

Kinderperfusion in Deutschland 4.0 „Priming“ – AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik



Dipl.-Ing. (FH) Sebastian Tiedge, ECCP
 Leiter AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der DGfK e.V.
 Stellvertretende Leitung Abt. Kardiotechnik
 Medizinische Hochschule Hannover
 Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie
 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
 Tel.: 0511/532 5068
 E-Mail: tiedge.sebastian@mh-hannover.de

S. Tiedge², C. Klüß³, D. Springer⁴, S. Holder⁵, S. Scharlipp⁶, K. Mann⁷, F. Zulauf⁸, F. Münch¹

Frank Münch | ORCID-ID: 0000-0002-2790-0418, Christian Klüß | ORCID-ID: 0000-0001-8272-320X
 Fabio Zulauf | ORCID-ID: 0000-0002-8309-0309, Sebastian Tiedge | ORCID-ID: 0000-0002-4987-3166
 Samantha Holder | ORCID-ID: 0000-0002-6152-7784, Daniel Springer | ORCID-ID: 0009-0006-2212-0558

Zusammenfassung

Einleitung: Die besondere Herausforderung bei der Perfusion von Säuglingen und Kleinkindern ist die Diskrepanz zwischen dem Blutvolumen des Patienten und der Menge des benötigten Primings. Dieses ungünstige Verhältnis führt zu einer verstärkten Hämodilution während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ). Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse des Ist-Zustandes des EKZ-Primings bei Säuglings- und Kinderherzoperationen.

Material und Methoden: In einer digitalen Umfrage wurden 2021 alle Zentren mit Kinderherzchirurgie in Deutschland sowie eine Schweizer Klinik angefragt (n = 22). Ziel war es, für drei vorgegebene Gewichtsgruppen (<5 kg KG, 5–10 kg KG und 10–25 kg KG) einen Überblick über die verwendeten Primingkomponenten und deren Mengen zu erhalten. Dabei wurde die Abfrage in vier verschiedene Hauptkategorien geteilt: kristalloide Lösungen, kolloidale Lösungen, Blutprodukte und Primingzusätze. Darüber hinaus wurde abgefragt, ob das angewandte Priming zur Verbesserung der Qualität hämofiltriert und/oder vorgewaschene Erythrozytenkonzentrate (EK) eingesetzt werden. Die Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel in tabellarischer und graphischer Form.

Ergebnis: Die Rücklaufquote der Umfrage betrug 100 %. Als kristalloide Lösungen kommen Ringer-Acetat, Jonosteril, Sterofundin, Duosol sowie Plasmalyte A zum Einsatz. Als kolloidale Lösungen werden Gelafundin und Humanalbumin eingesetzt. Als Blutprodukte werden EK sowie gefrorenes Frischplasma abgegeben. Weitere Primingzusätze sind Heparin, Mannitol, Calcium, Natriumbicarbonat, Vitamin C, Inzolen, Magnesium, Prednisolon, Cefuroxim sowie Tranexamsäure.

Schlussfolgerung: Durch eine Rücklaufquote von 100 %, konnte eine vollständige Analyse des Ist-Zustands des derzeit verwendeten EKZ-Primings bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis 25 kg Körpergewicht (KG) vorgenommen werden. Die vorliegende Übersichtsarbeit zeigt, dass es keine einheitliche Primingstrategie gibt. Weiter konnte aufgezeigt werden, dass erst durch die Minimierung der EKZ-Systeme die Möglichkeit besteht, auf bestimmte Primingzusätze und Fremdblutprodukte zu verzichten. Diese Übersichtsarbeit bietet eine Diskussionsgrundlage für einen gemeinsamen Konsens einer an den Patienten angepassten Priminglösung.

Schlüsselwörter: Kinder- und Säuglingsperfusion, extrakorporale Zirkulation, Priming, Medikamente, patientenorientiertes Priming, Hämodilution

¹ Kinderherzchirurgische Abteilung Universitätsklinikum Erlangen, Loschgstraße 15, 91054 Erlangen, Universität Erlangen-Nürnberg, (Direktor: Prof. Dr. O. Dewald)

² Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Abteilung Kardiotechnik, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, (Direktor: Prof. Dr. A. Ruhparwar; Bereichsleitung Chirurgie angeborener Herzfehler: PD Dr. A. Horke)

³ Klinik für Kinderherzchirurgie und angeborene Herzfehler, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr Universität Bochum, Georgstr. 11, 32545 Bad Oeynhausen, (Direktor: Prof. Univ. (assoc) Dr. E. Sandica)

⁴ Kinderherzchirurgie am Universitätsklinikum Bonn, Abteilung Kardiotechnik, Venusberg Campus 1, Gebäude 30, 53127 Bonn (Direktor: Prof. Dr. B. Asfour)

⁵ Klinik für Chirurgie angeborener Herzfehler und Kinderherzchirurgie, Deutsches Herzzentrum München, Abteilung Kardiotechnik, Lazarettstraße 36, 80636 München (Direktor: Prof. Dr. J. Hörer)

⁶ Herzzentrum Duisburg, Klinik für Herzchirurgie und Kinderherzchirurgie, Abteilung Kardiotechnik, Gerrickstr. 21, 47137 Duisburg (Direktor: Prof. Dr. J. Börgemann; Bereichsleitung Sektion Kinderherzchirurgie und EMAH: Dr. M. Scheid)

⁷ Herzzentrum Leipzig, Klinik für Herzchirurgie und Kinderherzchirurgie, Abteilung Kardiotechnik, Strümpellstraße 39, 04289 Leipzig, (Direktor: Prof. Michael A. Borger MD PhD; Bereichsleitung Kinderherzchirurgie: Prof. Dr. Kostelka)

⁸ Universitätsklinik für Herzchirurgie, Universitätsspital Bern, Herz Gefäß Zentrum, Freiburgstraße 18, 3010 Bern, Schweiz (Direktor: Prof. Dr. M. Siepe)

Highlights

- Übersicht aktueller Primingstrategien in der Kinder- und Säuglingsperfusion
- Grundlagen: Primingkomponenten und -zusätze
- Minimalisierung der EKZ
- Maßgeschneidertes optimales Priming

Abstract

Introduction: The peculiarity of perfusion in infants and young children is the discrepancy between the patient's blood volume and the necessary amount of priming needed for operating the heart-lung-machine. This unfavorable ratio leads to increased hemodilution during extracorporeal circulation (ECC). The aim of the present work was to analyze the status of ECC priming in infants and children's heart surgery.

Material and methods: In a digital survey in 2021, all centers with pediatric heart surgery in Germany and one Swiss clinic were questioned (n=22). The aim was to get an overview of the priming components used and the amounts for three specified weight groups (<5 kg, 5–10 kg and 10–25 kg). The survey was subdivided into four different main categories: crystalloid solutions, colloidal solutions, blood products and priming additives. In addition, it was asked whether the priming solution was hemofiltered to further improve the quality and/or whether pre-washed packed red blood cell concentrates (PRBC) were used. Microsoft Excel was used to analyze the obtained results in tabular and also graphical form.

Results: The survey response rate was 100%. Ringer acetate, Jonosteril, Sterofundin, Duosol and Plasmalyte A are used as crystalloid solutions. Gelafundin and human albumin are used as colloidal solutions. PRBC and fresh frozen plasma (FFP) are named as blood product components in use. Other priming additives are heparin, mannitol, calcium, sodium bicarbonate, vitamin C, inzolen, magnesium, prednisolone, cefuroxime and tranexamic acid.

Conclusion: With a 100% response rate in the survey, a complete status analysis of the ECC priming currently used in neonates, infants and children with a bodyweight up to 25 kg could be determined. This review article shows that there is no unified priming strategy across Germany and Switzerland. Furthermore, it shows, that it is only possible to reduce the usage of certain priming additives and homologous blood products by minimizing the ECC-circuit. This review provides a basis for discussion towards a common consensus on a patient-oriented priming solution.

Keywords: Pediatric and neonatal perfusion, extracorporeal Circulation, patient-oriented priming, medication, hemodilution

Einleitung

Die Patientenklientel im Bereich der Chirurgie angeborener Herzfehler ist in Bezug auf Alter, Größe und Gewicht sehr vielschichtig. Um routinemäßig vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen eine optimale patientenorientierte extrakorporale Zirkulation (EKZ) durchführen zu können, ist es notwendig, die Einsatz- und Grenzbereiche der jeweilig verwendeten Komponenten wie Oxygenatoren, Kanülen und Verbindungsschläuche zu kennen. Nur durch die Optimierung und Anpassung der Komponentenauswahl und Schlauchlängen ist es möglich, die Oberfläche und das Füllvolumen des verwendeten EKZ-Systems zu optimieren [1].

Die Besonderheit bei der Perfusion von Säuglingen und Kleinkindern ist die Diskrepanz zwischen dem Blutvolumen der Patienten und der Menge des benötigten Primings. Dieses ungünstige Verhältnis zueinander führt zu einer verstärkten Hämodilution während der EKZ [2,3]. In Übereinstimmung mit den Leitlinien Volumentherapie können deshalb auch für Kinder balancierte Vollelektrolytlösungen zur perioperativen Flüssigkeitstherapie empfohlen werden [4,5]. Kolloide können bei Kindern mit Hypovolämie intraoperativ eingesetzt werden, wenn Kristalloide alleine nicht ausreichend wirksam und Blutprodukte nicht indiziert sind. Kolloide sollen zurückhaltend infundiert werden, um eine Hypervolämie zu vermeiden und um die Gerinnungs- und Thrombozytenfunktion nicht negativ zu beeinflussen [4,6]. Die Priminglösung zum Vorfüllen der EKZ wird auf die zu operierenden Patienten optimiert. Ziel ist es hierbei, das Priming möglichst physiologisch auszulegen. Während kristalloide Lösungen die Nebenwirkungen von Fremdblutkomponenten verringern, können Flüssigkeitsverschiebungen ins Interstitium zu Ödemen führen. Kolloidale Lösungen dagegen bleiben länger im Intravasalraum und tragen zu einer besseren Kreislaufstabilität bei [7]. Viele Primingstrategien sind, wie nicht veröffentlichte

Umfragedaten der AG „Kinder und Säuglingsperfusion“ der DGfK aus dem Jahr 2014 zeigen, so angelegt, dass sie nah am physiologischen kolloidosmotischen Druck der Patienten liegen. Dies soll Flüssigkeitsverschiebungen ins Interstitium verhindern, die zu Ödemen führen können. Die Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit von Menschen ist in allen Altersklassen vergleichbar. Deshalb können bei Kindern zur intraoperativen Flüssigkeitstherapie die gleichen Infusionslösungen wie bei Erwachsenen eingesetzt werden [4].

