

Aus der  
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Böning  
des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

# **Strategien zur Präkonditionierung und Protektion des Myokards bei chirurgischer Myokardrevaskularisation**

Kumulative Habilitationsschrift  
zur  
Erlangung der Venia legendi  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt 2018  
von Dr. med. Philippe Grieshaber  
geboren in Ravensburg

*Für Anna, Nils und Mio*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>A. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>A.1 Epidemiologie und Relevanz der koronaren Herzerkrankung.....</b>	<b>1</b>
<b>A.2 Pathophysiologie und Diagnostik der KHK.....</b>	<b>2</b>
A.2.1 Chronische KHK.....	2
A.2.2 Akuter Myokardinfarkt.....	5
<b>A.3 Therapeutische Optionen .....</b>	<b>9</b>
A.3.1 Medikamentöse Therapie .....	9
A.3.2 Revaskularisation.....	11
<b>A.4 Chirurgische Myokardrevaskularisation .....</b>	<b>15</b>
A.4.1 Erhöhtes perioperatives Risiko bei CABG bei AMI .....	15
A.4.2 Timing der Operation.....	16
A.4.3 Medikamentöse Präkonditionierung mit Levosimendan .....	17
A.4.4 Mechanische Präkonditionierung mittels intraaortaler Gegenpulsation bei Patienten mit AMI	18
A.4.5 Myokardprotektion.....	22
A.4.6 Besonderheiten der Myokardprotektion bei akut infarziertem Myokard.....	25
A.4.7 Operationsstrategie.....	27
<b>A.5 Zielstellung der kumulativen Habilitationsschrift.....</b>	<b>30</b>
<b>B. Eigene Arbeiten.....</b>	<b>31</b>
<b>B.1 Präkonditionierung bei chirurgischer Revaskularisation der stabilen KHK mit Levosimendan.....</b>	<b>31</b>
B.1.1 Ergebnisse.....	31
B.1.2 Zusammenfassung.....	31
<b>B.2 Timing der chirurgischen Myokardrevaskularisation bei AMI.....</b>	<b>32</b>
B.2.1 Ergebnisse.....	32
B.2.2 Zusammenfassung.....	33
<b>B.3 Präkonditionierung mittels intraaortaler Gegenpulsation bei Patienten mit AMI</b>	<b>34</b>
B.3.1 Ergebnisse.....	34
B.3.2 Zusammenfassung.....	34

---

<b>B.4 Operative Strategie -Totalarterielle versus nicht-totalarterielle</b>	
<b>Revaskularisation bei Patienten mit AMI .....</b>	<b>35</b>
B.4.1 Ergebnisse.....	35
B.4.2 Zusammenfassung.....	35
<b>B.5 Operative Strategie - CABG mit oder ohne kardioplegischen Herzstillstand bei</b>	
<b>Patienten mit AMI.....</b>	<b>36</b>
B.5.1 Methoden.....	36
B.5.2 Ergebnisse.....	37
B.5.3 Zusammenfassung.....	42
<b>B.6 Myokardprotektion bei akut infarzierten isolierten Rattenherzen.....</b>	<b>43</b>
B.6.1 Myokardprotektion im Langendorff-Modell.....	43
B.6.2 Warmblutkardioplegie oder Kaltblutkardioplegie – vergleichbare Myokardprotektion bei akut infarzierten Herzen? .....	47
B.6.3 Unterscheidet sich die durch Kaltblutkardioplegie vermittelte Myokardprotektion zwischen adulten und seneszenten Rattenherzen? .....	48
<b>C. Diskussion und Perspektiven.....</b>	<b>49</b>
<b>D. Literatur.....</b>	<b>56</b>
<b>E. Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>85</b>
<b>F. Publikationsverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>G. Curriculum vitae.....</b>	<b>91</b>
<b>H. Danksagung .....</b>	<b>96</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Klinische Einteilung der koronaren Herzerkrankung .....	1
<b>Abbildung 2</b> Mögliche Revaskularisationsstrategien bei AMI.....	14
<b>Abbildung 3</b> Prinzip der intraaortalen Gegenpulsation.....	20
<b>Abbildung 4</b> Wirksamkeit der IABP bei AMI-Patienten, die mittels CABG behandelt werden .....	21
<b>Abbildung 5</b> Verschiedene Aspekte der Myokardprotektion .....	23
<b>Abbildung 6</b> Zelluläre Angriffspunkte für Myokardprotektion.....	24
<b>Abbildung 7</b> Altersverteilung der wegen AMI chirurgisch therapierten Patienten.....	27
<b>Abbildung 8</b> 30-Tages-Mortalität bei unterschiedlichen Operationsstrategien .....	37
<b>Abbildung 9</b> Perioperative Freisetzung myokardialer Nekroseparameter.....	41
<b>Abbildung 10</b> Langendorff-Modell zur Perfusion isolierter Rattenherzen.....	44
<b>Abbildung 11</b> Versuchsaufbau der Perfusionsexperimente .....	45
<b>Abbildung 12</b> Algorithmus zum Timing der chirurgischen Myokardrevaskularisation bei Patienten mit AMI in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen .....	51

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Klassifikation des akuten Myokardinfarkts.....	6
<b>Tabelle 2</b> Basischarakteristika.....	38
<b>Tabelle 3</b> Präoperativer klinischer Status, Hämodynamik und laborchemische Parameter.....	39
<b>Tabelle 4</b> Intraoperative Daten.....	40
<b>Tabelle 5</b> Postoperative Outcomes.....	41
<b>Tabelle 6</b> Ein-Jahres-Follow up.....	42
<b>Tabelle 7</b> Während der Perfusionsexperimente erhobene Parameter.....	46

## Abkürzungsverzeichnis

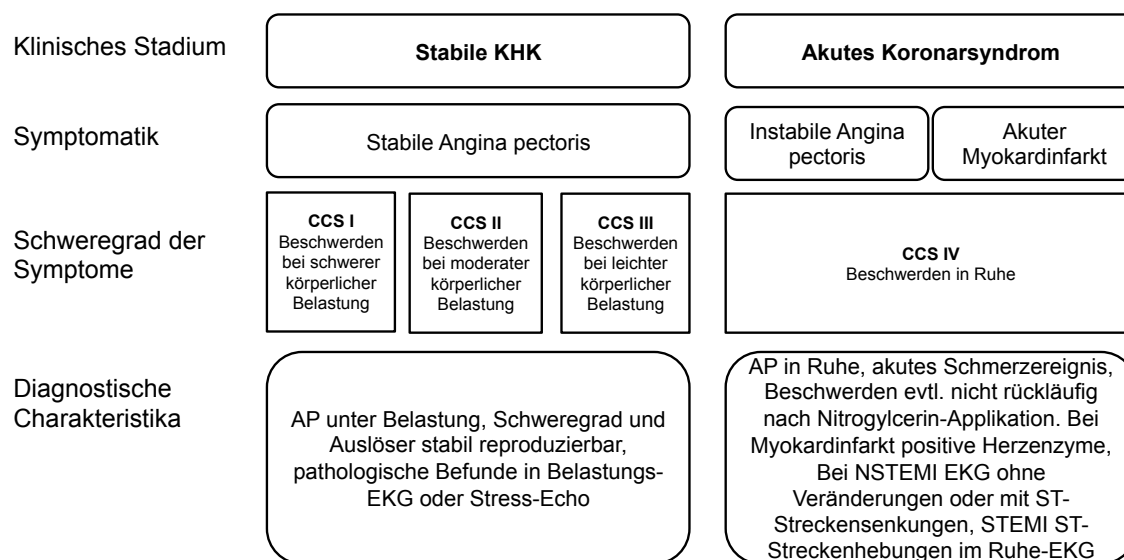
<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	Acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
AKIN	Acute kidney injury network
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ANOVA	Analysis of Variance
ANV	Akutes Nierenversagen
ART	Arterial revascularisation trial
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BIMA	Bilateral internal mammary arteries (Beidseitige innere Brustwandarterien)
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasse-Index)
CA	Cardioplegic arrest (kardioplegischer Herzstillstand)
DAPT	Dual antiplatelet therapy (duale Thrombozytenaggregationshemmung)
EACTS	European Society for Cardio-Thoracic Surgery (Europäische Gesellschaft für Herz- und Thorax-Chirurgie)
ECLS	Extracorporeal life support (extrakorporale, venoarterielle Zirkulation)
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	Fraktionelle Flussreserve
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
ICM	Ischemic cardiomyopathy (Ischämische Kardiomyopathie)
IMA	Internal mammary artery (Innere Brustwandarterie, A. thoracica interna)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior)
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome (Syndrom des verminderten Herzzeitvolumens)
LDL	Low-density Lipoprotein (Lipoprotein geringer Dichte)
LIMA	Left internal mammary artery (Arteria thoracica interna sinistra)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major adverse cardiovascular or cerebrovascular events (Schwerwiegende kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse)
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Non- ST segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
ONCAB	On-pump coronary artery bypass grafting surgery (Aortokoronarer Bypass mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine)

