

PERCHÉ LA CARDIOCHIRURGIA SENZA CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA NON NE MIGLIORA I RISULTATI?

G. Casali

UOC di Cardiocirurgia
Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma.

La rivascolarizzazione miocardica chirurgica si è attestata quale efficace metodica di trattamento della cardiopatia ischemica tanto nel miglioramento della sintomatologia quanto, in casi particolari, nell'incremento della sopravvivenza. Nel corso degli anni le tecniche chirurgiche sono state rapidamente standardizzate e classicamente prevedono l'impiego della Circolazione Extracorporea (CEC) e dell'arresto cardioplegico del cuore, metodiche consolidate da una pratica ormai più che trentennale.

A partire dalla metà degli anni novanta è nato interesse ed entusiasmo intorno alla possibilità di confezionare by-pass aortocoronarici senza ricorrere alla circolazione extracorporea, mantenendo così la funzione cardiaca a sostegno del circolo per tutta la durata dell'intervento (la cosiddetta rivascolarizzazione a cuore battente). Più che di rivoluzionaria innovazione, si trattava in realtà di un "revival", una sorta di "ritorno al futuro", che riproponeva le iniziali esperienze di rivascolarizzazione degli anni cinquanta. L'antico principio era però ora supportato da avanzamenti tecnologici che permettevano di ottenere una migliore stabilizzazione locale del ramo coronarico epimiocardico sul quale doveva effettuarsi l'anastomosi.

Il razionale della nuova tecnica risultava importante e promettente: i risultati chirurgici potevano essere migliorati evitando tutte le note sequele della circolazione extracorporea¹ (risposta infiammatoria diffusa; alterazioni emocoagulative; disfunzione d'organo e in particolare danno miocardico, cerebrale, renale e polmonare). Sempre sul piano strettamente teorico era tuttavia possibile avanzare dubbi e riserve circa la possibilità di migliorare i risultati della chirurgia coronarica convenzionale: mortalità e complicanze risultavano infatti già molto contenute, con esigui margini di miglioramento; la nuova tecnica appariva meno agevole e riproducibile con necessaria curva di apprendimento; l'eventuale instabilità emodinamica intraoperatoria e/o la necessità di una rapida conversione in CEC potevano avere un importante impatto sui ri-

sultati e, soprattutto, le differenti condizioni operatorie potevano compromettere la qualità della rivascolarizzazione.

Le iniziali evidenze scientifiche sull'efficacia della rivascolarizzazione senza CEC furono prodotte da studi osservazionali provenienti da singole istituzioni fortemente dedicate alla nuova tecnica, con rapida concentrazione dell'esperienza²⁻¹². In tali ambiti, i risultati furono estremamente incoraggianti, mostrando una serie di vantaggi della chirurgia a cuore battente che talora raggiungeva la soglia degli outcome clinicamente più significativi, come una riduzione della mortalità e dell'incidenza di complicanze maggiori a breve termine. A tale iniziale produzione scientifica seguì un entusiastico e rapido incremento delle procedure senza CEC, che raggiunsero nel 2001 negli USA il 25%, fornendo così ulteriore materiale per aggregare risultati e produrre nuove evidenze.

Gli studi successivi basati su trial randomizzati controllati¹³⁻¹⁵, su analisi osservazionali di grossi registri istituzionali (ad es. New York State database)¹⁶ o sulla meta-analisi della precedente produzione scientifica¹⁷ non hanno in realtà confermato il beneficio del postulato teorico e delle iniziali osservazioni. Alquanto incerto risultava in realtà l'impatto della chirurgia senza CEC sugli endpoint a breve termine di maggior rilevanza clinica (mortalità e complicanze maggiori), lasciando peraltro emergere grossi dubbi circa la possibilità di una minore efficacia a distanza da attribuirsi fondamentalmente a una rivascolarizzazione meno completa e ad una minore funzionalità dei graft nel tempo.

Procederemo ora ad analizzare nel dettaglio le evidenze più attuali e significative sull'efficacia relativa della rivascolarizzazione con e senza CEC per poi interrogarci sui motivi per cui l'evitamento della CEC non sembrerebbe aver prodotto i vantaggi sperati.

