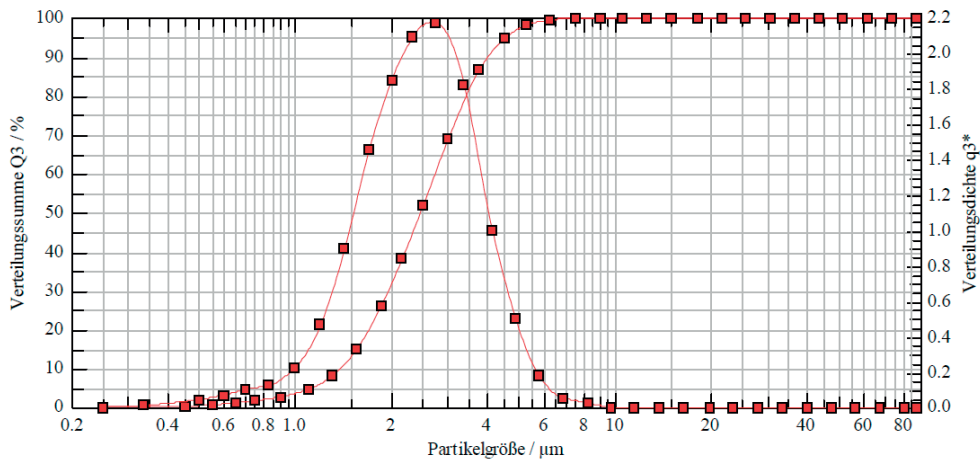
$x_{10} = 1,32 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,86 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,95 \mu\text{m}$	$SMD = 1,90 \mu\text{m}$	$VMD = 3,01 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,68 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,39 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,47 \mu\text{m}$	$S_v = 3,16 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 31628,59 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V4h1R1

2016-08-11, 08:16:20,537

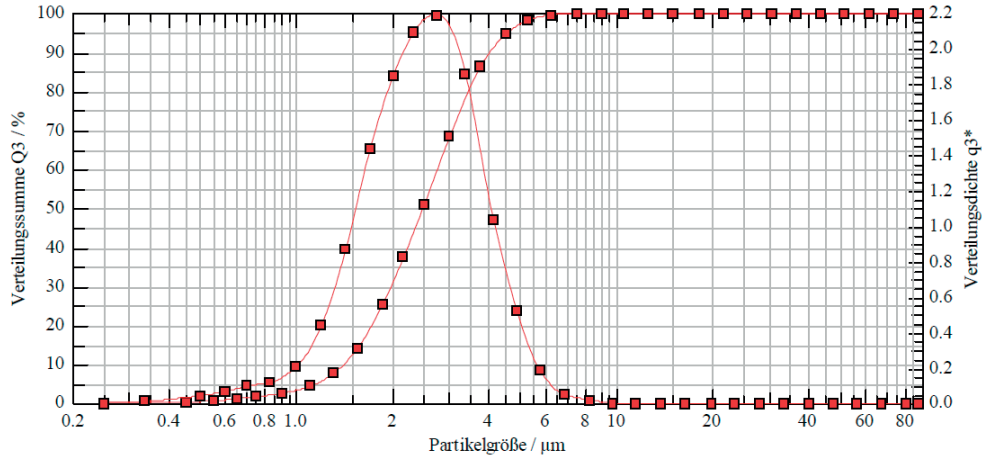
$x_{10} = 1,37 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,45 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,06 \mu\text{m}$	$SMD = 2,13 \mu\text{m}$	$VMD = 2,61 \mu\text{m}$
$x_{16} = 1,58 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,63 \mu\text{m}$	$x_{99} = 5,96 \mu\text{m}$	$S_v = 2,81 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 28141,07 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V4h1R1

2016-08-11, 08:16:42.263

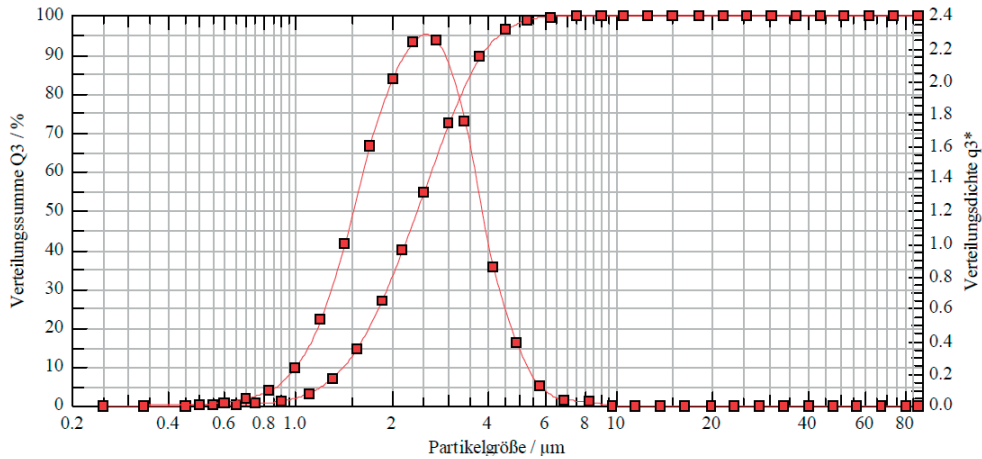
$x_{10} = 1,39 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,47 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,08 \mu\text{m}$	SMD = 2,16 µm	VMD = 2,63 µm
$x_{16} = 1,60 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,65 \mu\text{m}$	$x_{99} = 5,90 \mu\text{m}$	$S_v = 2,78 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 27831,25 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V4h2R1