Für die Primingzusammensetzung im Allgemeinen und bei Kindern und Säuglingen im besonderen existieren derzeit keine einheitlichen Standards. Die aktuell vorherrschenden, zentrumspezifischen Standards für EKZ bei Erwachsenen variieren erheblich, jedoch sind Trends in Richtung Minimalisierung des Primings hin zu alleiniger Verwendung kristalloider Lösungen erkennbar [8].

Material und Methoden

Die Grundlage der vorliegenden Veröffentlichung war die Analyse des Ist-Zustandes des EKZ-Primings, welches bei Säuglings- und Kinderherzoperationen angewendet wird. Dazu wurde im Sommer 2021 eine Umfrage unter den Mitgliedskliniken der AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der DGfK durchgeführt. Dies sind 17 deutsche Zentren mit Kinderherzchirurgie sowie eine Schweizer Klinik. Darüber hinaus wurden auch die verbleibenden Nichtmitgliedskliniken in Deutschland befragt. Ziel war es, für drei vorgegebene Gewichtsgruppen (<5 kg KG, 5–10 kg KG und 10–25 kg KG) einen Überblick über die verwendeten Primingkomponenten und deren Mengen zu erhalten. Die Datenabfrage war unterteilt in vier verschiedene Hauptkategorien: kristalloide Lösungen, kolloidale Lösungen, Blutprodukte und sonstige Primingzusätze. Weiterhin wurde abgefragt, ob das verwendete Priming zur Verbesserung der Qualität hämofiltriert wird und/oder vorgewaschene Erythrozytenkonzentrate (EK) eingesetzt werden. Die Auswertung erfolgte in Microsoft Excel in tabellarischer sowie graphischer Darstellung. Ein Hauptmerkmal war die Gesamtmenge des Primings in den jeweiligen Gruppen (Abb. 1) und die Anzahl mit Häufigkeiten der verwendeten Primingkomponenten (Abb. 2).

Ergebnisse Primingumfrage

Von den 22 angeschriebenen Kinderherzzentren haben alle an der Umfrage teilgenommen, so dass eine 100%ige Rücklaufquote erreicht wurde.

Als kristalloide Lösungen kommen Ringer-Acetat, Jonosteril, Sterofundin, Duosol sowie Plasmalyte A zum Einsatz. Als kolloidale Lösungen werden Gelafundin (GEL) und Humanalbumin (HA) verwendet.

Als Blutprodukte werden EK sowie gefrorenes Frischplasma (GFP) eingesetzt. Weitere Primingzusätze sind hauptsächlich Heparin, Mannitol, Calcium und Natriumbicarbonat (NaBic). In einzelnen Zentren werden auch Zusätze wie Vitamin C, Inzolen, Magnesium, Prednisolon, Cefuroxim sowie Tranexamsäure dem Priming zugegeben (Tab. 1).

(n=22)	Medikament / Lösung	< 5 kg KG				5-10 kg KG				10-25 kg KG			
		fixe Gabe		bei Bedarf		fixe Gabe		bei Bedarf		fixe Gabe		bei Bedarf	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
kristalloid	Ringer-Acetat	1	5			1	5			1	5		
	Jonosteril	9	41	1	5	9	41	1	5	8	36	2	9
	Sterofundin	5	23			5	23			7	32		
	Dusosol	2	9			2	9			2	9		
	Plasmalyte A	1	5			1	5			1	5		
kolloidal	Gelafundin	1	5			1	5			1	5		
	Humanalbumin	10	45			10	45			8	36		
Blutprodukte	EK	13	59	8	36	12	55	14	64	3	14	14	64
	GFP	5	23	3	14	2	9	3	14			1	5
Primingzusätze	Calcium	6	27			6	27			3	14		
	Magnesium	1	5			1	5						
	Mannitol	10	45			10	45			11	50		
	Inzolen			2	9			2	9			2	9
	NaBic	12	55	5	23	12	55	5	23	10	45	3	14
	Heparin	21	95			21	95			21	95		
	Vitamin C	1	5			1	5			1	5		
	Cefuroxim	1	5			1	5			1	5		
	Prednisolon	1	5			1	5						
	Tranexamsäure	2	9			2	9			2	9		
Primingfiltration	Primingfiltration	14	64			13	59			10	45	1	5
	Einsatz gewaschener EK	5	23	1	5	4	18	1	5	3	14		

Tab. 1: Häufigkeit der verwendeten Komponenten in den drei Gewichtgruppen in %

Gruppe <5 kg KG

Für die Gruppe von <5 kg Körpergewicht (KG) ergab die Umfrage, dass 87 % der Kliniken kristalloide Lösungen zum Füllen der EKZ nutzen. Kolloidale Lösungen nutzen 50 % der Befragten. Blutprodukte werden aufgrund der hohen Dilution in vielen Kliniken standardmäßig eingesetzt. So werden EK in 59 % der Kliniken standardmäßig und in 36 % der Kliniken Hb-abhängig eingesetzt. 23 % der Kliniken setzen GFP als festen Primingbestandteil ein, weitere 14 % geben es bei Bedarf hinzu. 96 % der Kliniken verwenden Heparin als Primingzusatz. Hiervon verwenden 76 % eine feste Heparindosis und 24 % der Kliniken eine gewichtsadaptierte Dosis. Weiterhin findet Mannitol in 46 % und NaBic in 54 % der Kliniken Anwendung. Zur Qualitätsoptimierung filtrieren 64 % der befragten Abteilungen das Priming vor dem EKZ-Start. In 28 % der Kliniken werden bei EK-Einsatz im Priming vorgewaschene EKs standardmäßig verwendet (Tab. 1).

Die Anzahl der verwendeten Primingkomponenten umfasst einen Bereich von 2–8 (Median 5,5) verschiedenen Bestandteilen und liegt im Mittel bei $5,5 \pm 1,7$. Die Menge des Gesamtprimingvolumens liegt zwischen 95–360 ml (Median 203 ml) mit einem Mittelwert von 218 ± 72 ml.

Gruppe 5–10 kg KG

Für die Gruppe der Patienten mit 5–10 kg KG werden zum Füllen der Herz-Lungen-Maschine (HLM) zu 87 % kristalloide Lösungen verwendet. 50 % der Häuser nutzen zusätzlich kolloidale Lösungen. Im Bereich der Blutprodukte geben 55 % der Häuser EK als invariablen Bestandteil ins EKZ-Priming, 64 % geben es bei Bedarf. Der Anteil der Kliniken, die GFP fest im Priming einsetzen, sank im Vergleich zur Gruppe bis 5 kg von 23 % auf 9 %. 14 % der Kliniken setzen GFP bei Bedarf ein. Aufgrund des reduzierten Einsatzes von EK-Anteilen sank die Anzahl der Zentren, die ihr Priming filtrieren, von 64 % auf

59 %. Die Häufigkeit der Anwendung von vorgewaschenen EKs zum Vorfüllen der EKZ sank im Vergleich zur Gruppe 5–10 kg der Patienten mit <5 kg von 28 % auf 23 % (Tab. 1).

Die Anzahl der verwendeten Primingkomponenten liegt in dieser Gruppe zwischen 2–8 (Median 5,0) Bestandteilen und im Mittelwert bei $5,4 \pm 1,8$. Die Menge des Gesamtprimingvolumens liegt zwischen 110–360 ml (Median 247 ml) mit einem Mittelwert von 239 ± 69 ml.

Gruppe 10–25 kg KG

In der Gruppe von 10–25 kg KG setzt sich der Trend der Vereinfachung des Primings und der Reduktion der verwendeten Bestandteile fort. Hier wird nur noch von 14 % der Kliniken EK standardmäßig im Priming angewandt, 64 % fügen es weiter bei Bedarf zu. Der Anteil der Zentren, die HA verwenden, liegt bei 36 %. GFP wird in 5 % ebenfalls bei Bedarf eingesetzt. Trotz des verringerten festen Einsatzes von Blutprodukten filtrieren 50 % der Häuser in dieser Gruppe weiterhin das Priming (Tab. 1).

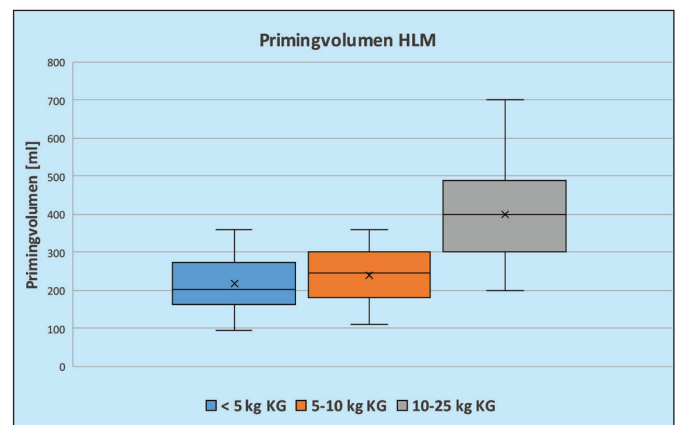


Abb. 1: Primingvolumen pro Patientengruppe; Boxplot mit Median, Mittelwert, Range und Quartilsabständen

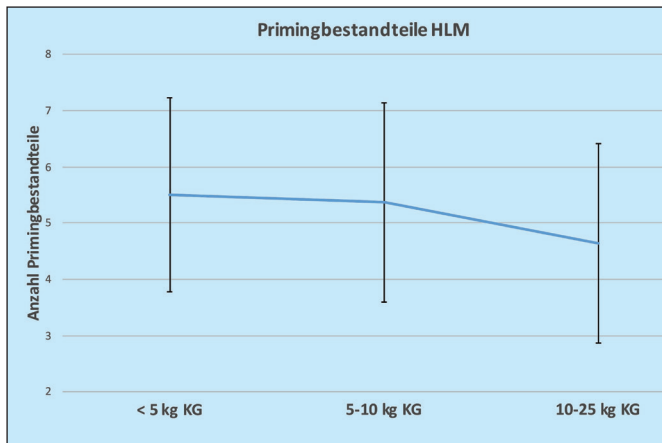


Abb. 2: Anzahl der verwendeten Primingkomponenten mit Mittelwert und Standardabweichung

Die Anzahl der verwendeten Primingkomponenten umfasst einen Bereich von 2–8 (Median 4,5) Bestandteilen mit einem Mittelwert von $4,6 \pm 1,8$. Die Menge des Gesamtprimingvolumens liegt zwischen 200–700 ml (Median 400 ml) mit einem Mittelwert von 400 ± 131 ml.