ONCAB-BH	On-pump beating heart coronary artery bypass grafting surgery (Aortokoronarer Bypass mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine ohne kardioplegischen Herzstillstand)
ONCAB-CA	On-pump coronary artery bypass grafting surgery with cardioplegic arrest (Aortokoronarer Bypass mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine mit kardioplegischem Herzstillstand)
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass grafting surgery (Aortokoronarer Bypass ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine)
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor-1
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RCT	Randomized-controlled trial (randomisiert-kontrollierte Studie)
RIPC	Remote ischemic preconditioning (ischämische Fernkonditionierung)
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1

## A. Einleitung

### A.1 Epidemiologie und Relevanz der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK), die Manifestation der Atherosklerose in den Koronargefäßen mit konsekutiver myokardialer Minderperfusion, ist die häufigste Todesursache weltweit und war 2016 für 8,76Mio. Todesfälle ursächlich<sup>1</sup>. Grundsätzlich werden klinisch die stabile KHK und das akute Koronarsyndrom unterschieden (Abbildung 1). In Deutschland waren 2013 8,2% der Todesfälle (n=73.176) auf eine chronische ischämische Herzerkrankung 5,8% der Todesfälle (n=52.044) auf einen akuten Myokardinfarkt (AMI) zurückzuführen<sup>2</sup>.



**Abbildung 1 Klinische Einteilung der koronaren Herzerkrankung**

Abkürzungen: AP: Angina pectoris, CCS: Canadian Cardiovascular Society, EKG: Elektrokardiogramm, KHK: Koronare Herzerkrankung, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Infarkt, STEMI: ST-Hebungs-Infarkt

Die Assoziation zwischen teilweise modifizierbaren Risikofaktoren und KHK ist etabliert (Framingham Herz-Studie)<sup>3-6</sup>. Angesichts der zunehmenden Erkenntnisse über Modifikationsmöglichkeiten dieser Risikofaktoren gewinnt die Primärprävention der KHK zunehmende Bedeutung<sup>2,7,8</sup>. Die Fortschritte in Prävention und Therapie der KHK führten dazu, dass die jährliche Sterblichkeit an KHK in Deutschland seit 1990 (216,3/100.000 Einwohner) bis 2015 deutlich reduziert werden konnte (143,9/100.000 Einwohner). Noch deutlicher fällt die Reduktion der Sterblichkeit an AMI im selben Zeitraum aus (1990: 144,2/100.000 Einwohner; 2015: 56,0/100.000 Einwohner)<sup>9</sup>.

Die Behandlung der KHK war bis in die 1960er Jahre rein konservativ auf symptomatische, antianginöse Therapie und die Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure, ASS) beschränkt<sup>10,11</sup>. Die Idee, die reduzierte Myokardperfusion wiederherzustellen (Revaskularisation), wurde u.a. 1910 von Alexis Carrel formuliert und in Tierexperimenten an Hunden erprobt<sup>12</sup>. Vineberg erprobte ab

1945 auch an Menschen die direkte Implantation der linken *Arteria thoracica interna* (*Left internal mammary artery*, LIMA) in das Myokard und berichtete hierdurch von einer Reduktion der pectanginösen Beschwerden<sup>13</sup>. Die Methode verlor durch die Etablierung der direkten aortokoronaren Revaskularisation (*coronary artery bypass grafting surgery*, CABG), die am 25.02.1964 erstmals durch Vasilii Kolessov durchgeführt wurde, an Bedeutung<sup>14,15</sup>. Seit sich zeigte, dass die chirurgische Myokardrevaskularisation gegenüber der konservativen Therapie eine prognostische Verbesserung bringt<sup>16-19</sup>, erlebte die chirurgische, und ab 1977 (etabliert durch Andreas Grüntzig) auch die interventionelle Koronarrevaskularisation eine beeindruckende Entwicklung<sup>20</sup>. Heute sind chirurgische oder interventionelle Myokardrevaskularisation Standardverfahren, die mit großer Sicherheit durchführbar sind<sup>9</sup>. Jedoch bestehen weiterhin Risikopatientengruppen, bei denen die Therapie der KHK mit erhöhtem Risiko assoziiert ist: Zwei Risikogruppen, die in der vorliegenden Arbeit näher beleuchtet werden sollen, sind Patienten mit fortgeschrittener KHK mit Ausbildung einer ischämischen Kardiomyopathie (*ischemic cardiomyopathy*, ICM) sowie Patienten mit AMI. Bei beiden Gruppen besteht ein erhöhtes Risiko für eine nicht ausreichende postoperative Erholung der Herzfunktion mit *low cardiac output syndrome* (LCOS), kardiogenem Schock und Mortalität. Das erhöhte perioperative Risiko der chirurgischen Myokardrevaskularisation bei diesen Patientengruppen legt nahe, perioperative und operative Strategien zur Risikominimierung durch Schutz des chronisch oder akut geschädigten Myokards zu definieren und zu optimieren.

## A.2 Pathophysiologie und Diagnostik der KHK

### A.2.1 Chronische KHK

#### A.2.1.1 Pathogenese von Koronarstenosen

Das pathophysiologische Korrelat der koronaren Herzerkrankung ist die Entwicklung atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien, die zu einer Lumenreduktion und einer myokardialen Minderperfusion distal der Läsionen führen. Die Entwicklung der Atherosklerose ist ein multifaktorieller über Jahre dauernder Prozess. Die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen wurde in den 1990er Jahren durch das *Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis* der *American Heart Association* in sechs Stufen eingeteilt.

#### Typ I Läsionen

Die erste Stufe (Typ I Läsion) bezeichnet eine endotheliale Dysfunktion. Diese geht einher mit einer subendothelialen Einlagerung von *Low-density Lipoproteinen* (LDL). Die proinflammatorische Wirkung insbesondere oxidiertes LDL führt zu einer vermehrten endothelialen Expression von Adhäsionsmolekülen (u.a. ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) und VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*)) und Ausschüttung von Chemokinen<sup>21</sup>. Dies induziert eine Einwanderung von Leukozyten (insbesondere T-Lymphozyten und Monozyten).

#### Typ II Läsionen

Die Monozyten differenzieren hier zu Makrophagen und phagozytieren oxidiertes LDL. Die intrazelluläre Einlagerung von Lipidtropfen führt zum morphologischen Aspekt der „Schaumzellen“<sup>22</sup>. Die intimale Ansammlung von Schaumzellen wird in einer makroskopisch sichtbaren gelblichen Streifung des Endothels („*fatty streaks*“) deutlich. Dieser Befund wird als Typ II Läsion bezeichnet<sup>23</sup>.

#### Typ III Läsionen

Das weitere Fortschreiten zur Typ III Läsion (Präatherom) ist durch das Auftreten extrazellulärer Lipidablagerungen gekennzeichnet. Die Entwicklung der extrazellulären Lipid-Depots ist wahrscheinlich teils durch Akkumulation hoher Lipidmengen, teils durch Apoptose und Nekrose lipidspeichernder Makrophagen bedingt<sup>24</sup>.

