

8. Anlagen

8.1. Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tabelle 1: Charakteristik des Patientenkollektives	16
Tabelle 2: Charakteristik der Patienten des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)	24
Tabelle 3: Charakteristik der Patienten des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)	24
Tabelle 4: Protektive Lösungen im Vergleich	25
Tabelle 5: CCT, COT, prä- und postischämische mittlere Laktatkonzentrationen bei Patienten mit ECOP/LCOP in der St.Thomas- und Bretschneider-Gruppe	31
Tabelle 6: Perioperativer Verlauf der mittleren Herzfrequenz (HF) der Bretschneider-Gruppe	32
Tabelle 7: Perioperativer Verlauf der mittleren Herzfrequenz (HF) der St. Thomas-Gruppe	32
Tabelle 8: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD der Patienten des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)	33
Tabelle 9: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD der Patienten des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)	33
Tabelle 10: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der arteriellen Mitteldrucke (MAP) der Bretschneider-Gruppe	34
Tabelle 11: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der arteriellen Mitteldrucke (MAP) der St. Thomas-Gruppe	34
Tabelle 12: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP in der Bretschneider-Gruppe	35
Tabelle 13: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP in der St.Thomas-Gruppe	35
Tabelle 14: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAWP in der Bretschneider-Gruppe	36
Tabelle 15: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAWP in der St.Thomas-Gruppe	36
Tabelle 16: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR) in der Bretschneider-Gruppe	37
Tabelle 17: Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemisch vaskulären Widerstände (SVR) in der St.Thomas-Gruppe	38

Tabelle 18:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der pulmonalvaskulären Widerstände (PVR) der Bretschneider-Gruppe	39
Tabelle 19:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der pulmonalvaskulären Widerstände (PVR) der St.Thomas-Gruppe	39
Tabelle 20:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzindices (CI) in der Bretschneider-Gruppe	40
Tabelle 21:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzindices (CI) in der St.Thomas-Gruppe	40
Tabelle 22:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI in der Bretschneider-Gruppe	41
Tabelle 23:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI in der St.Thomas-Gruppe	41
Tabelle 24:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI in der Bretschneider-Gruppe	43
Tabelle 25:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI in der St.Thomas-Gruppe	41
Tabelle 26:	Perioperativer Verlauf der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der Bretschneider-Gruppe	43
Tabelle 27:	Perioperativer Verlauf der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der St.Thomas-Gruppe	44
Tabelle 28:	Perioperativer Verlauf der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der Bretschneider-Gruppe	45
Tabelle 29:	Perioperativer Verlauf der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano in der St.Thomas-Gruppe	45
Tabelle 30:	Gegenüberstellung des perioperativen Katecholaminbedarfs im Vor- und Hauptversuch unterschieden nach Patienten mit ECOP und LCOP	46

8.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Redoxgleichungen des YSI-Biosensors	21
Abbildung 2:	Laktatbiosensor YSI Modell 2000	21
Abbildung 3:	Darstellung des Koronarvenensinuskatheters in Situ	23

Abbildung 4:	Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut bei den Patienten mit ECOP (a) und LCOP (b) des Hauptversuches (St.Thomas-Gruppe)	29
Abbildung 5:	Verlauf der Mittelwerte der perioperativen Laktatkonzentrationen im arteriellen und koronarvenösen Blut bei den Patienten mit ECOP (a) und LCOP (b) des Vorversuches (Bretschneider-Gruppe)	30
Abbildung 6:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der Herzfrequenzen unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP im Patientenkollektiv des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	32
Abbildung 7:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des ZVD unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP in der Patientengruppe des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	33
Abbildung 8:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des Mittleren Arteriellen Druckes (MAP) unterschieden nach Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	34
Abbildung 9:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des PAMP bei Patienten mit ECOP und LCOP des Vorversuches (a) und Hauptversuches (b)	35
Abbildung 10:	Perioperativer Verlauf der mittleren Wedgedrucke bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	36
Abbildung 11:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte der systemischen vaskulären Widerstände (SVR) unterschieden nach Patienten mit LCOP oder ECOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	37
Abbildung 12:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	38
Abbildung 13:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte von CI bei nach frühem und spätem Laktatüberkreuzungspunkt (COP) unterschiedenen Patienten des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	40
Abbildung 14:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des LVSWI bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	39
Abbildung 15:	Perioperativer Verlauf der Mittelwerte des RVSWI bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	42
Abbildung 16:	Perioperativer Verlauf der normalisierten linksventrikulären Schlagarbeit nach Mangano (MALV) bei Patienten mit ECOP/LCOP im Vorversuch (a) und des Hauptversuches (b)	43