2016-08-11, 08:20:31.912

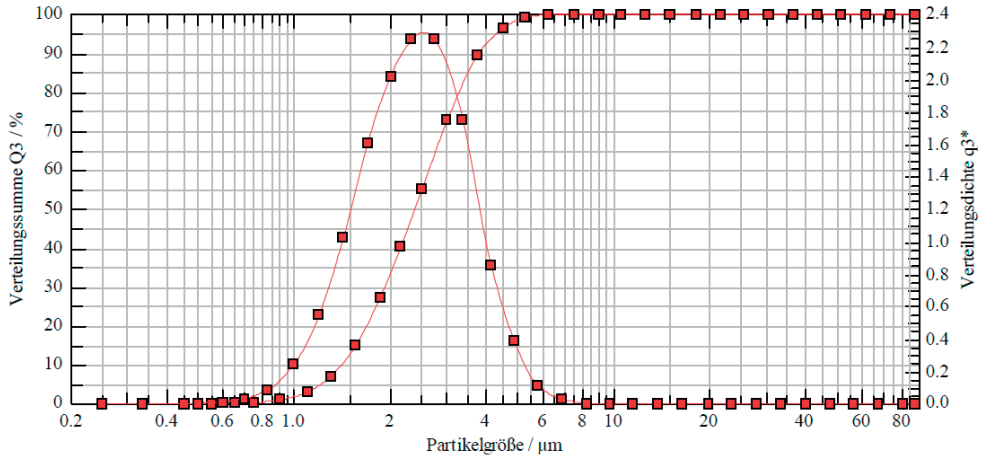
$x_{10} = 1,40 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,39 \mu\text{m}$	$x_{90} = 3,83 \mu\text{m}$	SMD = 2,17 µm	VMD = 2,54 µm
$x_{16} = 1,58 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,52 \mu\text{m}$	$x_{99} = 5,63 \mu\text{m}$	$S_v = 2,76 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 27602,89 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V4h2R1

2016-08-11, 08:20:53.281

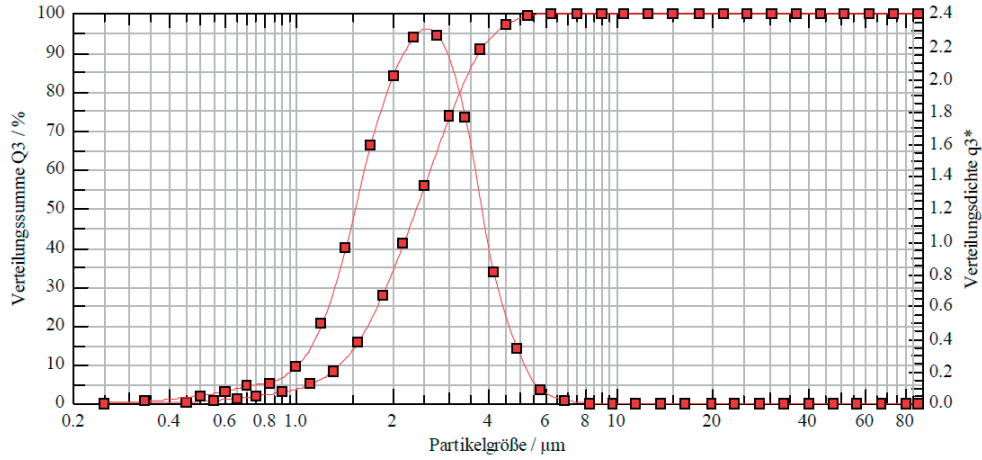
$x_{10} = 1,40 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,38 \mu\text{m}$	$x_{90} = 3,79 \mu\text{m}$	SMD = 2,17 µm	VMD = 2,53 µm
$x_{16} = 1,58 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,50 \mu\text{m}$	$x_{99} = 5,30 \mu\text{m}$	$S_v = 2,76 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 27600,17 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V4h3R1