Attuali evidenze sull'efficacia relativa della rivascolarizzazione con e senza CEC

Iniziamo ad analizzare le evidenze riguardanti il raffronto tra chirurgia con o senza CEC da uno studio osservazionale statunitense basato su un grosso registro amministrativo dello stato di New York¹⁶. Sebbene non recentissimo (studio pubblicato nel 2007 e relativo ad una casistica degli anni 2001-2004) e limitato dai "bias" tipici delle valutazioni osservazionali, tale studio presenta tuttavia indubbi punti di forza e rilevanza scientifica. Importante è la numerosità del campione studiato (quasi 50.000 procedure di rivascolarizzazione chirurgica; 35.941 in CEC e 13.889 senza CEC) nonché la presenza di un "follow-up" a 3 anni (i precedenti studi osservazionali si limitavano per lo più ai soli risultati immediati). Lo studio presenta inoltre il pregio di riportare uno spaccato alquanto fedele della pratica clinica nel mondo reale. Ma veniamo ai risultati: nell'analisi aggiustata per rischio, che dovrebbe emendare i bias di selezione, si registra nella popolazione trattata senza CEC una significativa riduzione della mortalità ospedaliera (riduzione del 20% circa) e dell'incidenza di alcune complicanze maggiori (stroke: riduzione del 30% circa e insufficienza respiratoria: riduzione del 20%); sempre a breve termine, nel gruppo trattato a cuore battente viene tuttavia riportato un incremento del 55% dell'incidenza di nuove procedure nel corso dello stesso ricovero. Il vantaggio di una maggiore sopravvivenza ottenuta nell'immediato post-operatorio evitan-

do la CEC risulta tuttavia perso a distanza di 3 anni quando le curve di sopravvivenza vanno a sovrapporsi e quando si registra una maggiore incidenza (10.1% vs 6.4%; $p < 0.0001$) di nuove procedure di rivascularizzazione. In estrema sintesi, questo grosso studio osservazionale, pur dimostrando un vantaggio della chirurgia senza CEC nel ridurre mortalità e grosse complicanze nell'immediato post-operatorio, pone già un dubbio sull'efficacia a distanza della rivascularizzazione a cuore battente. Questo si tradurrebbe in una perdita a 3 anni dell'iniziale vantaggio di sopravvivenza e in una maggiore necessità di nuove rivascularizzazioni.

Lo studio ROOBY¹³, condotto in 18 centri statunitensi della "Veterans Affairs" è il trial randomizzato controllato che per primo ha fortemente ridimensionato le aspettative di ottenere importanti miglioramenti nei risultati della chirurgia coronarica evitando la CEC. Sono stati randomizzati 2.230 pazienti (1.104 trattati in CEC e 1.099 a cuore battente); i risultati a breve termine non hanno dimostrato differenze per gli endpoint primari (mortalità, stroke, coma, arresto cardiaco, necessità di supporto meccanico, re-intervento e insufficienza renale) nemmeno nelle forme dell'outcome combinato, né per parametri valutativi secondari (utilizzo delle risorse). Ad un anno, gli eventi avversi combinati (morte e complicanze maggiori) hanno avuto una maggiore incidenza nel gruppo trattato senza CEC mentre i test psicometrici non mostravano differenze nelle due coorti. Diverse critiche sono state mosse al trial^{14,15,18}, riguardanti soprattutto la notevole selezione del campione soggetto alla randomizzazione (2.203 su 9.663 pazienti sottoposti a screening con arruolamento di pazienti a basso rischio non conformi all'epidemiologia del mondo reale) e la bassa soglia di esperienza in chirurgia "off-pump" richiesta ai chirurghi per la partecipazione al trial (20 procedure di cui solo alcune effettuate su tutti i territori coronarici). Dal trial emergevano inoltre importanti dati riguardanti la completezza della rivascularizzazione e la sua qualità in termini di pervietà a distanza. Significativamente maggiore risultava infatti nella coorte trattata senza CEC la percentuale di pazienti che aveva ricevuto un numero di by-pass inferiore a quanto inizialmente programmato (17.8% vs 11.1%; $p < 0.001$); nello stesso gruppo risultava poi minore la pervietà a un anno dei graft (82.6% vs 87.8%; $p < 0.01$). Il sottogruppo dei pazienti dello studio ROOBY sottoposti a controllo angiografico è stato successivamente oggetto di pubblicazione¹⁹, con particolare approfondimento di quegli aspetti che maggiormente definiscono la qualità della rivascularizzazione in rapporto alla sua efficacia a distanza. Nello studio la rivascularizzazione veniva definita efficace, quando tutti i territori coronarici affetti da importante patologia risultavano rivascularizzati da graft di buon flusso (qualità A secondo FitzGibbon) in assenza di malattia post-stenotica. Secondo questa definizione solo il 50.1% dei pazienti operati senza CEC riceveva una rivascularizzazione efficace contro il 63% dei pazienti sottoposti a circolazione extracorporea ($p < 0.001$). Inoltre, la rivascularizzazione non efficace risultava un importante fattore correlato a eventi a distanza (16.4% nei pazienti trattati in maniera subottimale contro il 5.9% nei pazienti efficacemente rivascularizzati). In sintesi, lo studio ROOBY dimostra che in un contesto caratterizzato da pazienti a rischio medio-basso e in cui non è prevista una notevole esperienza tecnica nella rivascularizzazione "off-pump" (verosimilmente molti operatori hanno partecipato allo studio senza aver preliminarmente esaurito la loro curva di apprendimento) non ci sono evidenti van-