#### Typ IV Läsionen

Im weiteren Verlauf differenziert sich durch zunehmende Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Media in das Endothel ein Atherom mit Ausbildung eines subendothelialen Lipidkerns (Typ IV Läsion).

#### Typ V Läsionen

Der weitere Verlauf hin zum Fibroatherom (Typ V Läsion) ist gekennzeichnet durch die Entwicklung einer fibrösen Kappe über dem Lipidkern. Die fibröse Kappe wird durch elastische Fasern, Proteoglykane und Kollagene gebildet und stabilisiert die Läsion zunächst<sup>25</sup>.

#### Typ VI Läsionen

Mit zunehmender Größe des nekrotischen Lipidkerns kommt es dann zum Einen zu erhöhtem Druck auf die fibröse Kappe. Zum Anderen wird durch die zunehmend Lumenreduktion ein Remodelling induziert, währenddessen über die Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen ein proteolytischer Abbau der fibrösen Kappe beginnt<sup>26</sup>. Hierdurch wird die Stabilität des Plaques reduziert und ein Aufbrechen der fibrösen Kappe wird wahrscheinlicher (Typ VI Läsion, fortgeschrittene, komplizierte Läsion)<sup>27</sup>. Kommt es zu einer Plaqueruptur, entsteht ein Kontakt zwischen Gefäßlumen und Lipidkern, so dass es zu einer Kontaktaktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade, Thrombenbildung und Ausbildung eines AMI kommt<sup>28-30</sup>.

Abweichend von dem dargestellten Prozess können unter anderem auch Plaques früherer Stadien erodieren und zu weniger ausgeprägter Thrombenbildung führen (Plaque-Erosion)<sup>31</sup>.

#### *A.2.1.2 Hämodynamische Auswirkungen und Diagnostik von Koronarstenosen*

Hämodynamisch relevante Koronarstenosen führen zu einer Reduktion der koronaren Flussreserve und folglich einer Minderperfusion des abhängigen Myokards<sup>32</sup>. Hierdurch entsteht ein relatives Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf. Die Minderperfusion betrifft zunächst subendokardiale Myokardareale und Situationen, in denen der myokardiale Sauerstoffbedarf gesteigert ist (z.B. körperliche Belastung)<sup>33</sup>. Klinisch manifestiert sich dies durch belastungsabhängige *Angina pectoris* (Brustenge, Brustschmerzen). Mit zunehmender Lumeneinengung der Koronararterie kommt es auch zu myokardialer Ischämie unter Ruhebedingungen.

Zur Objektivierung des Stenosegrads und der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen stehen verschiedene nicht-invasive und invasive Verfahren zur Verfügung, die nach Leitlinienempfehlung sequentiell und gemäß der Vortestwahrscheinlichkeit für einen pathologischen Koronarbefund angewandt werden sollten<sup>2</sup>. Die positive Bestätigung und Klassifikation einer hämodynamisch signifikanten KHK kann aktuell nur mit ausreichender Sicherheit invasiv mittels Koronarangiographie erbracht werden<sup>34</sup>. Hier stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, den Stenosegrad festzulegen: Die angiographische Beurteilung in mehreren Projektionsebenen erlaubt eine morphologische Charakterisierung der Stenose. Diese morphologische Beurteilung kann jedoch offensichtlich den funktionellen Stenosegrad nur unzureichend abbilden, so dass die hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen über- oder unterschätzt werden kann<sup>35,36</sup>. Der funktionelle Stenosegrad lässt sich genauer über die Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR), definiert durch den Quotienten aus poststenotischem und prästenotischem Druck im betroffenen Koronargefäß unter maximaler Hyperämie, bestimmen. Die Anwendung von FFR zur Indikationsstellung für eine perkutane Koronarintervention (*percutaneous coronary intervention*, PCI) bei Mehrgefäß-KHK verglichen mit angiographischer Beurteilung führte zu einer vergleichbaren Sicherheit für die Patienten mit Implantation weniger Koronarstents nach bis zu fünf Jahren<sup>37-39</sup>. Ob die FFR-geführte Indikation zur Revaskularisation einer Koronarstenose bei Patienten, die sich CABG unterziehen, der angiographisch geführten Indikation überlegen ist, wird derzeit in zwei kleineren Studien in Kanada (NCT02527044) und in Dänemark (NCT02477371) untersucht<sup>40</sup>.

#### A.2.1.3 Strukturelle Veränderungen des chronisch ischämischen Myokards

Chronische Myokardischämie induziert funktionelle und strukturelle Veränderungen des Myokards. Diese zeigen sich in einer reduzierten lokalen oder globalen Kontraktilität des Myokards und werden unter dem Begriff der ICM zusammengefasst<sup>41,42</sup>. Von einer ICM wird bei uneinheitlichen Definitionen meist ab einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von <35% gesprochen<sup>43</sup>. Die ICM gehört nicht zu den Kardiomyopathien im Engeren Sinne gemäß der Definition der *American Heart Association*, da sie eine (teilweise) reversible Folge myokardialer Minderperfusion ist und nicht auf einer primär strukturell-myokardialen Ursache beruht<sup>44</sup>. Die Prognose der ICM (5-Jahres-Überleben um 45%) ist schlechter als bei nicht-ischämischen Kardiomyopathieformen (5-Jahres-Überleben um 60%)<sup>45</sup>.

Die pathophysiologischen Mechanismen einer ICM lassen sich in mehrere Kategorien einteilen, wobei aber zwei grundsätzliche Effekte chronischer Myokardischämie unterschieden werden müssen: Der irreversible Verlust und fibrotische Umbau von Myokard (*remodelling*) auf Grund von infarktbedingtem nekrotischem Zelltod der Kardiomyozyten ermöglicht keine Erholung der myokardialen Kontraktilität in diesem Bereich<sup>46</sup>. Auf der anderen Seite steht ein adaptiver Mechanismus des Myokards, das „*hibernating*“ (myokardialer Winterschlaf). Unter diesem Begriff werden zelluläre Vorgänge zusammengefasst, mit denen das Myokard sich dem reduzierten Sauerstoffangebot anpasst. Hierbei kommt es u.a. zu einer Reduktion der Calcium-Sensitivität sowie der intrazellulären Adenosintriphosphat (ATP)-Reserven und darüber zu einer reduzierten kontraktilen Aktivität der Kardiomyozyten. Außerdem kommt es zu strukturellen intrazellulären Umbauten, u.a. dem Abbau von Sarkomeren, von sarkoplasmatischem Retikulum und T-Tubuli<sup>47-50</sup>.

*Hibernating* bietet ermöglicht keinen vollständigen Schutz des Myokards vor ischämischer Degeneration. So zeigten verschiedene Autoren, dass länger andauerndes *hibernating* ebenfalls in fibrotischem Umbau und struktureller Degeneration der Kardiomyozyten münden kann<sup>51,52</sup>. Für die Entscheidung, ob bei ICM eine Revaskularisation sinnvoll ist, werden verschiedene bildgebende Verfahren angewandt, um die Vitalität des betroffenen Areals zu überprüfen. Hierzu zählen die Echokardiographie, nuklearmedizinische Verfahren wie die Myokardszintigraphie oder Positronenemmissionstomographie und aktuell vor allem die kardiale Magnetresonanztomographie<sup>43,53-57</sup>.