2016-08-16, 14:57:43.121

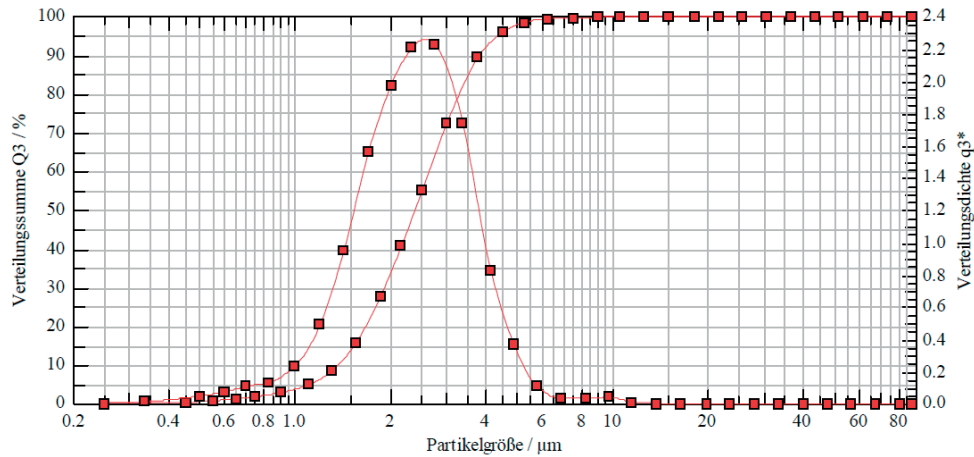
$x_{10} = 1,36 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,37 \mu\text{m}$	$x_{90} = 3,72 \mu\text{m}$	SMD = 2,07 μm	VMD = 2,48 μm
$x_{16} = 1,56 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,46 \mu\text{m}$	$x_{99} = 5,17 \mu\text{m}$	$S_v = 2,90 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 28986,88 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V4h3R1

2016-08-16, 14:58:04.485

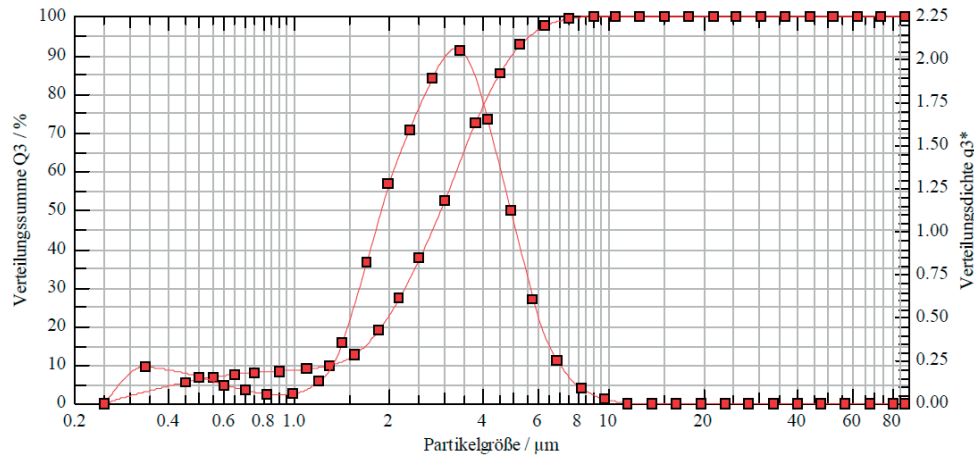
$x_{10} = 1,35 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,38 \mu\text{m}$	$x_{90} = 3,82 \mu\text{m}$	SMD = 2,08 μm	VMD = 2,54 μm
$x_{16} = 1,56 \mu\text{m}$	$x_{84} = 3,51 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,03 \mu\text{m}$	$S_v = 2,88 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 28814,88 \text{ cm}^2/\text{g}$



HELOS (Hi189) & UNIVERSAL, R2: 0.25/0.45...87.5µm
 09.08., Di; V2h3R2

2016-08-11, 09:29:06.527

$x_{10} = 1,32 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,92 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,98 \mu\text{m}$	SMD = 1,88 μm	VMD = 3,05 μm
$x_{16} = 1,72 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,43 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,36 \mu\text{m}$	$S_v = 3,18 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 31838,13 \text{ cm}^2/\text{g}$



Danksagung

Ich möchte mich hiermit ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer möchte ich dafür danken, dass er eine interdisziplinäre Arbeitsweise fördert und mir die Promotion als Ingenieur in der Veterinärbiologie ermöglicht. Weiterhin danke ich Ihm herzlich für die Überlassung dieses Themas sowie die fortwährende Unterstützung und raschen Rückmeldungen.

Meinen Mentoren Prof. Dr. Volker Groß und Prof. Dr. Keywan Sohrabi danke ich ganz herzlich für Ihre Zusammenarbeit, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich danke Ihnen herzlich für meine Förderung, Ihre stetige Unterstützung bei der Betreuung der Arbeit sowie ihren herzlichen und freundschaftlichen Umgang.

Herrn Dr. Andreas Weißflog danke ich für seine Unterstützung, fachliche Betreuung sowie stets interessanten Austausch. Herrn Andreas Mather und Florian Lamm danke ich für die technische Unterstützung.

Herrn Dr. Michael Scholtes danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie die fachliche Bewertung der Arbeit.

Herrn Dr. Kernt Köhler danke ich herzlich für die professionelle und stets freundliche Unterstützung meiner Vorstudien.

Ich danke schließlich allen Korrekturlesern dieser Arbeit.

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Oskar Seifert



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6689-5



9 1783835 1966895