taggi nell'evitare la CEC per quanto riguarda i risultati immediati, mentre si evidenzia un peggior outcome a distanza (già a un anno!), molto verosimilmente legato ad una rivascolarizzazione meno completa e meno efficace nel tempo nel gruppo trattato senza CEC.

Il CORONARY trial¹⁴ veniva disegnato proprio nell'intento di superare alcune limitazioni metodologiche dello studio che abbiamo precedentemente analizzato. Si tratta di uno studio randomizzato controllato multicentrico internazionale (79 centri di 19 paesi), rappresentativo così di una più ampia pratica che superasse i confini statunitensi. Anche il campione studiato risultava più numeroso (circa doppio rispetto a quello del ROOBY trial) al fine di incrementare la potenza statistica e poter far emergere differenze significative anche per i singoli endpoint di maggior rilevanza clinica (morte, infarto e stroke). Maggiore era poi la soglia dell'esperienza chirurgica richiesta in entrambe le tecniche (almeno 100 casi e due anni di esperienza; esclusione dal trial di chirurghi in formazione). Tuttavia, anche in questo studio non sono state dimostrate differenze nei risultati a breve termine degli endpoint primari, sia nella valutazione singola che in forma aggregata. Vantaggi della chirurgia senza CEC sono stati individuati nel minor ricorso a emotrassfusioni, nella minor incidenza di riapertura per sanguinamento, complicanze respiratorie e renali, a fronte però di una maggior necessità di nuove rivascolarizzazioni nel corso dello stesso ricovero. Per questo studio non sono ad ora noti i risultati a distanza. Possiamo pertanto concludere che lo studio CORONARY, pur incrementando la potenza statistica dell'indagine e pur innalzando l'asticella dell'esperienza chirurgica richiesta, non dimostra alcun vantaggio della strategia chirurgica "off-pump" nel ridurre la mortalità e l'incidenza di complicanze maggiori.

Lo studio condotto dal gruppo multicentrico tedesco GOPCABE (German Off-Pump Coronary Artery By-pass Grafting in Elderly Patients)¹⁵ è un altro trial randomizzato controllato limitato a pazienti ultrasettantacinquenni, cioè a un sottogruppo a rischio aumentato che dovrebbe maggiormente beneficiare di una procedura senza CEC. Anche in questo sottogruppo la chirurgia senza CEC non ha mostrato sostanziali miglioramenti dei risultati in termini di mortalità e complicanze maggiori a 30 giorni e ad un anno, mentre comportava un più frequente ricorso a nuove procedure ripercussive.

Una recente meta-analisi su studi randomizzati di raffronto tra chirurgia con e senza CEC¹⁷ focalizzata sui principali endpoint immediati (mortalità, stroke e infarto) ha evidenziato un vantaggio della chirurgia "off-pump" nel ridurre del 30% l'incidenza di danno cerebrale post-operatorio, senza tuttavia dimostrare differenze nell'incidenza di morte e infarto.

Perché evitare la CEC nella rivascolarizzazione chirurgica non ha portato ai vantaggi attesi?

Al di là di possibili differenze interpretative sui risultati dei vari studi condotti, non vi è dubbio che le evidenze disponibili tendono, nella loro globalità, a ridimensionare notevolmente se non ad annullare il ruolo della chirurgia senza CEC quale tecnica tesa a ottimizzare i risultati riducendo mortalità e morbilità senza inficiare l'efficacia a distanza della rivascolarizzazione. La controprova del dato o quanto meno della percezione prevalente nella comunità scientifica consiste nell'ormai stabile percentuale di procedure "off-

pump”, che non supera mai nei vari registri il 20%²⁰. Ma perché evitare la CEC non ha portato ai risultati attesi? Esistono a nostro parere almeno tre ordini di fattori:

- 1) probabilmente gli effetti negativi della CEC sono stati sovrastimati o comunque non adeguatamente riconsiderati alla luce dei notevoli progressi tecnologici apportati a ossigenatori e circuiti. Analoghe considerazioni possono valere per gli avanzamenti nelle tecniche di protezione miocardica.
- 2) È possibile che alcuni effetti deleteri attribuiti alla CEC in maniera specifica (tipicamente il danno neurologico tromboembolico) siano in realtà riconducibili con maggior precisione alle manovre manipolative dell'aorta ascendente. Poiché tali manovre possono talora essere effettuate anche nella chirurgia “off-pump” (clampaggio tangenziale dell'aorta per l'esecuzione di anastomosi prossimali), le possibili sequele tromboemboliche andrebbero a equalizzare i risultati delle due metodiche.
- 3) Emerge alquanto chiaramente dalle evidenze disponibili che la rivascolarizzazione effettuata senza CEC è qualitativamente inferiore rispetto a quella eseguita con tecnica convenzionale. Si tratterebbe, almeno nell'ambito dei livelli medi di esperienza chirurgica rappresentata nei vari trial, di una rivascolarizzazione meno efficace nel prevenire eventi cardiaci a distanza, sia perché meno completa sia perché caratterizzata da un peggior funzionamento dei graft nel tempo.

Per quanto attiene al primo punto, occorre sottolineare che gli effetti deleteri tipicamente attribuiti alla CEC si basano su dati osservazionali alquanto datati, risalenti agli anni '70 e '80¹. A quei tempi la biocompatibilità delle membrane di scambio gassoso e dei circuiti era sicuramente inferiore a quella dei materiali attualmente disponibili. Alcune recenti osservazioni riguardanti la chirurgia valvolare mini-invasiva, metodica che richiede mediamente un prolungamento dei tempi di CEC e ischemia miocardica, sembrano indicare che attualmente la circolazione extra-corporea abbia un impatto clinico veramente minimo se non nullo. In una meta-analisi di comparazione tra mini-accesso e procedura standard nella chirurgia riparativa della mitrale²¹ si riporta un incremento dei tempi di CEC e ischemia nella chirurgia mini-invasiva del 50% circa, senza che questo si traduca in alcun peggioramento degli endpoint clinici. È inoltre possibile che anche gli avanzamenti nelle tecniche di protezione miocardica abbiano reso i risultati della chirurgia coronarica convenzionale difficilmente migliorabili ricorrendo ad altre metodiche.

Il secondo punto da noi sollevato attiene al tema delle complicanze neurologiche e della relativa mortalità. Come ben sappiamo, e come evidenziato dai trial di confronto tra strategie chirurgiche e percutanee di rivascolarizzazione²²⁻²⁴, lo stroke rimane il vero tallone d'Achille della chirurgia coronarica; anche in rapporto alla prevenzione di tale complicanza sono state riposte notevoli aspettative nella chirurgia senza CEC. I risultati al riguardo sono incerti e solo alcuni studi documentano una riduzione significativa di complicanze neurologiche¹⁶⁻¹⁷. È possibile che la manipolazione dell'aorta talvolta eseguita anche in corso di rivascolarizzazione senza CEC vada a vanificare i possibili vantaggi della tecnica proprio perché non viene evitata la causa principale di eventi tromboembolici. Nei vari trial vengono indifferentemente incluse nella chirurgia “off-pump” procedure con e senza manipolazione dell'aorta ascendente senza possibilità di disaggregare i dati e nemmeno di conoscere la per-

centuale di interventi effettuati con tecnica “no-touching”. È tuttavia interessante notare che singoli report su procedure completamente esenti da manipolazioni dell'aorta riportino eccellenti risultati in termini di outcome neurologico e mortalità²⁵⁻³². La malattia aterosclerotica grave dell'aorta rappresenta probabilmente una delle maggiori indicazioni alla chirurgia senza CEC a patto però che venga tassativamente evitato qualsiasi atto chirurgico sull'aorta ascendente.