## A.2.2 Akuter Myokardinfarkt

### A.2.2.1 Definitionen

Die Definition des AMI haben hat sich in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach gewandelt. Heute ist eine sowohl pathophysiologisch als auch therapeutisch relevante Einteilung der akuten Manifestationen der KHK gängig: Akute Krankheitsbilder auf Grund einer KHK werden unter dem Begriff "akutes Koronarsyndrom" (*acute coronary syndrome*, ACS) zusammengefasst. Innerhalb des ACS wird die instabile *Angina pectoris*, die ohne Myokardnekrose abläuft vom AMI abgegrenzt, der mit myokardialem Zelluntergang auf Grund einer absoluten oder relativen Minderdurchblutung eines Myokardareals einhergeht (Abbildung 1, S. 1). Der AMI wird zwischen AMI mit ST-Streckenhebung (*ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI) und AMI ohne ST-Streckenhebung (*Non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) differenziert<sup>58</sup>. Ätiologisch wird der AMI durch die „Dritte universelle Definition des Myokardinfarkts“ der ESC/ACCF/AHF/WHO in fünf Typen eingeteilt<sup>59</sup>. Hierbei werden in den Typen 1 bis 3 spontane AMI zusammengefasst und von periprozeduralen (Typ 4) und perioperativen Myokardinfarkten (Typ 5) abgegrenzt (Tabelle 1).

<b>Typ 1</b>	<b>Spontaner Myokardinfarkt</b>
Spontaner AMI durch Ruptur, Ulzeration, Erosion oder Dissektion atherosklerotischer Plaques mit konsekutiver intraluminaler Thrombusbildung, reduzierter Koronardurchblutung und Myokardnekrose.	
<b>Typ 2</b>	<b>Myokardinfarkt durch ischämische Imbalance</b>
Myokardnekrose durch ein Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und –angebot mit oder ohne zu Grunde liegender koronarer Herzerkrankung. Ursächlich können sein: erhöhter Sauerstoffbedarf durch Belastung, Sepsis, Myokardhypertrophie, verringertes Sauerstoffangebot durch Koronarstenosen, Koronarspasmen, Tachy-,Bradyarrythmie, Anämie, respiratorische Insuffizienz, Hypotension.	
<b>Typ 3</b>	<b>Plötzlicher Herztod ohne laborchemischen Nachweis einer Myokardschädigung</b>
Tod mit vorhergehenden myokardinfarkttypischen Symptomen und/oder EKG-Veränderungen aber Todeseintritt vor der Blutentnahme oder vor dem laborchemisch detektierbaren Anstieg der Herzenzyme.	
<b>Typ 4a</b>	<b>Myokardinfarkt nach perkutaner Koronarintervention (PCI)</b>
Per Konvention definiert durch postinterventionellen Anstieg des institutsspezifischen Troponinwerts (TNI) auf mehr als das 5fache des oberen Referenzwerts, wenn vor PCI TNI normwertig war oder durch einen TNI-Anstieg um >20% bei präinterventionell stabil oder fallendem erhöhtem TNI. Zusätzlich muss eines der folgenden Kriterien vorliegen: 1. Myokardischämietypische Symptome, 2. Neue myokardischämietypische EKG-Veränderungen oder Linksschenkelblock, 3. Angiographisch dokumentierter Verschluss eines Koronargefäßes oder großen Seitenasts oder persistierender low- oder no-flow 3. Neuer bildgebend nachgewiesener myokardialer Vitalitätsverlust oder neue regionale Wandbewegungsstörungen.	
<b>Typ 4b</b>	<b>Myokardinfarkt durch Koronarstentthrombose</b>
Myokardinfarkt mit mindestens einem TNI-Wert über dem oberen Referenzwert und angiographischen oder autoptischem Nachweis eines thrombotisch verschlossenen Koronarstents	
<b>Typ 5</b>	<b>Myokardinfarkt nach aortokoronarer Bypass-Operation</b>
Per Konvention definiert durch TNI-Anstieg auf mehr als das 10fache des oberen Referenzwerts innerhalb 48h postoperativ, wenn präoperativ normwertiges TNI vorlag. Zusätzlich sollte mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen: 1. Neue pathologische Q-Zacken oder Linksschenkelblock, 2. Angiographisch nachgewiesener Bypass- oder Nativgefäßverschluss, 3. Neuer bildgebend nachgewiesener myokardialer Vitalitätsverlust oder neue regionale Wandbewegungsstörungen.	

**Tabelle 1 Klassifikation des akuten Myokardinfarkts** modifiziert nach<sup>59</sup>

Abkürzungen: AMI: Akuter Myokardinfarkt, EKG: Elektrokardiogramm, PCI: Perkutane Koronarintervention, TNI: Troponin I

### A.2.2.2 Pathophysiologie

Kardiomyozyten weisen unter physiologischen Bedingungen eine Ischämietoleranz von ca. 20min. auf. Bei einer länger andauernden Ischämie kommt es zum irreversiblen nekrotischen Zelluntergang<sup>60,61</sup>.

Pathophysiologisch liegt allen Formen des ACS eine Dynamik der atherosklerotischen Läsionen zu Grunde, die über eine Plaque-Ruptur (80% der Fälle) oder eine Plaque-Erosion zu einer intraluminalen Thrombenbildung führt. Abhängig vom Restlumen verbleibt eine reduzierte bis völlig aufgehobene Perfusion über das betroffene Koronargefäß.

Bei einem akuten Koronararterienverschluss beginnt die Myokardnekrose endokardial und breitet sich in der Folge bei komplett aufgehobener Perfusion transmural aus<sup>60</sup>. Das gesamte von diesem Koronargefäß abhängige Myokardareal wird als "area at risk" bezeichnet. Abhängig von der Dauer der Ischämie, dem Vorliegen von Kollateralkreisläufen und dem tatsächlichen Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten bildet sich aus einem mehr oder weniger großen Anteil der area at risk das endgültige Infarktareal aus<sup>62</sup>. Endokardiale Myokardnekrose äußert sich im Elektrokardiogramm (EKG) als fehlende Veränderung der ST-Strecke oder als ST-Streckensenkungen, während transmurale Ischämie sich im EKG in ST-Streckenhebungen über dem betroffenen Areal äußert.

### Inflammatorische Genese der Plaque-Ruptur

Wie in allen Phasen der Entwicklung atherosklerotischer Plaques spielen auch in der Pathogenese von Plaque-Ruptur und ACS inflammatorische, den Plaque destabilisierende Prozesse eine Rolle. Die zunächst noch vorhandene mechanische Stabilität der fibrösen Kappe des Plaques wird durch einen hohen Gehalt an Kollagen I und glatten Muskelzellen gewährleistet. Durch eine Reihe inflammatorisch exprimierter Enzyme (u.a. Kollagenasen, Matrix-Metalloproteinasen 1, 8 und 13, Gelatinasen) kommt es zum Abbau der extrazellulären Matrix<sup>63-68</sup>. Die Neubildung von Kollagen durch glatte Muskelzellen wird durch inflammatorische Mediatoren gehemmt<sup>69,70</sup>. Zudem induzieren u.a. Makrophagen über den Fas-Signalweg und die Sekretion von Stickstoffmonoxid (NO) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) die Apoptose glatter Muskelzellen<sup>71-75</sup>. Insgesamt zeigen sich als Ausdruck dieses Pathomechanismus in instabilen oder rupturierten Läsionen eine deutlich erhöhte Anzahl von Makrophagen sowie eine erheblich reduzierte Dichte glatter Muskelzellen<sup>76,77</sup>.

Die inflammatorischen Vorgänge verschieben weiterhin das Gleichgewicht antikoagulatorischer und prokoagulatorischer Faktoren hin zu einem prokoagulatorischen Milieu, das die intraluminale Thrombenbildung begünstigt. Hierzu zählen u.a. die endotheliale Expression von Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1), die Antagonisierung lokaler NO-Wirkung durch Sauerstoffradikale und die endotheliale Expression von *Tissue factor*, die insbesondere durch TNF- $\alpha$  induziert wird<sup>78-80</sup>. Die Plaque-Ruptur führt dann über den Kontakt zwischen Blut und den thrombogenen Gefäßwandbestandteilen (*Tissue factor*, Von Willebrand-Faktor, Lipide, Kollagen) zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade über v.a. den extrinsischen Aktivierungsweg (ausgehend von Faktor VII-Aktivierung). Hieraus resultiert Fibrinbildung und Thrombozytenaggregation<sup>81-83</sup>.