Abbildung 17:	Perioperativer Verlauf der normalisierten rechtsventrikulären Schlagarbeit nach Mangano bei Patienten mit ECOP/LCOP des Vorversuches (a) und des Hauptversuches (b)	45																																
Abbildung 18:	Darstellung der Laktatüberkreuzungspunkte in Abhängigkeit von der postkardioplegischen Reperusionszeit im Gesamtstudienkollektiv (n=37) (Zeitpunkt Null entspricht der Aufgabe der Aortenabklemmung)	52																																
Abbildung 19:	Darstellung des perioperativen Verlaufes der Laktatkonzentrationswerte im arteriellen und koronarvenösen Blut bei einem Patienten mit sehr frühem Überkreuzungspunkt (ECOP)	52																																
Abbildung 20:	Darstellung des perioperativen Verlaufes der Laktatkonzentrationswerte im arteriellen und koronarvenösen Blut bei einem Patienten mit sehr spätem Überkreuzungspunkt (LCOP)	53																																
8.3.	Fertigungsmanual der modifizierten Bretschneider HTP-Lösung (nach Rezeptur der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie Alsbach-Bergstraße in der Universitätsapotheke der MLU Halle-Wittenberg hergestellt)																																	
8.3.1.	Bezeichnung des Arzneimittels Modifizierte Kardioplegische Lösung nach Bretschneider																																	
8.3.2.	Darreichungsform Infusionslösung																																	
8.3.3.	Zusammensetzung: <table><tr><td>Natriumchlorid</td><td>0,8766 g</td></tr><tr><td>Kaliumchlorid</td><td>0,7456 g</td></tr><tr><td>Magnesiumchlorid</td><td>1,0166 g</td></tr><tr><td>L-Histidin-HCl</td><td>3,1450 g</td></tr><tr><td>L-Histidin</td><td>23,2740 g</td></tr><tr><td>DL-Tryptophan</td><td>0,4085 g</td></tr><tr><td>Mannitol</td><td>9,1085 g</td></tr><tr><td>Wasser für Injektion zu</td><td>1000,0 ml</td></tr><tr><td>Elektrolytgehalt:</td><td>Na⁺ 15 mmol/l</td></tr><tr><td></td><td>K⁺ 10 mmol/l</td></tr><tr><td></td><td>Mg²⁺ 10 mmol/l</td></tr><tr><td></td><td>Cl⁻ 35 mmol/l</td></tr><tr><td>Gesamt-Aminosäuren:</td><td>26,8 g/l</td></tr><tr><td>Gesamt-Stickstoff:</td><td>2,4 g/l</td></tr><tr><td>Theoretische Osmolarität:</td><td>125,0 mosm/l</td></tr><tr><td>pH-Wert:</td><td>7,1</td></tr></table>	Natriumchlorid	0,8766 g	Kaliumchlorid	0,7456 g	Magnesiumchlorid	1,0166 g	L-Histidin-HCl	3,1450 g	L-Histidin	23,2740 g	DL-Tryptophan	0,4085 g	Mannitol	9,1085 g	Wasser für Injektion zu	1000,0 ml	Elektrolytgehalt:	Na ⁺ 15 mmol/l		K ⁺ 10 mmol/l		Mg ²⁺ 10 mmol/l		Cl ⁻ 35 mmol/l	Gesamt-Aminosäuren:	26,8 g/l	Gesamt-Stickstoff:	2,4 g/l	Theoretische Osmolarität:	125,0 mosm/l	pH-Wert:	7,1	
Natriumchlorid	0,8766 g																																	
Kaliumchlorid	0,7456 g																																	
Magnesiumchlorid	1,0166 g																																	
L-Histidin-HCl	3,1450 g																																	
L-Histidin	23,2740 g																																	
DL-Tryptophan	0,4085 g																																	
Mannitol	9,1085 g																																	
Wasser für Injektion zu	1000,0 ml																																	
Elektrolytgehalt:	Na ⁺ 15 mmol/l																																	
	K ⁺ 10 mmol/l																																	
	Mg ²⁺ 10 mmol/l																																	
	Cl ⁻ 35 mmol/l																																	
Gesamt-Aminosäuren:	26,8 g/l																																	
Gesamt-Stickstoff:	2,4 g/l																																	
Theoretische Osmolarität:	125,0 mosm/l																																	
pH-Wert:	7,1																																	

8.3.4. Herstellungsvorschriften

Die für die Herstellung benötigten Substanzen werden in der Reihenfolge Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Mannitol, L-Histidin-HCl, L-Histidin unter Erwärmen in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Tryptophan wird unter Erhitzen (ca. 95 °C) in einem Gefäß mit ca. 2l Fassungsvermögen separat gelöst. Diese Lösung wird durch einen Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,8 µm (Mannitol), falls erforderlich mit einem vorgeschalteten Tiefenfilter in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Anschließend wird die Lösung mit N₂ begast (4 min in der Lösung, 1 min an der Lösungsoberfläche). Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf (AB).