L'ultimo punto riguarda l'efficacia a distanza della rivascolarizzazione. Sembra che nella pratica clinica media le procedure “off pump” realizzino una sorta di compromesso che, nel tentativo di aumentare la sicurezza della procedura (ridurre cioè mortalità e morbilità immediate: intento per lo più non realizzato nei trial randomizzati controllati), tenderebbe a limitare l'efficacia a lungo termine della rivascolarizzazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Weiland AP, Walker WE*. Physiologic principles and clinical sequelae of cardiopulmonary by-pass. *Heart Lung* 1986; 15:34-9
- 2) *Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ*. Coronary artery by-pass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:63-66
- 3) *Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L*. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation: experience in 700 patients. *Chest* 1991; 100:312-316
- 4) *Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD*. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:493-498
- 5) *Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R*. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359:1194-99
- 6) *Subramanian VA*. Less invasive arterial CABG on a beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:S68-S71
- 7) *Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, Mohr FW*. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1162-66
- 8) *Jansen EW, Grundeman PF, Borst C, Eefting F, Diephuis J, Nierich A, Lahpor JR, Bredee JJ*. Less invasive off-pump CABG using a suction device for immobilization: the “Octopus” method. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:406-412
- 9) *Borst C, Jansen EW, Tulleken CA, Grundeman PF, Mansvelt Beck HJ, van Dongen JW, Hodde KC, Bredee JJ*. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary by-pass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device (“Octopus”). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1356-64
- 10) *Moshkovitz Y, Lusky A, Mohr R*. Coronary artery bypass without cardiopulmonary by-pass: analysis of short-term and mid-term outcome in 220 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 979-987
- 11) *Plomondon ME, Cleveland JC, Ludwig ST, Grunwald GK, Kiefe CI, Grover FL, Shroyer AL*. Off-pump coronary artery by-pass is associated with improved risk-adjusted outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:114-119

- 12) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery by-pass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 102:188-203
- 13) Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery by-pass surgery. *N Engl J Med* 2009; 361:1827-37
- 14) Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Off-pump or on-pump coronary artery by-pass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012; 366:1489-97
- 15) Diegeler A et al. Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery By-pass Grafting in Elderly Patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1189-98
- 16) Hannan EL, Wu C, Smith CR, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery by-pass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007; 116:1145-52
- 17) Afilalo J et al. Off-pump vs. on-pump coronary artery by-pass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33 (10):1257-67
- 18) Thourani VH, Guyton RA. Graft patency after off-pump coronary artery by-pass surgery. *Circulation* 2012; 125:2806-08
- 19) Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, et al. Off-pump coronary artery by-pass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012; 125:2827-35
- 20) Halkos ME, Pyskas JD. Off-pump coronary surgery: were do we stand in 2010? *Curr Opin Cardiol* 2010; 25:583-588
- 21) Cao C, Gupta S et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease. *Ann Cardiothorac Surg* 2013 Nov; 2(6):693-703
- 22) Deb S, Wijesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery by-pass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013 Nov 20; 310(19):2086-95
- 23) Mack MJ, Head SJ, Holmes DR Jr, Stähle E, Feldman TE, Colombo A, Morice MC, Unger F, Erglis A, Stoler R, Dawkins KD, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP. Analysis of stroke occurring in the SYNTAX trial comparing coronary artery by-pass surgery and percutaneous coronary intervention in the treatment of complex coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2013 Apr; 6(4):344-54
- 24) Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery by-pass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013 Feb 23; 381(9867):629-38
- 25) Prapas SN, Panagiotopoulos IA, Pentchev DN, Ayyad MA, Protogeros DA, Kotsis VN, Linardakis IN, Tzanavaras TP, Stratigi PT. Aorta no-touch off-pump coronary artery revascularization in octogenarians: 5 years' experience. *Heart Surg Forum* 2009 Dec; 12(6):E349-53
- 26) Menkis AH. Management of the ascending aorta in routine cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 Mar; 8(1):19-24
- 27) Hornero F, Martín E, Rodríguez R, Castellà M, Porrás C, Romero B, Maroto L, Pérez de la Sota E. Working Group on Arrhythmia Surgery and Cardiac Pacing of the Spanish Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (SECTCV). Off-pump surgery in preventing perioperative stroke after coronary artery by-pass grafting: a retrospective multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013 Oct; 44(4):725-31

- 28) *Yang JF, Zhang HC, Gu CX, Wei H.* Total Arterial Off-pump Coronary Revascularization with a Bilateral Internal Mammary Artery Y Graft (208 cases). *J Surg Tech Case Rep* 2012 Jan; 4(1):10-4
- 29) *Osawa H, Inaba H, Kinoshita O, Akashi O, Minegishi S.* Off-pump coronary artery by-pass grafting with an aortic nonclamping technique may reduce the incidence of cerebral complications. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Oct; 59(10):681-5
- 30) *Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M, Grünenfelder J, Falk V, Salzberg SP.* Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery by-pass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Dec; 142(6):1499-506
- 31) *Misfeld M, Potger K, Ross DE, McMillan D, Brady PW, Marshman D, Mathur MN.* "Anaortic" off-pump coronary artery by-pass grafting significantly reduces neurological complications compared to off-pump and conventional on-pump surgery with aortic manipulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010 Oct; 58(7):408-14
- 32) *Hwang HY, Choi JS, Kim KB.* Diabetes does not affect long-term results after total arterial off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2010 Oct; 90(4):1180-6