### Stunning myocardium und Myokardnekrose

Das Myokard reagiert auf die akute Reduktion der Perfusion mit verschiedenen Antworten: Subkritische akute Ischämie resultiert in einer reversiblen myokardialen „Schockstarre“ (engl. *stunning*)<sup>84</sup>. *Stunning* ist gekennzeichnet durch systolische und diastolische Dysfunktion ohne Marker einer myokardialen Nekrose. Die Ursache und Funktion dieses Zustands sind nur teilweise verstanden: das Myokard hat hierbei einen normalen Sauerstoffbedarf, somit ist *stunning* wahrscheinlich kein aktiver Schutzmechanismus des Myokards (im Gegensatz zu *hibernating myocardium*; s.o.)<sup>85</sup>. Eine Hypothese besagt, dass *stunning* u.a. durch ischämiebedingten Calcium-Influx mit intrazellulärer Calcium-Akkumulation vermittelt wird<sup>86</sup>. Im Rahmen des *Stunning* stellt sich der myokardiale Metabolismus von der überwiegenden Energiegewinnung aus freien Fettsäuren auf die Metabolisierung von Glucose um<sup>87</sup>. Interessanterweise ist die reduzierte Kontraktilität von *stunning myocardium* unmittelbar durch Katecholamingabe therapierbar, jedoch nicht unmittelbar durch Revaskularisation<sup>88,89</sup>.

Auf eine komplette, die Ischämietoleranz überschreitende Ischämiephase reagieren Kardiomyozyten mit irreversiblen, nekrotischen Zelluntergang.

### Ischämie-Reperfusionsschaden

Neben der Pathophysiologie der Ischämie spielt im Kontext des AMI die Pathophysiologie der Reperfusion (medikamentös, interventionell, chirurgisch) eine entscheidende Rolle. Unkontrollierte Reperfusion (abruptes Wiedereinsetzen der Perfusion am arbeitenden Herzen) induziert eine zusätzliche Schädigung des Myokards (Ischämie-Reperfusionsschaden). Hierbei kommt es zu Zellschwellung und mitochondrialer Kalziumüberladung<sup>90</sup>. Außerdem zeigt sich eine Migration aktivierter neutrophiler Granulozyten und konsekutive Anreicherung von Sauerstoffradikalen im Myokard. Diese Prozesse führen über reduzierte Mikroperfusion und Lipidperoxidation zu direkter Schädigung der Zellmembranen und Mitochondrien und induzieren damit wiederum *stunning* und Nekrose<sup>91</sup> sowie eine Exazerbation der bereits vorhandenen Inflammation<sup>92-94</sup>.

#### *A.2.2.3 Klinik und Diagnostik*

Typischerweise äußert sich ein AMI in einem akuten thorakalen Schmerzereignis oder verstärkten, länger als bekannt anhaltenden pectanginösen Beschwerden (Brustenge, retrosternales Druckgefühl), die nicht durch Nitroglycerin-Applikation reversibel sind. Insbesondere bei STEMI treten häufig Begleitsymptome wie Luftnot, Übelkeit, Synkope sowie vegetative Reaktionen mit ausgeprägten Angstzuständen auf<sup>59</sup>. Abweichende oder fehlende Symptomkonstellationen sind häufig. Insbesondere bei Diabetikern kann die Schmerzempfindung reduziert sein oder fehlen.

Die Diagnostik beruht im Wesentlichen zunächst auf der Durchführung eines 12-Kanal-EKG. Zeigen sich hier signifikante ST-Streckenhebungen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen wird ein STEMI diagnostiziert und eine unmittelbare Reperusionsstrategie angestrebt<sup>95</sup>.

Zeigen sich keine ST-Streckenhebungen, wird über die Detektion myokardialer Nekroseparameter zwischen instabiler *Angina pectoris* und NSTEMI differenziert. Die sensitivsten Frühmarker sind hierbei die kardialen Troponine (Troponin I, Troponin C und Troponin T). Erhöhte Troponinwerte zeigen sich bereits innerhalb von vier Stunden nach Symptombeginn, bei neueren *High sensitivity assays* kann bereits

eine Troponin-Dynamik innerhalb einer Stunde verlässlich erkannt werden<sup>96,97</sup>. Liegt ein NSTEMI vor, wird nach klinischen Kriterien eine Risikostratifizierung vorgenommen, die den Patienten in eine von vier Risikogruppen einteilt. Je nach Risikokategorie wird eine invasive Diagnostik (und Therapie) innerhalb von <2h bis <72h angestrebt<sup>98</sup>.

## A.3 Therapeutische Optionen

In der Therapie der KHK wird einerseits zwischen Therapie zur Linderung von Symptomen und Therapie zur Verbesserung der Prognose unterschieden. Andererseits unterscheiden sich die Therapiestrategien der chronischen, stabilen KHK von denen des ACS. Die drei Säulen der Therapie der KHK sind die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren (hierauf wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen), die medikamentöse Therapie und die Koronarrevaskularisation.

### A.3.1 Medikamentöse Therapie

#### A.3.1.1 Thrombozytenaggregationshemmung

Die Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS) (75-100mg/d) reduziert bei Patienten mit stabiler KHK das Risiko von Myokardinfarkten und Schlaganfällen<sup>99-102</sup>. Die absolute Risikoreduktion für das Auftreten akuter Koronarsyndrome beträgt 1,0%/Jahr<sup>103</sup>. Die nationale Versorgungsleitlinie KHK empfiehlt daher für alle Patienten mit stabiler KHK die Einnahme von 100mg/d ASS. Bei ASS-Unverträglichkeit kann statt dessen Clopidogrel benutzt werden<sup>2</sup>.

Derzeit gebräuchliche Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorantagonisten sind Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel. Diese werden in der Regel additiv zu ASS angewandt (duale Thrombozytenaggregationshemmung, *dual antiplatelet therapy*, DAPT). DAPT ist vorübergehend bei Patienten mit stabiler KHK indiziert, wenn eine koronare Stentimplantation vorgenommen wurde, wobei die optimale DAPT-Dauer von verschiedenen patientenbezogenen und prozedurbezogenen Faktoren abzuhängen scheint<sup>104</sup>. Nach Abschluss der DAPT wird ASS als Monotherapie lebenslang weiter gegeben. Nach AMI wird die Initiierung einer DAPT zur Vermeidung kardiovaskulärer Folgeereignisse empfohlen<sup>95,105</sup>. Die DAPT mit Ticagrelor und ASS zeigte sich einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS überlegen. Dieser Effekt war sowohl bei Patienten, die mittels PCI, als auch bei Patienten, die mittels CABG behandelt wurden, nachweisbar<sup>106</sup>. Allerdings ist bei Patienten, die mittels CABG behandelt werden, die DAPT, wenn sie präoperativ begonnen wird, mit einem erhöhten Blutungs- und Transfusionsrisiko assoziiert<sup>107-111</sup>. Daher empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie die Applikation von ADP-Rezeptorantagonisten erst, nachdem die Koronaranatomie bekannt ist und die Therapiestrategie für den individuellen Patienten festgelegt wurde<sup>2</sup>. Die aktuelle europäische Leitlinie gibt diese Einschränkung nur für Prasugrel und empfiehlt für alle Patienten mit ACS die Gabe von Ticagrelor bzw. von Clopidogrel (für Patienten mit Kontraindikationen für Ticagrelor oder einer Indikation für orale Antikoagulation)<sup>98</sup>.

Glykoprotein IIa/IIIb-Inhibitoren sind intravenös zu applizierende Thrombozytenaggregationshemmer, die sich gegenüber den ADP-Antagonisten durch eine deutlich kürzere Halbwertszeit von nur wenigen Stunden

auszeichnen. Sie zeigten in Kombination mit Heparin eine prognoseverbessernde Wirkung gegenüber Heparin allein bei Patienten mit ACS<sup>112</sup>. Glykoprotein IIa/IIIb-Inhibitoren können auf Grund ihrer kurzen Halbwertszeit als überbrückende Thrombozytenaggregationshemmer bei Patienten eingesetzt werden, die einer CABG zugeführt werden sollen.