Hinweis: Um ein schnelles Abkühlen der Infusionslösung zu erreichen (zur Verhinderung der Maillard-Reaktion), sind beim Beschießen des Autoklaven Zwischenräume zwischen den einzelnen Flaschen freizuhalten.

8.3.5. Inprozeßkontrollen

Überprüfung

- des Brechungsindex (AB): ca. 1,3398
- des pH-Wertes: ca. 7,1
- des Gehaltes an L-Histidin/L-Histidin-HCl: 24,3 bis 27,0 g/l

8.3.6. Eigenschaften und Prüfungen

Aussehen, Eigenschaften

Kardioplegische Lösung ist eine klare, von Schwebestoffen praktisch freie, leicht gelbliche Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch. Sie hat einen pH-Wert von 7,1.

Prüfung auf Identität

Die Identitätsprüfungen sind mit den Substanzen vor dem Herstellen der Infusionslösung zur Kontrolle der Einwaage durchzuführen. Unter der im folgenden mit „Lösung“ bezeichneten Zubereitung ist eine Lösung der entsprechenden Substanz in Aqua zu verstehen. Bei den Aminosäuren ist die Aufnahme von IR-Spektren (KBr-Preßlinge) möglich.

Natrium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Natrium (AB).

Kalium

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Kalium (AB).

Magnesium

5 ml Lösung geben mit 10 Tropfen Titangelblösung (0,5 g/l) und 10 Tropfen NaOH (3 mol/l) einen roten flockigen Niederschlag.

Chlorid

entsprechend den Identitätsreaktionen auf Chlorid (AB).

L-Histidin

ca. 6 mg sind in 250 ml Aqua zu lösen und das Spektrum ist am UV-Meßgerät bei einer Wellenlänge von 190-300 nm aufzunehmen.

L-Histidin-HCl

ca. 6 mg sind in 250 ml Aqua zu lösen und das Spektrum ist am UV-Meßgerät bei einer Wellenlänge von 190-300 nm aufzunehmen.

Mannitol

Schmelzpunkt 165-170 °C (Methode A DAB 10).

Prüfung auf Reinheit

Extinktionsmessung bei 410 nm-Extinktion < 0,08

Prüfung auf Pyrogene entsprechend AB.

Gehalt

Bestimmung des Gesamtchlorids

10,0 ml Infusionslösung werden im Meßkolben mit 25,0 ml Silbernitratlösung (0,1 mol/l) versetzt, mit Wasser zu 100,0 ml aufgefüllt und filtriert (engporiges Filterpapier doppelt nehmen). Die ersten 20,0 ml des Filtrates werden verworfen. 50,0 ml des klaren Filtrates werden mit Silbernitrat (5 mol/l) und 5,0 ml Eisenammoniumsulfat-I versetzt und mit NH_4SCN (0,1 mol/l) bis zur rötlichbraunen Färbung titriert (10 ml).

1ml Ammoniumthiocyanat (0,1 mol/l) entspricht 3,545 mg Chlorid.

Gesamtchlorid: 1,68-1,87 g/l

Bestimmung des L-Histidin/L-Histidin-HCl

1,0 ml Infusionslösung werden im Maßkolben mit Wasser zu 1000,0 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung wird gegen Wasser am UV-Meßgerät bei einer Wellenlänge von 208 nm der Gehalt bestimmt.

Gehalt L-Histidin/L-Histidin-HCl: 24,3-27,0 g/l

8.3.7. Aufbewahrungshinweise

Die Haltbarkeit der Infusionslösung beträgt 6 Monate.

Sie ist vor Licht geschützt und kühl zu lagern.

8.4. Kardioplegische Lösung – HTP nach Bretschneider zur Infusionskardioplegie

Aus Kostengründen erfolgte in der DDR (so auch an der MLU Halle/Wittenberg) die Fertigung von Medizinprodukten und –lösungen in Eigenfertigung und Eigenregie der jeweiligen Universitätsapotheken.

So erfolgte auch die Herstellung der Kardioplegischen Lösung-HTP nach Bretschneider der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie Alsbach-Bergstraße in der Universitätsapothek der MLU Halle/Wittenberg.

Als Grundlage galten die persönlichen Ratschläge von Prof. Dr. Bretschneider in seiner Funktion als Leopoldinamitglied und guter Freund der Medizinischen Fakultät, seine wissenschaftlichen Arbeiten (10,11,12) sowie der Medikamentenbegleitschein zur Kardioplegischen Lösung-HTP nach Bretschneider der Fa. Dr. Franz Köhler Chemie.