Diskussion

In der durchgeführten Umfrage bestand das klinikspezifische Priming des EKZ-Systems in der Gruppe bis 5 kg KG aus 2–8 Bestandteilen. Das Gesamtprimingvolumen lag in dieser Gruppe zwischen 95–360 ml. In der Gruppe bis 10 kg KG fanden ebenfalls zwischen 2–8 Primingkomponenten Anwendung, bei einem nur leicht erhöhten Gesamtprimingvolumen von 110–360 ml. Patienten bis 25 kg KG hatten ebenfalls bis zu 8 Primingbestandteile, bei Volumina von 200–700 ml.

In allen Patientengruppen wurden bis zu 8 Komponenten im Priming eingesetzt und standen somit nicht im Zusammenhang mit der Menge der benötigten EKZ-Systemfüllung. Das ist interessant, da die Initiatoren der Umfrage davon ausgegangen waren, dass bei erhöhtem Bedarf an Primingvolumen mehr Komponenten Anwendung finden müssten, um das Ungleichgewicht zwischen Patientenblut und systembedingter Hämodilution ausgleichen zu können.

In der Kinderherzmedizin fehlen, wie die Umfrage zeigt, einheitliche Konzepte zum Priming der EKZ. Individuelle Erfahrun-

gen und Wissen über die anatomischen und physiologischen Verhältnisse führen im Team um eine Kinderherzoperation zu kontroversen Diskussionen. Um z. B. EK-Gaben zu definieren, wurden von mehreren Autoren Triggerschwellen für zyanotische und azyanotische Herzfehler definiert [3,9,10].

Je größer das Missverhältnis des Primingvolumens der EKZ zum eigentlichen Patientenblutvolumen ist, desto eher muss auf Zugabe von Sauerstoffträgern in Form von EK oder zur Stabilisierung des Volumenhaushaltes auf kolloidale Lösungen zurückgegriffen werden (Tab. 2).

Allerdings ist die Grundvoraussetzung für eine fremdblutfreie Kinderherzoperation mit EKZ, dass bereits beim Priming auf Fremdblut verzichtet werden kann [11]. Entscheidend hierfür ist, dass die EKZ-Systeme auf einer modifizierten HLM individuell an die Patienten angepasst werden [1,3,9,10]. Mehrere Arbeitsgruppen konnten den Nachweis erbringen, dass eine Minimierung der Fremdoberfläche zur Primingreduktion und somit zu verminderter Hämodilution führt [10,12–16].

Eine weitere Möglichkeit, um eine Minimierung von EKZ-Systemen zu erreichen, scheint die Auswahl des Myokardprotektionsverfahrens zu sein. Mikroplegie, integriert ins EKZ-System, ist im Verhältnis zu anderen auf dem Markt befindlichen Kardioplegien ohne Hämodilution möglich. Der Verzicht auf Wärmetauscher und die Vermeidung kardioplegiebedingter Hämodilution könnte ein weiterer Ansatz sein, um das EKZ-System zusätzlich zu minimieren [17].

Der Minimalisierung sind aber auch physikalische und technische Grenzen gesetzt [1]. Böttcher et al. gehen in ihrem EKZ-Setup sehr stark an diese Grenzen, indem sie sehr kleine Schlauchlumina verwenden. Die Arbeitsgruppe untersuchte, ob diese Anpassungen negative Auswirkungen auf die Nieren haben. Die Systeme ermöglichen meist ein EK-freies Priming und Starten der EKZ. Trotz des erhöhten Sogs zur venösen Drainage und hohem Druck in der miniaturisierten EKZ konnten keine negativen Einflüsse wie eine erhöhte Hämolyserate sowie eine vermehrte Inzidenz für akute Niereninsuffizienz (AKI) im Vergleich zu früheren Studien festgestellt werden [18].

Mehrere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass durch Hb-triggerschwellengesteuertes Priming der EKZ-Systeme der intraoperative Gesamtfremdblutverbrauch bei Säuglings-

Gewicht [kg]	3,5			8			20		
Ausgang Hämoglobin [g/dl]	12			12			12		
Priming [ml]	min.	max.	median	min.	max.	median	min.	max.	median
		95	360	203	110	360	247	200	700
Hb ohne Blut [g/dl]	9,1	5,4	7,1	10,3	7,8	8,8	10,7	8,5	9,7
Triggerschwelle Hb 8 g/dl: Menge EK [ml]	0	85	22	0	8	0	0	0	0
Triggerschwelle Hb 10 g/dl: Menge EK [ml]	18	150	72	0	112	56	0	180	30

Grundlage BV 85 ml/kg/KG
Hämoglobingehalt im EK = 20 g/dl

Tab 2: Berechnung von EK- Applikationen im Priming nach Triggerschwellen 8 und 10 g/dl beim EKZ-Start nach den Primingmengen der Umfrage (Grundlage: Blutvolumen 85 ml/kg KG; Hämoglobingehalt im EK = 20 g/dl [3])

herzoperationen signifikant gesenkt werden bzw. zum Teil komplett darauf verzichtet werden konnte [3,10,16].

Murin et al. senkten signifikant die Mortalität in ihrem Patientenkollektiv bis 7 kg KG – für alle Herzfehler durch konsequenten Verzicht auf Blutpriming und eine Hb-Trigger-schwelle an der EKZ von 8 g/dl [19]. In der Metaanalyse von Karkouti konnte der Nachweis erbracht werden, dass ein Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz mit der Menge an transfundierten Fremdblutprodukten im direkten Zusammenhang steht [20].

Die Arbeitsgruppe um Böttcher et al. konnte zeigen, dass durch die Minimierung und einem damit verbundenen, möglichst blutfreien Priming der EKZ oftmals eine hinreichend stabile postoperative Hämostase erreicht wurde. Dies eröffnete dem Team die Möglichkeit, auf die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK), GFP und Gerinnungsfaktoren zu verzichten bzw. diese zu reduzieren [9].

Bezogen auf die Gabe von Gerinnungsprodukten ins Priming, zeigte die vorliegende Umfrage, dass 23 % der Zentren GFP, aber kein Zentrum TK zum Füllen der EKZ in der Patientengruppe bis 5 kg KG verwendet. Auch auf Fibrinogen sowie andere Einzelfaktoren im Priming wird verzichtet. Die Studienlage zur Effektivität von Gerinnungsprodukten im Priming bezüglich postoperativer Blutungen zeigt sich dahingehend uneinheitlich. Die Mehrheit der Studien konnte keinen Vorteil in der Verwendung von Plasmaprodukten nachweisen [3,21–23]. Einige Untersuchungen lassen jedoch durchaus auf einen Nutzen von therapeutischem Plasma im Priming der EKZ schließen, insbesondere bei Patienten mit zyanotischen Vitien oder vor komplexen Operationen [24,25].

Auch wenn kein TK im Priming verwendet wird, ist zu erwähnen, dass manche Zentren TK in der Wiedererwärmungsphase der EKZ verabreichen. Gautam et al. konnten in einer prospektiven, randomisierten Studie an 42 Säuglingen, die 10 ml/kg KG TK vor dem EKZ-Abgang transfundiert bekommen haben, einen geringeren Gesamtbedarf an Gerinnungsprodukten sowie kürzere OP- und Nachbeatmungszeiten zeigen [26]. Die vorliegende Studienumfrage zeigt darüber hinaus, dass 45 % der Zentren HA zum Füllen der EKZ bei Patienten bis 10 kg KG verwenden. In mehreren Studien zum Einsatz von 20%igem HA wurden mit Hinblick auf die postoperativen hämodynamischen Parameter, die Thrombozytenzahl, sowie die postoperative Gewichtszunahme positive Effekte beschrieben [27–30].

Weiler et al. untersuchten keine Kinder, sondern 520 Erwachsene, bei denen eine isolierte Bypass-OP mit EKZ durchgeführt wurde. Die Arbeitsgruppe konnte durch das Priming mit 5%igem HA gegenüber kristalloiden Lösungen einen Vorteil bezüglich des postoperativen Laktats, bei sonst gleichen Outcome-Parametern, nachweisen [31]. Ebenfalls bei 220 isolierten Bypass-OPs konnten Lee et al. durch Zugabe von 20%igem HA ins Priming eine signifikant verringerte postoperative AKI-Rate zeigen [32].

Dennoch wird der Einsatz von HA im Priming sowie als Volumenersatz intra- und postoperativ aufgrund fehlender großer hochqualitativer Studien für den Bereich der Kinder- und Säuglingsperfusion kontrovers diskutiert.

Kolloidosmotischer Druck

Der kolloidosmotische Druck (KOD) spielt für die Aufrechterhaltung des Plasmavolumens eine große Rolle. Beeinflusst wird er hauptsächlich durch Proteine, von denen das Albumin mit ca. 80 % den größten Anteil darstellt. Die verbleibenden 20 % machen Globuline und Fibrinogen aus. Kommt es durch einen Verlust an Albumin zum Absinken des KOD im Blut, so tritt vermehrt Flüssigkeit aus dem Intravasalraum in das Interstitium und es kommt potenziell zur Ödembildung. Der Referenzbereich eines gesunden Erwachsenen liegt zwischen 20–35 mmHg und unterscheidet sich nicht von dem eines gesunden Kindes [33,34]. Wichtig hierbei ist, dass der KOD mit der Proteinkonzentration korreliert ($r = 0,92$) [35].

Crook et al. konnten zeigen, dass herzkranken Patienten unter 10 kg KG vor der EKZ einen KOD von $13,9 \pm 2,5$ mmHg aufwiesen. In der Arbeit ist ebenfalls beschrieben, dass Patienten mit leichten Herzfehlern einen signifikant höheren KOD als kritisch kranke Neugeborene hatten (16 ± 3 mmHg vs. $12,5 \pm 2,5$ mmHg). Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass ein verringerter KOD vor EKZ-Start negative Auswirkungen auf die Beatmungsdauer und das Überleben hat [36].

Tonessen et al. konnten bei der Untersuchung von Intensivpatienten feststellen, dass ein KOD unter 15 mmHg potenziell negative Auswirkungen auf das Überleben hat [37].