#### A.3.1.2 Lipidsenker

Hyperlipoproteinämie (LDL-Cholesterin und Triglyceride) sowie erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel sind unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren<sup>113</sup>. Eine Reduktion der LDL-Spiegel auf <100mg/dl ist daher empfohlen. Die Basis der LDL-Reduktion ist die Lifestyle-Modifikation. Zur additiven medikamentösen LDL-Senkung sind vor allem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase)-Inhibitoren (Statine) und Fibrate relevant<sup>2</sup>. Für Statine ist eine Reduktion der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität belegt<sup>114-116</sup>.

#### A.3.1.3 Betarezeptorenblocker

Betarezeptorenblocker ökonomisieren die Herzarbeit durch eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Die Substanzklasse ist insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie nach stattgehabtem AMI empfohlen, da sie hier das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Sterblichkeit reduzierten<sup>117,118</sup>. Neuere Untersuchungen zeigen diesbezüglich jedoch widersprüchliche Resultate, die möglicherweise nahelegen, Betarezeptorenblocker nicht bei allen Patienten nach AMI, sondern spezifisch bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach AMI einzusetzen<sup>119-121</sup>.

#### A.3.1.4 Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

In die Gruppe der RAAS-Hemmer fallen *Angiotensin converting enzyme* (ACE)-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane), Aldosteronantagonisten und Renin-Inhibitoren. Sie wirken nachlastsenkend und verringern Natrium- und Wasserretention. Für ACE-Hemmer ist eine Reduktion der Sterblichkeit bei Patienten mit KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion nachgewiesen<sup>122,123</sup>. Für AT1-Rezeptorantagonisten zeigte sich ein zu ACE-Hemmern vergleichbarer therapeutischer Nutzen bei reduziertem Nebenwirkungsprofil<sup>124,125</sup>. Daher ist aktuell fraglich, ob ACE-Hemmer überhaupt noch statt AT1-Rezeptorantagonisten gewählt werden sollten<sup>126</sup>.

#### A.3.1.5 Weitere medikamentöse Therapie bei akutem Koronaryndrom

Im Rahmen akuter Koronarsyndrome stehen neben der Stabilisierung des Patienten und dem Erhalt der Koronarperfusion die Linderung akuter Beschwerden im Vordergrund. Hierzu werden Nitrate intravenös verabreicht sowie Analgesie mittels Opioiden (z.B. Morphin i.v.) durchgeführt. Bereits präklinisch sollte Aspirin (500mg) und Heparin (5000IE) intravenös verabreicht werden. Betarezeptorenblocker können bei hämodynamisch stabilen Patienten eingesetzt werden, um den myokardialen Sauerstoffbedarf zu

senken<sup>95,98</sup>. Die Applikation von Sauerstoff ist nur bei Patienten mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung von <90% bzw. einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von <60mmHg empfohlen<sup>95</sup>.

### **A.3.2 Revaskularisation**

Die Revaskularisation bei KHK kann grundsätzlich entweder über eine Revaskularisation der Nativgefäße oder durch Schaffung von Umgehungskreisläufen, die das unterversorgte Gebiet erreichen, erfolgen.

Bei stabiler KHK wird Revaskularisation entweder mittels PCI oder CABG erreicht. Bei ACS spielt außerdem in geringem Maße noch die weniger effektive medikamentöse Revaskularisation mittels systemischer Lysetherapie eine Rolle, falls PCI oder CABG nicht in einem vertretbaren Zeitfenster zur Verfügung stehen<sup>95,127</sup>.

Für verschiedene klinische Kontexte besteht ein dynamisches Spannungsfeld zwischen der Revaskularisation mittels PCI und CABG. Die Indikationsstellung für das eine oder andere Verfahren ist von verschiedenen patientenabhängigen Faktoren abhängig.

#### *A.3.2.1 Revaskularisation bei stabiler KHK*

Für die Revaskularisation bei stabiler KHK kann eine Indikation entweder zur Verbesserung der Prognose oder zur Reduktion von Symptomen bestehen<sup>34</sup>.

Zur Symptomlinderung ist Revaskularisation effektiver als alleinige medikamentöse Therapie<sup>128–131</sup>.

In randomisierten Studien, die Revaskularisation mittels PCI mit medikamentöser Therapie allein verglichen (COURAGE, MASS II), zeigte sich kein prognostischer Vorteil durch PCI zusätzlich zu optimaler medikamentöser Therapie<sup>132,133</sup>. Die aktuelle FAME 2-Studie verglich PCI und medikamentöse Therapie mit medikamentöser Therapie allein bei funktionell relevanten Koronarstenosen (FFR $\leq$ 0.8). Hier zeigte sich bis zu fünf Jahre nach Randomisierung kein signifikanter Unterschied in der Mortalität oder erneuten Myokardinfarkten zwischen den Gruppen<sup>134,135</sup>. Auch in verschiedenen Meta-Analysen zeigte sich kein prognostischer Nutzen von PCI gegenüber medikamentöser Therapie<sup>136–138</sup>. Bei stabiler symptomatischer KHK trotz optimaler medikamentöser Therapie kann eine PCI somit zur Symptomverbesserung indiziert sein<sup>7</sup>.

Auch für den Vergleich zwischen CABG und alleiniger medikamentöser Therapie bei stabiler KHK wurden mehrere RCTs durchgeführt. Die VA-Studie und die CASS-Studie zeigten hier keinen Überlebensvorteil durch CABG<sup>17,139</sup>. Jedoch zeigten sich in der ECSS-Studie, in der MASS-II-Studie und in der *as treated*-Analyse der STICH-Studie reduzierte Mortalitätsraten durch CABG bis zu zehn Jahre nach Randomisierung<sup>133,140,141</sup>. Der prognostische Nutzen von CABG gegenüber medikamentöser Therapie wurde in einer größeren Meta-Analyse bestätigt<sup>19</sup>.

Aus den genannten Studien ergab sich daher das langjährig etablierte Indikationsschema, das bei prognostisch relevanten Formen der KHK, insbesondere bei koronarer Dreifäßerkrankung und Stenosen des linken Hauptstamms eine chirurgische Revaskularisation mittels CABG vorsah, während bei den weniger ausgeprägten KHK-Formen eine Revaskularisation mittels PCI vertreten werden konnte<sup>142</sup>.

In den letzten Jahren wurden mehrere relevante Studien durchgeführt, die CABG und PCI bei stabiler koronarer Dreifäßerkrankung oder Hauptstammstenose verglichen. In der SYNTAX-Studie zeigte sich nach fünf Jahren insgesamt eine Reduktion der *major adverse cardiovascular or cerebrovascular events* (MACCE) in der CABG-Gruppe (27% vs. PCI-Gruppe: 37%;  $p < 0.001$ ). Dieser Unterschied war vor allem durch die höhere Rate von Re-Revaskularisationen in der PCI-Gruppe bedingt. Die wichtigste Erkenntnis der SYNTAX-Studie ist aber, dass dieser Vorteil von CABG gegenüber PCI abhängig von der anatomischen Komplexität der KHK sind. Diese kann mit Hilfe den SYNTAX-Score quantifiziert werden. In der SYNTAX-Studie wurden innerhalb der Gruppe mit koronarer Dreifäßerkrankung drei Terzilen gebildet. Bei Patienten mit niedrigem SYNTAX-Score (0-22) unterschieden sich die MACCE-Raten nicht zwischen PCI und CABG. Bei mittlerem (32-32) oder hohem SYNTAX-Score ( $>32$ ) ist CABG bezüglich Mortalität und MACCE vorteilhaft gegenüber PCI<sup>143-146</sup>. Für Patienten mit Hauptstammstenose zeigten sich bei niedrigem oder mittleren SYNTAX-Score gleichwertige MACCE-Raten zwischen PCI und CABG, bei hohem SYNTAX-Score niedrigere MACCE-Raten bei CABG<sup>147,148</sup>. Die FREEDOM-Studie verglich PCI und CABG bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und Diabetes mellitus Typ II. Hier zeigte sich in der CABG-Gruppe gegenüber der PCI-Gruppe eine geringere Mortalität sowie ein geringeres Auftreten des primären Endpunkts aus Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt<sup>149,150</sup>. Weiterhin war CABG in der ökonomischen Analyse gegenüber PCI kostengünstiger und es zeigte sich bei den CABG-Patienten eine höhere Lebensqualität verglichen mit den PCI-Patienten<sup>151,152</sup>. In allen Studien, die CABG und PCI verglichen zeigte sich für CABG-Patienten ein erhöhtes Risikospektrum unmittelbar perioperativ, bedingt durch perioperative Transfusionen, Schlaganfälle oder Myokardinfarkte bei einem im langfristigen Verlauf erhöhten Risiko für PCI-Patienten durch vermehrte Mortalität, Re-Revaskularisation oder erneute Myokardinfarkte. Die Erkenntnisse aus SYNTAX- und FREEDOM-Studie waren richtungsweisend für die Erstellung der aktuellen europäischen Leitlinien zur Myokardrevaskularisation, die das interdisziplinäre Herz-Team in den Vordergrund rücken und eine Differentialindikationsstellung zwischen PCI und CABG gemäß der anatomischen Komplexität der KHK und der Komorbiditäten des Patienten fordern<sup>34</sup>.