Kolloidales Priming erhöht den KOD, reduziert die Menge des kristalloiden Anteils und verringert nach EKZ das postoperative extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) [38]. Einflussfaktoren für ein erhöhtes EVLW und postoperative Gewichtszunahmen sind, neben einem niedrigen Körpergewicht bei Neugeborenen, das Verhältnis von Priming zu Patientenblutvolumen, Dauer der EKZ, niedrige intraoperative Körperkerntemperatur und ein niedriger Hämatokrit [39]. Golab et al. konnten keinen signifikanten Einfluss eines KOD von >18 mmHg im Priming auf das postoperative Ergebnis zeigen. In der Gruppe mit KOD von 15–18 mmHg war ebenfalls kein signifikanter Vorteil bezogen auf das prä- und postoperative Patientengewicht, die Urinausscheidung, den Blutverlust und die Flüssigkeitsbilanzen nachweisbar [28]. Liegt der KOD jedoch über der Norm von >30 mmHg, kann es zu einer reduzierten Urinausscheidung kommen [40].

Primingbestandteile

Kristalloide Lösungen

> Vollelektrolytlösungen

Vollelektrolytlösungen (VEL) sind balancierte, zumeist isotonische Infusionslösungen mit einem physiologischen Elektrolytmuster, welches an das Blutplasma angepasst ist. Weiterhin enthalten sie metabolisierbare Anionen (z. B. Azetat), welche zu Bikarbonat verstoffwechselt werden [41]. Da deren Zusammensetzungen der Extrazellulärflüssigkeit am ähnlichsten sind und sie keine iatrogenen Störungen des Elektrolythaushaltes erzeugen können, sollten diese Lösungen bei Kindern und Säuglingen als primärer Volumenersatz verwendet werden [4–6]. Neben den weitreichenden Vorteilen und der guten Verfügbarkeit sind auch hier negative Effekte nicht auszuschließen. Im Falle einer Überdosierung von VEL kann

es zu Ödembildung und gefährlichen Auswirkungen auf den Wasserhaushalt kommen. Negative Auswirkungen auf das kindliche Herz-Kreislauf-System sind nicht zu erwarten, Ödeme erhöhen jedoch die Morbidität [41].

> Hämofiltrationslösungen

Hämofiltrationslösung (HFL) z. B. Duosol (B. Braun, Melsungen, Deutschland) ist eine isotone, bicarbonatgepufferte Vollelektrolytlösung mit variablen Kaliumanteilen (Tab. 3). Die Lösung ist zur intravenösen Infusion vorgesehen, um den durch die Hämofiltration verursachten Flüssigkeitsverlust auszugleichen. Da konventionelle Priminglösungen mit NaCl eine unphysiologische Elektrolytzusammensetzung haben (z. B. hoher Chloridgehalt) und metabolisierbare Anionen fehlen, kann es zu einer hyperchlorämischen Azidose kommen,

Säure-Basen-Haushalt weniger zu beeinflussen. Bei Erwachsenen sind allergische Reaktionen bei 0,05–0,1 % aller Patienten beschrieben [43]. Ob dies für Kinder ebenfalls gilt, ist unklar, da es kaum Studien jenseits des Neugeborenenalters gibt. Zu beachten ist, dass GEL in höheren Dosierungen zur Beeinträchtigung der Gerinnungsfunktion führen kann. Bei moderater Gabe mit 10–20 ml/kg KG konnte keine erhöhte Blutungsneigung festgestellt werden [42,44,45].

Die vorliegende Umfrage deckt sich mit den Ergebnissen einer internationalen Abfrage aus dem Jahr 2021 durch Walcak et al. Dabei hat HA in verschiedenen Konzentrationen einen hohen Stellenwert als Primingbestandteil bei Kindern und Säuglingen, wohingegen künstliche Kolloide weltweit nur vereinzelt eingesetzt werden [46].

		Blutplasma	Ringer-Acetat ¹	Sterofundin ¹	Jonosteril ²	Duosol ¹	Plasmalyte A ³	Gelafundin ¹	
Kationen	Na+	mmol/l	142	130	145	137	140	151	
	K+	mmol/l	4,5	5,4	4	4	0-4	5	4
	Ca ⁺⁺	mmol/l	2,5	0,9	2,5	1,65	1,5		1
	Mg ⁺⁺	mmol/l	1,25	1	1	1,25	0,5	1,5	1
Anionen	HCO ₃ ⁻	mmol/l	24				35		
	Cl ⁻	mmol/l	103	112	127	110	111	98	103
	Gluconat	mmol/l						23	
	Acetat	mmol/l		27	24	36,8		27	24
	Malat	mmol/l			5				
Glukose	mmol/l	5				5,6	23		
pH-Wert		7,35-7,45	6,0-8,0	5,1-5,9	5,0-7,0	7,0-8,0	7,4 (4,0-8,0)	7,1-7,7	
theoret. Osmolarität	mOsmol/l	291	276	309	291	296	294	284	
In-vivo-Osmolarität ⁴	mOsmol/kg H ₂ O	288	256	287	270	275	273	264	

¹B. Braun Melsungen AG, ²Fresenius Kabi Deutschland GmbH, ³Baxter Healthcare
⁴In-vivo-Osmolarität = Osmolarität x osmotischer Koeffizient 0,926 / Wassergehalt 0,997

Tab. 3: Spezifikationen der aktuell verwendeten kristalloiden und kolloidalen Lösungen

welche sich negativ auf die Nierenfunktion auswirkt [41]. Durch Verwendung von HFL erhält man eine annähernd physiologisch zusammengesetzte Priminglösung.

Kolloidale Lösungen

Die Volumenwirkung beim Einsatz von VEL ist aufgrund des Verhältnisses zwischen extrazellulärem Volumen und Plasmavolumen vor allem bei Säuglingen und Neonaten geringer. Folge der VEL-Gabe kann ein Abfall der Plasmaproteinkonzentration mit folglich Abnahme des KOD sein. Wenn VEL alleine nicht mehr ausreichend wirksam sind, können kolloidale Lösungen als Volumenersatz eingesetzt werden [4,42]. Dabei können HA oder künstliche Kolloide wie Gelafundin verwendet werden. Im direkten Vergleich sind künstliche Kolloide kostengünstiger, ebenso effektiv wie HA, jedoch frei von Infektionsrisiken [41]. Auch unterliegen sie nicht der Chargendokumentationspflicht.

> Gelafundin

GEL ist das künstliche Kolloid, mit dem die meisten Erfahrungen in der Volumentherapie bei Neugeborenen vorliegen. GEL kann ebenso wie HA bei Kindern eingesetzt werden. Es sollte in balancierter Lösung angewendet werden, um den

> Humanalbumin

HA ist ein Extrakt aus menschlichem Plasma und gehört zur Gruppe des Plasmaersatzes und der Plasmaproteinfraktion. Es wird für die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des zirkulierenden Blutvolumens bei Patienten verwendet, bei denen ein verringertes Volumen festgestellt wurde und die Indikation zur Anwendung eines Kolloids angezeigt ist. Im Bereich der Kinderherzchirurgie wird es von vielen Zentren zur Füllung des EKZ-Systems sowie im weiteren Verlauf als Volumenersatz eingesetzt [5,27,47,48]. Das Ziel der Gabe von 20%igem HA ist eine Erhöhung des KOD und dadurch die Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes, die Reduzierung des Kapillarlecks und der intraoperativen Ödembildung [27,28,30,49,50].

Die Gebrauchsanweisung gibt keine konkrete Dosisempfehlung oder Angabe zur Maximaldosis pro kg KG an und verweist auf die Notwendigkeit einer individuellen ärztlichen Einschätzung. Die Expertenmeinung der AG „Kinder und Säuglingsperfusion“ der DGfK empfiehlt als maximale Menge 20%iger HA-Lösung 20 ml/kg KG pro Patienten und EKZ-Einsatz.

Eine ausführliche Beschreibung zum Einsatz von HA findet sich im digitalen Supplement zu diesem Artikel.



Blutprodukte

> Erythrozytenkonzentrate

Die Frage, ob und wann EK in der Säuglingsperfusion verabreicht werden soll, wird in der Kinderherzchirurgie viel gestellt und kontrovers diskutiert. Die Antworten sind vielschichtig und schlussendlich auch von medizinischen Begleitfaktoren und technischen Gegebenheiten abhängig.

Die NATA-Guidelines (Patient Blood Management for Neonates and Children undergoing Cardiac Surgery) empfehlen, mit einer „low-quality“ Evidenz, die Gabe von Fremdblut, um einen Hämatokritwert von >24 % aufrechtzuerhalten [51].

Hoffmann et al. erachten ein Hämatokrit während der EKZ von >25 % als erstrebenswert. Allerdings könnte ein erweitertes Monitoring, wie zum Beispiel die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), die Transfusionsziele individualisieren [52].

Diese individualisierte Betrachtung ging ebenfalls aus einem Statement der Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI) hervor. Bei Kindern, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen, wird empfohlen auf den klinischen Gesamtkontext zu achten und das Risiko und den Nutzen einer Transfusion gegeneinander abzuwägen [53].

Laut Matte und Oldeen et al. sollte ein „Perfusion Plan“ vorhanden sein – eine klinikinterne SOP, die sich an den anästhesiologischen und herzchirurgischen Präferenzen orientiert und beim Team-Timeout den Perfusionisten mitgeteilt wird [54,55].

Daneben werden je nach Grunderkrankung und Art der Operation das Perfusions- und Transfusionsmanagement angepasst, um vor allem zyanotische Vitien nicht unterzuversorgen. Dementgegen gibt es zunehmend Hinweise, dass eine liberale Transfusion von Blutprodukten die Morbidität von Kindern ungünstig beeinflussen kann [56,57]. Der Gebrauch von Blutprodukten soll deshalb durch präoperative Optimierung, blutsparende Operationsverfahren und restriktive Transfusion vermindert werden [4].

> Therapeutisches Plasma

Therapeutisches Plasma (Q-Plasma) steht in Form von Einzelspenderplasma oder gepoolt entweder in gefrorenem oder gefriergetrocknetem Zustand zur Verfügung. Es enthält alle Komponenten des Blutplasmas (Wasser, Elektrolyte und Proteine). Therapeutisch bedeutsam sind hierbei die Albumine sowie sämtliche Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase. Die Proteinkonzentration ist abhängig vom Eiweißspiegel des einzelnen Blutspenders. Es bestehen besondere Anforderungen hinsichtlich Lagerung, Haltbarkeit, Transport und Verabreichung. Nach den Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten ist grundsätzlich eine prophylaktische Gabe von therapeutischem Plasma vor operativen Eingriffen nicht angezeigt, weder für die Anwendung als Volumenersatztherapie, noch zum Anheben des KOD oder zur Prophylaxe von postoperativen Blutungen (Empfehlungsgrad 1A) [58]. Jedoch erlaubt diese Leitlinie den Einsatz bei Neugeborenen und Kleinkindern bei Operationen am kardiopulmonalen Bypass oder an extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) als Priminglösung zusammen mit EK und gegebenenfalls auch TK. Begründet wird

dies ebenfalls mit einem Empfehlungsgrad von 2C, aufgrund der Diskrepanz zwischen Primingvolumen und kindlichem Blutvolumen [58].

Medikamentenzusätze

> Osmotherapeutika

Osmotherapeutika (z. B. Mannitol) sind hypertone Infusionslösungen, die zu einer Erhöhung des osmotischen Druckes im Extrazellularraum führen und damit dem umliegenden Gewebe Wasser entziehen sollen. In der vorliegenden Umfrage eruiert, verwenden 45–50 % der befragten Kliniken gewichtsspezifisch 1,5–3 mL/kg KG 20%iges Mannitol im Priming. Es dient hierbei zur Vorbeugung bzw. Behandlung von Ödemen, sowie zur Förderung der Diurese an der EKZ. Klassische Anwendungsgebiete für Osmotherapeutika sind die Therapie bei akutem Nierenversagen infolge eines Traumas und die Hirnödemprophylaxe bzw. -therapie sowie die Senkung des Hirndrucks bei intakter Blut-Hirn-Schranke.

Der wissenschaftliche Beweis, ob die erhöhte Ausscheidung ein Anzeichen für eine bessere Nierendurchblutung ist und somit protektive Effekte auf die Niere hat, steht noch aus.

Mehrere Studien aus dem EKZ-Anwendungsgebiet der erworbenen Herzfehler konnten durch Zugabe von bzw. den Verzicht auf Mannitol im Priming keine signifikanten Vorteile und keine relevanten Verbesserungen im Outcome feststellen, die dem Mannit zugeschrieben werden können [59–61]. Allerdings zeigten alle Studien den Bias einer Kombination aus z. B. HA, Hämofiltration und anderen Kolloiden im Priming, sodass die isolierte Osmofundin-Wirkung nicht ermittelt werden konnte. Einzig Esfahani et al. haben 60 Patienten mit Spendernieren in zwei Gruppen mit und ohne Mannitoltherapie aufgeteilt und konnten hier keine Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion feststellen [62].

In der AWMF-Leitlinie 24-018 wurde konsentiert, dass bei einem durch Gewebsschwellung pathologisch erhöhten intrakraniellen Druck eine Osmotherapie mit hypertoner Kochsalzlösung oder Mannitol eingesetzt werden sollte. Die Leitlinie besagt aber auch, dass es hier bei Überdosierung zu Nierenversagen kommen kann [63].

Die aktuelle Leitlinie der Brain Trauma Foundation hat aufgrund der mangelnden Studienqualität für Mannitol, bezogen auf die Senkung des Hirndrucks, keine Empfehlung für den Einsatz gegeben [64]. Der Einsatz von Osmofundin im Priming muss bei dieser schwachen Evidenz kritisch hinterfragt werden.

> Antioxidantien

Vitamin C zählt zu den Antioxidantien und ist insbesondere bei pädiatrischen Patienten ein möglicher Zusatz im Priming der EKZ [65]. In der aktuellen Umfrage geben lediglich 5 % der befragten Kliniken Vitamin C als Radikalfänger ins Priming.

Eine ausführliche Beschreibung zum Einsatz von Antioxidantien findet sich im digitalen Supplement zu diesem Artikel.



> **Natriumbicarbonat**

Die Indikation zur Verwendung von 8,4%igem NaBic ist die Korrektur metabolischer Azidosen. Die Dosierung richtet sich nach dem Ausmaß der Störung des Säure-Basen-Haushalts. Die vorliegende Umfrage zeigt, dass gewichtsgruppenabhängig 45–55 % der Kliniken NaBic als festen Bestandteil sowie 14–23 % NaBic optional als Primingzusatz verwenden. In einer internationalen Umfrage im Jahr 2021 zum Management von Säuglingen und Patienten mit angeborenen Herzfehlern zeigte sich, dass 76 % der Zentren in Europa und 76–100 % weltweit NaBic als festen Primingbestandteil ausgewiesen haben [46].

Wegen des alkalischen pH-Wertes ist NaBic mit vielen Arzneimitteln inkompatibel. Insbesondere eine Kombination mit calcium-, magnesium- und phosphathaltigen Lösungen kann zu Ausfällungen führen. Eine ausführliche Beschreibung zum Einsatz von NaBic findet sich im digitalen Supplement zu diesem Artikel.



> **Kortison und Antibiotika**

Kortison (z. B. Prednisolon) wird als Entzündungshemmer und zur Supprimierung der Immunabwehr eingesetzt. Auch bei akut auftretenden allergischen Reaktionen kann es eingesetzt werden. Die unspezifische, standardmäßige Gabe sollte genau überlegt werden. Ähnliches gilt für den unspezifischen Einsatz von Antibiotika (z. B. Cefuroxim). Hierdurch besteht die Gefahr, dass weitere Resistenzen gezüchtet werden, die einer gezielten antibakteriellen Behandlung entgegenstehen. Allerdings zeigt sich im internationalen Vergleich, vor allem in Nordamerika, dass bis zu 40 % der Kollegen Antibiotika als festen Bestandteil des Primings nennen [46].

> **Tranexamsäure**

Durch die inflammatorische Reaktion des Blutes auf das EKZ-System und der Hämodilution durch das Priming kommt es zu einer Störung des fibrinolytischen Systems. Tranexamsäure (TXA) wird hier zur Hyperfibrinolyseprophylaxe eingesetzt. Es werden verschiedene Applikationsarten verwendet. Intraoperativ wird TXA meist kontinuierlich seitens der Anästhesie appliziert, aber auch der direkte Zusatz im Priming ist eine Möglichkeit der Verabreichung. In der vorliegenden Umfrage wurde dieses Vorgehen in 9 % der Kliniken angewandt. Eine weltweite Umfrage von 147 Kliniken zeigt dagegen, dass 29 % TXA dem Priming zugeben [46].

> **Calcium**

Bei der Auswahl der Primingsubstanz ist auf die Besonderheiten einer Hypercalcämie und ihrer Ursachen zu achten. Gekennzeichnet ist eine neonatale Hypercalcämie durch ein Gesamtserumcalcium von >3 mmol/L bzw. des ionisierten Calciums von $>1,5$ mmol/L. Die Therapie erfolgt zumeist über ausscheidungsunterstützende bzw. verdünnende Maßnahmen. Schwerwiegendere Hypercalcämien findet man bei Diagnosen wie dem Williams-Beuren-Syndrom, subkutanen Fettnekrosen, Hyperplasie der Nebenschilddrüse, anormaler Nierenfunktion sowie maternalem Hyperparathyreoidismus. In diesen

beschriebenen Fällen sollte auf calciumfreies oder zumindest calciumreduziertes Priming zurückgegriffen werden. Bei der gut zu behandelnden neonatalen Hypocalcämie, deren Ursache ein zu hoher Phosphatspiegel ist, liegt das Gesamtcalcium bei $<1,75$ mmol/L bzw. das ionisierte Calcium $<0,75$ mmol/L. Merkmale sind eine verlängerte QR-Zeit, neurologische Symptome, Hypertonie, Apnoe und Tetanie. Aufgrund der Tatsache, dass Calcium zum größten Teil an Albumin gebunden ist, ergibt sich eine pH-Wert-Abhängigkeit, da Wasserstoff- und Calciumionen um die gleiche Bindungsstelle konkurrieren [66].

Um auf jeden Fall einer Hypercalcämie entgegenzuwirken, sollte auf zusätzliche Calcium-Dosen im Priming verzichtet werden, da diese bei Neugeborenen in der Ischämie- und Reperfusionphase zu Calcium-induzierten Zellschäden führen können [17,67]. Beim Vorliegen einer Hypocalcämie an der EKZ wird diese idealerweise kurz vor Beendigung der EKZ durch Calciumgaben ausgeglichen. Hierbei ist der Effekt der inotropen Wirkung von Calcium am höchsten und hilft bei der Gerinnungsstabilisierung.

> **Magnesium**

Magnesium ist neben Calcium und Kalium ein weiteres wichtiges membranstabilisierendes Kation. Sowohl in Vollelektrolytlösungen als auch in blutbasiertem Priming ist Magnesium zu finden. Es ist essenziell und bei allen ATP-abhängigen Stoffwechselprozessen vorhanden. Magnesium gilt als Antagonist zu Calcium und folgt somit einer modulierenden Wirkung [66].

Prophylaktische Magnesiumgaben in der peri- und postoperativen Phase schützen vorbeugend vor postoperativem Vorhofflimmern und wirken insgesamt stabilisierend auf den Herzrhythmus [68–70].

Bezogen auf das Priming sollte immer beachtet werden, was die Lösungen in der Ischämie-Phase des Herzens bewirken können. Ein hoher Magnesiumspiegel wirkt hierbei als natürlicher Calciumkanalblocker. Bei der Anwendung von hypothermen Kardioplegielösungen verbessert Magnesiumsulfat die ventrikuläre Regeneration, wenn es gleichzeitig gelingt, den Calciumspiegel in der Zelle niedrig zu halten bzw. zu kontrollieren [71].

> **Heparin**

Durch die Fremdoberfläche der EKZ wird das Gerinnungs- und Komplementsystem des Patienten aktiviert, und es würde durch die Kontaktaktivierung zur sofortigen Thrombosierung des EKZ-Systems mit dem integrierten Oxygenator kommen. Für die EKZ ist essenziell, dass eine sichere Hemmung der Hämostase gewährleistet werden kann [72]. Daher wird, wenn keine Unverträglichkeiten bestehen, unfraktioniertes Heparin (UFH) initial vor dem EKZ-Start durch die Anästhesiologie direkt in den Patienten und zusätzlich eine definierte Dosis ins Priming des EKZ-Systems gegeben. Diese wird mit Point of Care Activated Clotting Time (ACT)-Messgeräten auf ihre Wirkung hin kontrolliert. In der "EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery" wird die ACT für die Anwendung der EKZ bei Herzoperationen auf größer 480 Sekunden empfohlen [73].