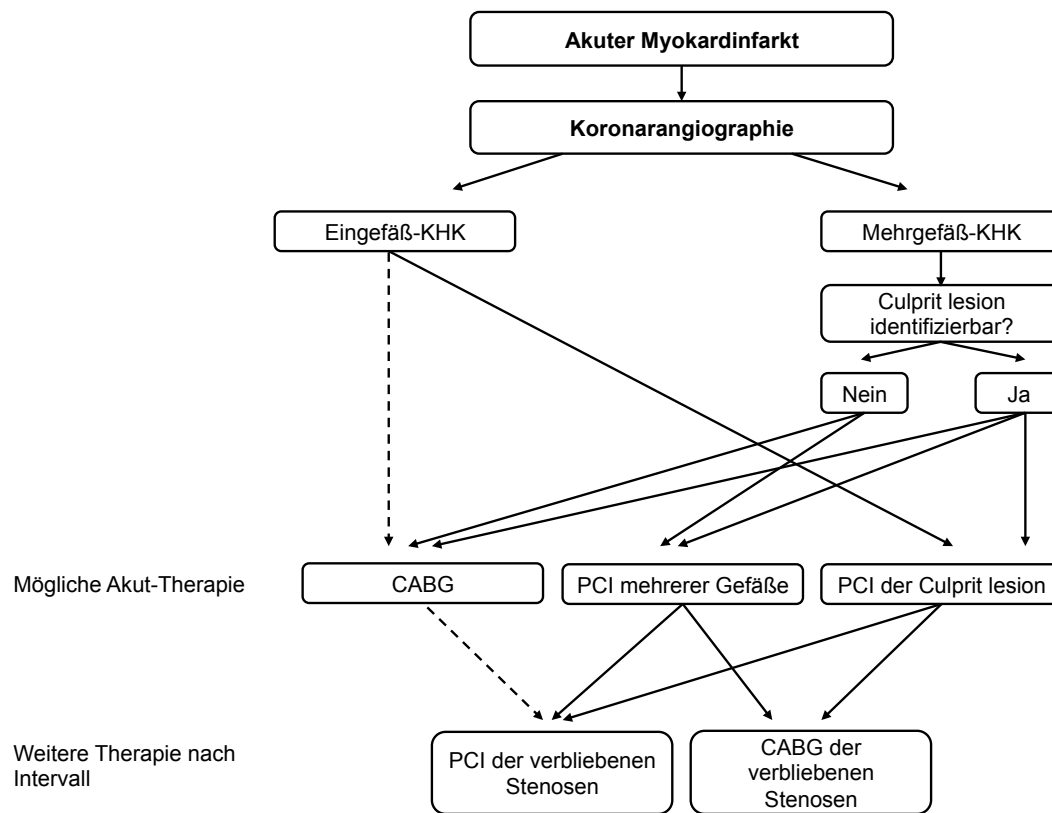
#### A.3.2.2 Revaskularisation bei AMI

Bei AMI besteht derzeit Konsens, dass eine frühe Revaskularisation vorteilhaft gegenüber einer konservativen Therapie ist<sup>153-155</sup>. Bezüglich des Timings der Koronarangiographie wird, wie oben beschrieben, zunächst zwischen NSTEMI und STEMI unterschieden, wobei für den STEMI eine unmittelbare Koronarangiographie und Revaskularisation, für den NSTEMI ein Timing nach Risikostratifizierung vorgesehen ist<sup>95,98</sup>.

Grundsätzlich muss in der Akutsituation entschieden werden, welchem Revaskularisationsverfahren (PCI versus CABG) der Patient primär zugeführt werden soll und welche Revaskularisationsstrategie (Komplettrevaskularisation versus *culprit lesion*-Revaskularisation) primär verfolgt werden soll. Hier stehen theoretisch verschiedene Konzepte zur Verfügung, die in Abbildung 2 dargestellt sind. Zwischen diesen Konzepten muss abhängig von der klinischen Präsentation, des angiographischen Befunds, der Komorbiditäten des Patienten und der vorhandenen Ressourcen zur Versorgung (inklusive logistischer

Aspekte, z.B. Risiko einer Interhospitalverlegung) entschieden werden. Drittens muss das Timing der Revaskularisation bzw. der Revaskularisationsschritte festgelegt werden. Bezüglich der Wahl des Revaskularisationsverfahrens bei AMI gibt es keine RCTs, die PCI und CABG vergleichen. Ebenso existieren wenig Daten bezüglich der Wahl der Revaskularisationsstrategie. Dementsprechend geben die aktuell verfügbaren Leitlinien zur Revaskularisation bei AMI bezüglich der o.g. Aspekte keine stark fundierten Empfehlungen.

Für die Revaskularisation bei NSTEMI, Mehrgefäß-KHK und stabilem Patienten wird häufig eine rasche interdisziplinäre Entscheidung bezüglich der Revaskularisationsstrategie (*ad hoc* Herz-Team) analog der Entscheidungskriterien bei stabiler KHK herbeigeführt. Falls eine *culprit lesion* identifizierbar ist, kann, insbesondere wenn der Patient fortwährende Beschwerden beklagt oder hämodynamisch instabil ist, eine *culprit lesion*-PCI durchgeführt werden und dann über das weitere Vorgehen entschieden werden (z.B. CABG der verbleibenden Stenosen). Insbesondere diese „Hybrid-Verfahren“ sind derzeit noch sehr individuell und in ihrer Ausgestaltung (Sequenz, Timing, überbrückende Thrombozytenaggregationshemmung) nicht durch Daten belegt.



**Abbildung 2 Mögliche Revaskularisationsstrategien bei AMI** Gestrichelte Pfeile repräsentieren selten angewandte Strategien, durchgezogene Pfeile häufig angewandte Strategien.

**Abkürzungen:** AMI: Akuter Myokardinfarkt, CABG: Aortokoronare Bypass-Operation, KHK: Koronare Herzerkrankung, PCI: Perkutane Koronarintervention

Für Patienten mit STEMI ist derzeit Konsens, dass die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Reperfusion des Infarktgefäßes der entscheidende Parameter bezüglich der Rettung von Myokard und der Prognose der Patienten ist<sup>34,95</sup>. Die Reperfusion des Infarktgefäßes kann am schnellsten mittels primärer PCI erreicht werden. Daher besteht für die primäre systemische Lysetherapie keine Indikation mehr, außer eine primäre PCI ist nicht innerhalb von 120min. ab dem ersten Arztkontakt durchführbar<sup>156,157</sup>.