McLean entdeckte 1916 Heparin als körpereigenen gerinnungshemmenden Wirkstoff [74]. Heparin ist ein Mukopolysaccharid und geht direkt nach der Injektion bei der Anwesenheit seines Kofaktors einen Heparin-Antithrombin-Komplex ein. Dieser inaktiviert das Thrombin und wahrscheinlich noch die Faktoren IXa, XIa und XII2. Durch die Hemmung der thrombininduzierten Thrombozytenaggregation wirkt Heparin auf die Thrombozyten. Allerdings kann es hierbei auch zu einer Thrombozytopenie kommen. Die inhibierende Wirkung des Heparins kann durch die Komplexbildung mit dem Antithrombin im Blut um den Faktor 1000 erhöht werden [75].

Neben niedermolekularem Heparin (NMH) wird Heparin aus dem unfraktionierten Heparin (UFH) gewonnen. UFH als „pures“ Heparin, wird parenteral für die Anwendung der EKZ appliziert und ist ein sehr schnell wirkendes „Blutverdünnungsmittel“. Unfraktioniertes Heparin, auch hochmolekulares Heparin genannt, wird vorwiegend aus der Darmmukosa von Schweinen gewonnen. Da es sich bei diesem Heparin um ein aus Tieren gewonnenes Erzeugnis handelt, ist eine Schwankung in der Qualität bezogen auf die Molekularmasse und damit verbundene Wirksamkeit assoziiert. Die Halbwertszeit für UFH beträgt 1 Stunde und für das NMH 4–6 Stunden. Die Elimination von Heparin erfolgt über den renalen Weg mittels Heparinase. Als Heparin-Antidot steht das aus Lachssperma gewonnene Protamin zur Verfügung [76]. Protamin kann die Wirkung von UFH bis zu 100 % aufheben, die Wirksamkeit von NMH allerdings nur zu ca. 60 % [72].

> Inzolen

Inzolen ist eine von der Köhler Chemie (Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) hergestellte Infusionslösung, welche für Kinder ab 4 Jahren und für Erwachsene zugelassen ist. Hauptbestandteile der Lösung sind Kalium, Magnesium, Kupfer, Zink, Mangan und Cobalt in folgenden Konzentrationen: [77]

• Kalium-DL-Hydrogenaspartat:	50,0 g/l
• Magnesium-bis-DL-Hydrogenaspartat	50,0 g/l
• Kupfer(II)-bis-DL-Hydrogenaspartat	1,0 g/l
• Magnesium-(II)-DL-Hydrogenaspartat	0,2 g/l
• Zink-DL-Hydrogenaspartat	0,3 g/l
• Kobalt(II)-bis-DL-Hydrogenaspartat	0,2 g/l

Verwendung findet das Medikament bei Patienten mit erhöhtem Kalium- und Magnesiumbedarf. Durch Substitution dieser beiden Hauptbestandteile von Inzolen wird eine elektrische Stabilisierung der Myokardzellen erreicht. Weiter fördert das Magnesium die Leistung der Natrium-Kalium-Pumpe, wirkt als physiologischer Calciumantagonist und reduziert Arrhythmien. Dies ist besonders nach einem kardiologischen Herzstillstand von Bedeutung, da der Elektrolythaushalt durch die diversen Lösungen unterschiedlich beeinflusst wird. Die Substitution von Elektrolyten und Spurenelementen wurde im Bereich der Kinderherzchirurgie noch nicht weitgehend untersucht. Piper et al. veröffentlichten im Jahr 2007 eine Studie, welche sich damit befasste, ob die Substitution von Kalium-Magnesium-Aspartatlösung einen präventiven Effekt auf Vorhofflimmern bei Patienten nach Bypass-Operation hat,

konnten allerdings trotz optimierter Kaliumwerte, keine signifikante Differenz zur Kontrollgruppe ohne Inzolen-Substitution nachweisen [78].

Optimierung von EK-basiertem Priming

Das in den „Guidelines for Pediatric and Congenital Perfusion Practice“ der American Society of Extra Corporeal Technology empfohlene Vorgehen bei Verwendung von EK zum Priming der EKZ-Systeme ist die präoperative Anwendung der Ultrafiltration oder das Verwenden von gewaschenem EK [54].

Hämofiltration von Priming

Durch die präoperative kontinuierliche Hämofiltration des Primings bei Einsatz von gelagerten EKs werden unerwünschte Bestandteile wie die Konservierungslösung, Laktat, Citrat und Cytokine eliminiert [79,80]. 64 % der befragten Kliniken führen dieses Verfahren der Primingfiltration vor dem Start der EKZ durch. Dadurch wird das mit VEL vorgefüllte System, welches mit den klinikspezifischen Primingzusätzen versetzt wurde, wieder auf das minimal nötige Füllvolumen reduziert. Einige Kliniken filtern bei EK-Zugabe mit bis zu 2 Litern HFL, um das Priming möglichst physiologisch zu gestalten.

Waschen von Erythrozytenkonzentraten

Das Waschen von allogenen Blut zum Primieren der EKZ mittels maschineller Autotransfusion (MAT) ist, wie die vorliegende Umfrage zeigt, im klinischen Alltag eine gängige Praxis. Abhängig von der Patientengruppe führen 14–23 % der befragten Kliniken eine MAT-Behandlung der EK vor der Transfusion durch.

Die EK-Gabe kann mit unterschiedlichen Nebenwirkungen assoziiert sein, die mit der Art der Lagerung und den damit verbundenen Veränderungen der Erythrozyten in Zusammenhang gebracht werden können [81]. Durch die strukturellen Veränderungen an der Zelle werden z. B. Kalium und Laktat freigesetzt. Arbeitsgruppen aus Hannover und Erlangen konnten zeigen, dass durch die MAT-Behandlung und Resuspension in bikarbonatgepufferter, glukosehaltiger HFL die Überlebenswahrscheinlichkeit der Erythrozyten ansteigt. Auch ist die nach der MAT-Waschung erreichte Zusammensetzung physiologischer, was weniger transfusionsbedingte Komplikationen erwarten lässt [82, 83].

Neben den positiven Effekten auf die Elektrolyt-Zusammensetzung der aufbereiteten EK konnten mehrere Studien den Nachweis erbringen, dass der Weichmacher (DEHP) sowie sein direkter Metabolit (MEHP) ebenfalls signifikant reduziert werden können [84–86].

Zusammenfassung

Wie die Umfrage zeigt, bestehen verschiedene Konzepte zum Priming der EKZ. Abhängigkeiten zwischen den Anteilen der Primingzusätze und der EKZ-Füllmengen waren nicht erkennbar. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es auch nach dieser Umfrage noch kein klares Bild, nach welchen Kriterien die Primingzusammensetzungen in den Kliniken gewählt wurden. Ansätze, bei kleinen Systemen nur auf VEL mit Heparin zu-

rückgreifen zu können, sind nur bei einer Optimierung der Säuglings-HLM hinsichtlich Minimierung der Füllvolumina denkbar. Dann könnte eventuell auch auf Optimierungsprozesse des Primings wie z. B. die Vorfiltration verzichtet werden. Walczak et al. zeigen, dass 70 % aller Zentren weltweit die Elektrolytlösung „Plasmalyte A“ als Priminggrundlage verwenden. In Nordamerika sind es sogar 93 % [46]. Die Lösung hat den Vorteil, dass sie kein Calcium enthält und so dem Reperfusionsschaden entgegenwirken kann. Auch der Anteil von Chlorid ist dem des Blutplasmas angenähert, und gerade bei den Säuglingen scheint der Glukose-Anteil in der Lösung Vorteile zur Stabilisierung des Glukose-Stoffwechsels zu bringen. In Deutschland ist „Plasmalyte A“ zulassungsbedingt nicht verfügbar.

Limitation

In der Abfrage der Primingmengen wurde darauf hingewiesen, dass Kardioplegie- und Hämofiltrationssysteme mit zu berücksichtigen sind. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Passus überlesen wurde und nur das statische Priming des reinen EKZ-Systems angegeben wurde.

Schlussfolgerung

Zwar ergibt sich aus der vorliegenden Übersichtsarbeit noch keine einheitliche Primingstrategie, dennoch zeigt sich, dass mit der Minimierung der EKZ-Systeme die Möglichkeit eröffnet wird, auf Primingzusätze und Fremdblutprodukte zu verzichten. Mit diesem Artikel ist der Ist-Stand des EKZ-Primings der Mitgliedskliniken der AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der DGfK ermittelt und vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur diskutiert worden. Durch eine 100%ige Rücklaufquote wurde eine vollständige Übersicht über die derzeitigen Primingstrategien bei Kindern und Säuglingen bis 25 kg Körpergewicht erarbeitet. An einem gemeinsamen Konsens über die optimale Priminglösung muss weitergearbeitet werden.

Acknowledgment

Seit 2013 bietet die AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der DGfK allen klinisch tätigen Kinderperfusionisten eine gemeinsame Plattform. Das Expertengremium konsentiert vorherrschende Perfusionskonzepte mit einschlägiger Literatur zu Handlungsempfehlungen für die Kinder- und Säuglingsperfusion. Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die durch ihre Teilnahme an der Umfrage und durch konstruktiv kritische Kommentare bei der Entstehung des Artikels mitgewirkt haben.

Ethische Aspekte

Es handelt sich bei der Arbeit um eine multizentrische Umfrage unter den deutschen Kinderherzzentren und einer Schweizer Klinik. Die Beurteilung der täglichen Praxis wurde vom Expertengremium der Arbeitsgruppe in Abgleich mit der aktuellen

Literatur durchgeführt. Da keine Patientendaten in die Datenerhebung eingeflossen sind, war kein Ethikvotum notwendig.

Interessenkonflikte

Alle Autoren der Arbeitsgruppe geben an, keine Interessenkonflikte zu haben, die im Zusammenhang mit dem vorliegenden Artikel stehen.

Danksagung

Die Autoren der Arbeitsgruppe danken Herrn Prof. Dr. R. Sumpelmann, Oberarzt der Anästhesie und Intensivmedizin in der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover für die fachliche Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Literatur

1. Tiedge S, Klüß C, Amha M, Stockinger G, Neubert C, Münch F. Kinderperfusion in Deutschland 4.0 „Hardware“ – AG „Kinder- und Säuglingsperfusion“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik. *Kardiotechnik*. 2021;1:8-25. doi: 10.47624/kt.030.008.
2. Zirell U, Benk Ch, Löffelbein F, Haimert G, Dittrich S, Beyersdorf F, Ch S. Vergleich und Auswirkungen verschiedener Primingzusammensetzungen der HLM bei Neugeborenen und Säuglingen. *Kardiotechnik*. 2007.
3. Münch F, Bakir B, Cesnjevar R, Blumauer R, Purbojo A, Teske A. Blutbasiertes versus elektrolytbasiertes Priming: Vorteile für die Säuglinge? *Kardiotechnik*. 2020;29(3):85-95.
4. Sumpelmann R. S1-Leitlinie Perioperative Infusionstherapie bei Kindern. AWMF Registernummer 001 – 032. 2021.
5. Marx G. S3-Leitlinie: Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen; AWMF-Registernummer 001 - 020. AWMF. 2020.
6. Sumpelmann R, Zander R, Witt L. [Perioperative Infusion Therapy in Children]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* = AINS. 2020;55(5):324-33. doi: 10.1055/a-1068-8566.
7. Weißbauer W, Ahnefeld W, Bergmann H, Kilian J, B K. Fremdblutsparende Methoden. Springer; 1993.
8. Prötzel K. Umfrage zum Thema Priming der HLM in der Erwachsenenherzchirurgie. *Kardiotechnik*. 2018;1.
9. Boettcher W, Schulz A, Sinzobahamya N, Dehmel F, Redlin M, Schmitt K, Cho MY, O'Brien B, Photiadis J. Coagulation Profile of Neonates Undergoing Arterial Switch Surgery With Crystalloid Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2022;36(6):1598-605. doi: 10.1053/j.jvca.2021.08.006.
10. De Rita F, Marchi D, Lucchese G, Barozzi L, Dissegna R, Menon T, Faggian G, Mazzucco A, Luciani GB. Comparison between D901 Lilliput 1 and Kids D100 neonatal oxygenators: toward bypass circuit miniaturization. *Artif Organs*. 2013;37(1):E24-8. doi: 10.1111/aor.12017.
11. Boettcher W, Dehmel F, Matschke A, Iben A, Redlin M, Eggert D, Mi-Young C, Photiadis J. Kongenitale Herzchirurgie mit Verzicht auf Blutpriming bei 1000 konsekutiven Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 15 kg. 46 Internationale Jahrestagung der DGfK und 9 Fokustagung Herz der DGfK und DGTHG. Weimar: Kardiotechnik; 2017: 8.
12. Münch F, Purbojo A, Sandrio S, Cesnjevar R, Rüffer A. Optimierte EKZ – Konzept zur Vermeidung von Fremdblut bei 5-10 kg Säuglingen. 43 Internationale Jahrestagung der DGfK und 6 Fokustagung Herz der DGfK und DGTHG. Nürnberg: J. Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 2014.
13. Mesfin A, Tauber J, Biermann D, Sachweh JS, Stockinger G, Sehn C, Schulte-Uentrop L, Rüffer A. Der neue Weg der „maßgeschneiderten“ Perfusion. 48 Internationale Jahrestagung der DGfK und 11 Fokustagung Herz der DGfK und DGTHG. Wiesbaden Kardiotechnik; 2019: 4.
14. Tauber J, Amha M, Biermann D, Riso A, Sachweh JS, Rüffer A. Blutsparende Maßnahmen in der Kinderherzchirurgie – eine Single-Center-Erfahrung. 48 Internationale Jahrestagung der DGfK und 11 Fokustagung Herz der DGfK und DGTHG. Wiesbaden: Kardiotechnik; 2019: 2.
15. Weimer RK, Meuser J, Nisztuk S, Gehron J, Mann V, Valeske K, Akintürk H. Kongenitale Herzchirurgie mit Verzicht auf Blutpriming bei 1000 konsekutiven Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 15 kg. 46 Internationale Jahrestagung der DGfK und 9 Fokustagung Herz der DGfK und DGTHG. Weimar: Kardiotechnik 2017: 8.
16. Boettcher W, Dehmel F, Redlin M, Sinzobahamya N, Photiadis J. Cardiopulmonary Bypass Strategy to Facilitate Transfusion-Free Congenital Heart Surgery in Neonates and Infants. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(1):2-14. doi: 10.1055/s-0039-1700529.
17. Münch F, Kwapil N, Teske A, Rüffer A, Dittrich S, Volk T, Purbojo A. Microplegia in paediatric hearts. *Perfusion*. 2022;2676591221127926. doi: 10.1177/02676591221127926.
18. Boettcher W, O'Brien B, Photiadis J, Habazettl H, Eggert-Doktor D. Acute Kidney Injury With a Miniaturized Extracorporeal Circuit for Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2022;36(11):4045-53. doi: 10.1053/j.jvca.2022.06.036.
19. Murin P, Boettcher W, Ozaki S, Wloch A, Cho MY, Redlin M, Miera O, Sinzobahamya N, Photiadis J. Asanguineous Cardiopulmonary Bypass in Infants: Impact on Postoperative Mortality and Morbidity. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(1):59-67. doi: 10.1055/s-0038-1676789.
20. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2012;109 Suppl 1:i29-i38. doi: 10.1093/bja/aes422.

21. Miao X, Liu J, Zhao M, Cui Y, Feng Z, Zhao J, Long C, Li S, Yan F, Wang X, Hu S. Evidence-based use of FFP: the influence of a priming strategy without FFP during CPB on postoperative coagulation and recovery in pediatric patients. *Perfusion*. 2015;30(2):140-7. doi: 10.1177/0267659114537328.
22. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Montedori A, Abraha I, Stanworth S. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(7):CD007614. doi: 10.1002/14651858.CD007614.pub2.
23. Dieu A, Rosal Martins M, Eckhoudt S, Matta A, Kahn D, Khalifa C, Rubay J, Poncelet A, Haenecour A, Derycke E, Thiry D, Gregoire A, Momeni M. Fresh Frozen Plasma versus Crystalloid Priming of Cardiopulmonary Bypass Circuit in Pediatric Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology*. 2020;132(1):95-106. doi: 10.1097/aln.0000000000003017.
24. Oliver WC, Jr., Beynen FM, Nuttall GA, Schroeder DR, Ereth MH, Dearani JA, Puga FJ. Blood loss in infants and children for open heart operations: albumin 5% versus fresh-frozen plasma in the prime. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(5):1506-12. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04991-3.
25. Bianchi P, Cotza M, Beccaris C, Silveti S, Isgrò G, Pomè G, Giamberti A, Ranucci M. Early or late fresh frozen plasma administration in newborns and small infants undergoing cardiac surgery: the APPEAR randomized trial. *British journal of anaesthesia*. 2017;118(5):788-96. doi: 10.1093/bja/aex069.
26. Gautam NK, Pierre J, Edmonds K, Pawelek O, Griffin E, Xu Z, Dodge-Khatami A, Salazar J. Transfusing Platelets During Bypass Rewarming in Neonates Improves Postoperative Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020;11(1):71-6. doi: 10.1177/2150135119888155.
27. Rauf A, Joshi RK, Aggarwal N, Agarwal M, Kumar M, Dinand V, Joshi R. Effect of Albumin Addition to Cardiopulmonary Bypass Prime on Outcomes in Children Undergoing Open-Heart Surgery (EACPO Study)-A Randomized Controlled Trial. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2021;12(1):61-9. doi: 10.1177/2150135120959088.
28. Golab HD, Scohy TV, de Jong PL, Kissler J, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Relevance of colloid oncotic pressure regulation during neonatal and infant cardiopulmonary bypass: a prospective randomized study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;39(6):886-91. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.09.040.
29. Yu K, Liu Y, Hei F, Li J, Long C. Effect of different albumin concentrations in extracorporeal circuit prime on perioperative fluid status in young children. *ASAIJ*. 2008;54(5):463-6. doi: 10.1097/MAT.0b013e3181878631.
30. Loeffelbein F, Zirell U, Benk C, Schlensak C, Dittrich S. High colloid oncotic pressure priming of cardiopulmonary bypass in neonates and infants: implications on haemofiltration, weight gain and renal function. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2008;34(3):648-52. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.05.026.
31. Weiler P, Hamiko M, Mellert F, Roell W, Roell M, Welz C, Duerr GD. Impact of Crystalloid or Albumin Priming of the Heart-Lung Machine on Inhospital Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(6):475-83. doi: 10.1055/s-0038-1667328.
32. Lee EH, Kim WJ, Kim JY, Chin JH, Choi DK, Sim JY, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Choi IC. Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery with a Preoperative Albumin Level of Less Than 4.0 g/dL. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1001-11. doi: 10.1097/aln.0000000000001051.
33. Sussman JB, de Soto M, Torbati D. Plasma colloid osmotic pressure in healthy infants. *Critical care (London, England)*. 2001;5(5):261-4. doi: 10.1186/cc1043.
34. Guthe HJ, Indrebø M, Nedrebø T, Norgård G, Wiig H, Berg A. Interstitial fluid colloid osmotic pressure in healthy children. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122779. doi: 10.1371/journal.pone.0122779.
35. Sola A, Gregory GA. Colloid osmotic pressure of normal newborns and premature infants. *Critical care medicine*. 1981;9(8):568-72. doi: 10.1097/00003246-198108000-00002.
36. Crook R, Issitt R. Oncotic pressure and paediatric cardiopulmonary bypass: establishing baseline data for complex congenital cardiac surgery and its relation to risk stratification. *Perfusion*. 2017;32(5):378-82. doi: 10.1177/0267659117690251.
37. Tonnesen AS, Gabel JC, McLeavey CA. Relation between lowered colloid osmotic pressure, respiratory failure, and death. *Critical care medicine*. 1977;5(5):239-40. doi: 10.1097/00003246-197709000-00006.
38. Eising GP, Niemeier M, Günther T, Tassani P, Pfauder M, Schad H, Lange R. Does a resolute cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2001;20(2):282-9. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00804-1.
39. Jones TJ, Elliott MJ. Paediatric CPB: bypass in a high risk group. *Perfusion*. 2006;21(4):229-33. doi: 10.1191/0267659106pf8730a.
40. Tschaut R. Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Rudolf J. Tschaut; 2005.
41. Osthaus WA, Ankermann T, Sumpelmann R. Präklinische Flüssigkeitstherapie im Kindesalter. *Pädiatrie up2date*. 2013;8(01):67-84.
42. Kinderanästhesie WA. S1-Leitlinie Perioperative Infusionstherapie bei Kindern AWMF Registernummer 001-032, Gültigkeit bis 10.06. 2026. AWMF. 2021.
43. Saudan S. Is the use of colloids for fluid replacement harmless in children? *Current opinion in anaesthesiology*. 2010;23(3):363-7. doi: 10.1097/ACO.0b013e328339384e.
44. Sumpelmann R, Camporesi A, Gálvez I, Pechilkov D, Eich C, Kretz FJ, Perera Sarri R, Tancheva D, Serrano-Casabon S, Murphy P. Modified fluid gelatin 4% for perioperative volume replacement in pediatric patients (GPS): Results of a European prospective noninterventional multicenter study. *Pediatric Anesthesia*. 2022;32(7):825-33.
45. Rudolf D, Witt L, Boethig D, Rigterink V, Zander R, Sumpelmann R, Denhardt N. The impact of modified fluid gelatin 4% in a balanced electrolyte solution on plasma osmolality in children-A noninterventional observational study. *Paediatric anaesthesia*. 2022;32(8):961-6. doi: 10.1111/pan.14494.
46. Ashley B, Walczak, Jordan M, Voss, Molly Dreher, Gregory S, Matte, Rachel Fonseca, Rajeev Gupta, Tatiana Averina, Groom R. International Survey of Perfusion Practice for Pediatric and Congenital Heart Surgery: 2021 Results. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*. 2022;54(54):291-317.
47. Mayerhöfer T, Wiederermann CJ, Joannidis M. [Use of albumin : State of the art]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2021;116(8):655-64. doi: 10.1007/s00063-021-00875-4.
48. Wengenmayer T, Schroth F, Biever PM, Duerschmied D, Benk C, Trummer G, Kaier K, Bode C, Staudacher DL. Albumin fluid resuscitation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) therapy is associated with improved survival. *Intensive care medicine*. 2018;44(12):2312-4. doi: 10.1007/s00134-018-5443-y.
49. Siemens K, Donnelly P, Hunt BJ, Carter MJ, Murdoch IA, Tibby SM. Evaluating the Impact of Cardiopulmonary Bypass Priming Fluids on Bleeding After Pediatric Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021. doi: 10.1053/j.jvca.2021.11.031.
50. Zhou C, Tong Y, Feng Z, Cui Y, Zhao M, Hu J, Liu K, Zhao J, Liu J. Effect of two different colloid priming strategies in infants weighing less than 5 kg undergoing on-pump cardiac surgeries. *Artif Organs*. 2020;44(1):58-66. doi: 10.1111/aor.13561.
51. Faraoni D, Meier J, New HV, Van der Linden PJ, Hunt BJ. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2019;33(12):3249-63. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.036.
52. Hoffman GM, Ghanayem NS. Perioperative neuromonitoring in pediatric cardiac surgery: techniques and targets. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2010;29(2):123-30.
53. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, Steiner ME, Tucci M, Hassan NE, Parker RI. Consensus recommendations for red blood cell transfusion practice in critically ill children from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2018;19(9):884.
54. Oldeen PL, Angona RE, Hodge A, Klein T. American Society of ExtraCorporeal Technology: Development of Standards and Guidelines for Pediatric and Congenital Perfusion Practice (2019). *The Journal of Extra Corporeal Technology*. 2020(52):319-26.
55. Matte GS. *Perfusion for Congenital Heart Surgery*. Wiley Blackwell. 2015.
56. Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. *Critical care medicine*. 2014;42(3):675-90. doi: 10.1097/CCM.000000000000176.
57. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Current opinion in pediatrics*. 2010;22(2):151-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e328336eb3e.
58. Bundesärztekammer Vd. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten Gesamtnovelle 2020. 2020.
59. Haydock MD, Kruger C, Willcox T, Haydock DA. Does removing Mannitol and Voluven from the priming fluid of the cardiopulmonary bypass circuit have clinical effects? *The journal of extra-corporeal technology*. 2014;46(1):77-83.
60. Olmos Rodriguez M, Ballester Hernandez JA, Arteta Barcenas MT, Rodriguez Cerezo A, Vidarte Ortiz de Artinano MA, Veiga Alameda C. [Effect of priming solution and ultrafiltration on post-operative bleeding and blood transfusion in cardiac surgery. Randomized controlled trial]. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*. 2015;62(2):81-9. doi: 10.1016/j.redar.2014.04.008.
61. Smith MN, Best D, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. *Anaesthesia*. 2008;63(7):701-4. doi: 10.1111/j.1365-2042.2007.05408.x.
62. Esfahani HS, Nooraei N, Asgari M, Hashemian MR. The effect of mannitol administration to kidney donor on short-term outcomes of kidney transplantation. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2014;25(6):1154-9. doi: 10.4103/1319-2442.144247.
63. Dohna-Schwak C. AWMF-Leitlinie 24-018 Das Schädel-Hirn-Trauma im Kindes- und Jugendalter. https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-018L52k_Schaedel-Hirn-Trauma-Kinder-Jugendliche-SHT_2022_11.pdf (2022). Accessed.
64. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, Davis-O'Reilly C, Hart EL, Bell MJ, Bratton SL, Grant GA, Kisssoon N, Reuter-Rice KE, Vavilala MS, Wainwright MS. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. *Neurosurgery*. 2019;84(6):1169-78. doi: 10.1093/neuros/nyz051.
65. Tschaut. *Extracorporeal Circulation in Theory and Practice*. 5 ed. Pabst Science; 2020.
66. mediaTUM Universitätsbibliothek Technische Universität München, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität München Klinik rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. F. Hofmann). 2006. <https://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:hbv:1-diss-20060908-1216334072>.
67. Jeffrey M, Pearl JYD, Kelly M, McLean. Pediatric Myocardial Protection. DS Wheeler et al *Cardiovascular Pediatric Critical Illness and Injury*. 2009. doi: 10.1007/978-1-84800-923-3_15.
68. De Oliveira Jr GS, Knautz JS, Sherwani S, McCarthy RJ. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012;26(4):643-50.
69. Chaudhary R, Garg J, Turagam M, Chaudhary R, Gupta R, Nazir T, Bozorgnia B, Albert C, Lakkireddy D. Role of Prophylactic Magnesium Supplementation in Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J Atr Fibrillation*. 2019;12(1):2154. doi: 10.4022/jafib.2154.
70. Hazellrigg SR, Boley TM, Cetindag IB, Moulton KP, Trammell GL, Polancic JE, Shawgo TS, Qin JA, Verhulst S. The efficacy of supplemental magnesium in reducing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;77(3):824-30. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.08.027.
71. Consiglio J, Cesnjevar RA, Münch F. Update Myokardprotektion. *Kardiotechnik*. 2020;3:8-19.
72. Kwapił N, Stöcker-Stein J, Kohl M, Cesnjevar R, Wenzel F, Rauh M, Alkassar M, Münch F. Heparinrückstände nach maschineller Autotransfusion. *Kardiotechnik*. 2021;30(2):68-73. doi: 10.47624/kt.030.068.
73. Kunst G, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJ, Gudbjartsson T, van den Goor J, Jones TJ, Lomivorotov V, Merkle F, Ranucci M, Puis L, Wahba A. 2019 EACTS/EACTA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Feb 1;30(2):161-202. doi: 10.1093/icvts/ivz251.
74. McLean J. The Thrombolytic Action of Cephalin. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1916;41(2):250-7. doi: 10.1152/ajplegacy.1916.41.2.250.
75. Larsen R. Herz-Lungen-Maschine: Aufbau und Funktion. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2009:71-104.
76. Weber AA. *Pharmakologie der Hämostase*. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Munich: Urban & Fischer; 2013. p. 507-28.
77. Gmbh KP. *Fachinformation: Inzolen® Ampullen*. https://www.gelbe-liste.de/produkte/inzolen-ampullen_120389/fachinformation (2018). Accessed 21. Mai 2023 2023.
78. Piper S, Kiessling A-H, Suttner S, Dücke M, Boldt J, Röhm K. Prevention of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery Using a Potassium-Magnesium-Aspartate Solution (Inzolen®). *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2007;55(07):418-23.

79. Osthaus WA, Sievers J, Breyman T, Suempelmann R. Bicarbonate buffered ultrafiltration leads to a physiologic priming solution in pediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(6): 969-72. doi: 10.1510/icvts.2008.179333.
80. Optenhöfel J, Osthaus W, Tiedge S. Hämofiltration (BB-HF) zur Herstellung einer physiologischen Priminglösung für die pädiatrische Herzchirurgie. *KARDIOTECHNIK*. 2009:69.
81. Zimmermann R, Schoetz AM, Frisch A, Hauck B, Weiss D, Strobel J, Eckstein R. Influence of late irradiation on the in vitro RBC storage variables of leucoreduced RBCs in SAGM additive solution. *Vox sanguinis*. 2011;100(3):279-84. doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01410.x.
82. Münch F, Purbojo A, Wenzel F, Kohl M, Dittrich S, Rauh M, Zimmermann R, Kwapil N. [Improved quality of stored packed red blood cells by mechanical rinsing]. *Anaesthesiologie*. 2022. doi: 10.1007/s00101-022-01189-6.
83. Huber D, Witt L, Sümpelmann R, Heinze L, Müller T, Lichtinghagen R, Osthaus WA. Comparison of bicarbonate-buffered fluid and isotonic saline solution as Cell Saver washing fluids for packed red blood cells. *Paediatric anaesthesia*. 2013;23(11):1021-6. doi: 10.1111/pan.12232.
84. Münch F, Göen T, Zimmermann R, Adler W, Purbojo A, Höllerer C, Cesnjevar RA, Rüffer A. Reduction of exposure to plasticizers in stored red blood cell units. *Perfusion*. 2020;35(1):32-8. doi: 10.1177/0267659119851403.
85. Münch F, Kwapil N, Müller J, Cesnjevar RA, Zimmermann R, Eckert E, Göen T. Anwendung der maschinellen Autotransfusion zur Verringerung der Exposition gegenüber toxikologisch bedenklichen Phthalaten aus gelagerten Blutbeutel. *Kardiotechnik*. 2020;29(4):116-23. doi: 10.47624/kt.029.116.
86. Münch F. Maßnahmen zur Reduktion von toxischen Additiven aus medizinischen Kunststoffen in einem Universitätsklinikum. Medizinische Fakultät. Erlangen: FAU Erlangen-Nürnberg; 2021.