Mittels CABG ist eine Revaskularisation des Infarktgefäßes nicht in vergleichbar schneller Weise wie mittels PCI realisierbar. Daher hat die primäre CABG derzeit bei Patienten mit STEMI in der Regel keinen Stellenwert. Ausnahmen stellen Patienten mit einer anatomischen Komplexität, die eine PCI unmöglich macht, Patienten, bei denen eine PCI frustran verlaufen ist (z.B. Induktion einer Koronardissektion) und Patienten mit mechanischen Komplikationen des AMI (Infarkt-Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelruptur, Papillarmuskelabriss) dar. Bei Patienten mit STEMI kommt aber nach interventioneller Rekanalisation des Infarktgefäßes bei verbleibenden komplexen Koronarstenosen eine CABG der restlichen Stenosen in Betracht und sollte im Herz-Team diskutiert werden.

Eine zusätzlich herausfordernde klinische Situation stellen Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock dar: Bei diesen Patienten ist neben der Reperfusion des Infarktgefäßes eine rasche hämodynamische Stabilisierung entscheidend, um sekundäre Organschäden zu vermeiden. Die PCI wird für die Reperfusion derzeit als Gold-Standard angesehen. Die hämodynamische Stabilisierung kann periprozedural mittels medikamentöser oder mechanischer Kreislaufunterstützung erreicht werden. Dennoch ist die Mortalität bei PCI bei diesen Patienten mit 40-60% weiterhin sehr hoch<sup>158-160</sup>. CABG wird bei diesen Patienten zumeist nicht primär erwogen und es existieren keine Daten, die PCI und CABG bei infarktbedingtem kardiogenem Schock direkt vergleichen. Patienten werden in der Regel nur analog der o.g. Gründe, die eine interventionelle Versorgung unmöglich machen, einer CABG zugeführt. Die veröffentlichten Mortalitätsraten der CABG-Patienten sind jedoch tendenziell niedriger als die der interventionell versorgten Patienten (18-35%)<sup>161-163</sup>. Gründe hierfür könnten in der unmittelbaren Beseitigung der hämodynamischen Instabilität durch den Einsatz der HLM und der möglicherweise besseren Protektion des infarzierten Myokards durch entsprechende Kardioplegie und kontrollierte Reperfusion sein. Diese Annahmen erfordern in der Zukunft eine systematische Untersuchung, um die Mortalität dieser Hochrisikopatienten zu senken.

Allgemein zeigt sich für die PCI bei AMI in vergangenen Studien, dass sowohl bei NSTEMI als auch bei STEMI die Akut-PCI der *culprit lesion* mit weniger Komplikationen und gleichem oder klinischen Outcome assoziiert ist, wie die unmittelbare interventionelle Komplettrivaskularisation<sup>164,165</sup>. Thiele zeigte in der CULPRIT-SHOCK-Studie, dass bei Patienten, die mit STEMI und kardiogenem Schock mittels PCI behandelt werden, eine *culprit lesion*-PCI gegenüber der Komplettrivaskularisation hinsichtlich der Mortalität überlegen ist<sup>159</sup>. Für Patienten, bei denen eine *culprit lesion*-PCI vorgenommen wurde, wird in der Regel im weiteren Verlauf abhängig von der Beschwerdesymptomatik eine gestaffelte Revaskularisation der verbleibenden Stenosen durchgeführt. Hingegen scheint für CABG bei AMI eine Komplettrivaskularisation vorteilhaft zu sein (analog zur Datenlage bei stabiler KHK), so dass diese in der Regel angestrebt wird<sup>166-168</sup>.

Für Patienten, die bei AMI mittels CABG therapiert werden, bestehen zu verschiedenen Aspekten des Therapiekonzepts Unklarheiten, die im Folgenden näher erläutert werden sollen.

## **A.4 Chirurgische Myokardrevaskularisation**

### **A.4.1 Erhöhtes perioperatives Risiko bei CABG bei AMI**

Das perioperative Risiko bei CABG im Kontext eines AMI ist gegenüber der elektiven Situation deutlich erhöht. Dieses ergibt sich zum Einen aus dem Notfall-Setting der operativen Versorgung aber vor allem aus den Auswirkungen des AMI: In der Akutphase besteht eine erhöhte inflammatorische Aktivität, die potentiell durch die Operation weiter aggraviert werden kann. Auf Grund der akuten Myokardischämie besteht oftmals zum Zeitpunkt der Operation ein LCOS mit teilweise bereits eingetretener sekundärer

Organdysfunktion. In welchem Maße myokardiales *Stunning* versus myokardialer Nekrose vorliegt, kann in der Akutphase nicht geklärt werden, bestimmt aber maßgeblich die postoperative Erholung der Kontraktilität und damit das Outcome. Zudem besteht häufig ein erhöhtes Blutungsrisiko auf Grund der medikamentösen Basistherapie mit einem oder mehreren Thrombozytenaggregationshemmern. Der hämodynamische Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Operation ist eine wichtige Determinante des postoperativen Outcomes: während bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Mortalitätsraten um 5-8% zu rechnen ist, erhöht sich das Risiko bei Patienten mit kardiogenem Schock auf 18-35%<sup>161,169,170</sup>.

## A.4.2 Timing der Operation

### A.4.2.1 Timing der chirurgischen Myokardrevaskularisation bei stabiler KHK

Bei symptomatischer stabiler Mehrgefäß-KHK besteht eine Indikation zu CABG zur Prognoseverbesserung<sup>2,34,171</sup>. Die Planung der Therapiestrategie sollte nach o.g. Kriterien (A.3.2.1, S.11) im interdisziplinären Herz-Team erfolgen<sup>34</sup>. Die chirurgische Myokardrevaskularisation wird dann elektiv durchgeführt. Die Operation sollte, wenn rechtzeitig diagnostiziert, erfolgen, solange sich noch keine ICM entwickelt hat. Zeigt sich zum Zeitpunkt der Diagnostik eine hochgradig eingeschränkte Kontraktilität, ist eine Vitalitätsdiagnostik empfohlen, um sinnvolle Revaskularisationsziele zu definieren<sup>172,173</sup>.

### A.4.2.2 Timing der chirurgischen Revaskularisation bei akutem Myokardinfarkt

Bei Patienten, die wegen AMI einer CABG unterzogen werden müssen, wird seit vielen Jahren die Frage des optimalen Operationszeitpunkts diskutiert. Diese Frage stellt sich insbesondere bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne Beschwerden. Bei Patienten mit LCOS würde eine Verzögerung der Operation und zu einem Fortschreiten des kardiogenen Schocks mit folgender sekundärer Organschädigung führen. Für eine frühzeitige Operation spricht das Bestreben, mit der Revaskularisation möglichst viel gefährdetes Myokard zu retten. Die Gruppe um Buckberg zeigte dass mit Blutkardioplegie und kontrollierter Reperfusion auch nach mehreren Stunden Ischämie eine fast vollständige Erholung des Myokards möglich ist<sup>174,175</sup>. Allerdings zeigten insbesondere frühere Arbeiten, dass die frühzeitige Operation nach Einsetzen des Akutereignisses mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist<sup>176-179</sup>. Dieser Befund wurde insbesondere mit der in der Akutphase bestehenden Inflammation und den oft unter Notfallbedingungen stattfindenden Operationen in Verbindung gebracht<sup>180,181</sup>. Daher etablierte sich in den vergangenen Jahren zunehmend die Strategie, Patienten mit AMI verzögert, d.h. >48h nach Einsetzen der Symptome zu operieren, um eine sicherere Operation unter elektiven Bedingungen zu ermöglichen. Neuere Daten zeigen jedoch vergleichbare Mortalitätsraten bei CABG innerhalb von 24h nach Symptombeginn gegenüber verzögertem CABG<sup>169,182</sup>.

Die genauere Betrachtung dieser widersprüchlichen Daten lässt zwei Aspekte auffällig erscheinen: Zum Einen wird in der Literatur bei 3-30% der Patienten in jeweils beiden Gruppen ein kardiogener Schock in den Basischarakteristika angegeben<sup>169,176,179,180,183</sup>. Da, wie oben geschildert, Patienten mit LCOS oder kardiogenem Schock unmittelbar therapiert werden müssen und nicht einer verzögerten Therapie zugeführt werden können, scheint es wahrscheinlich, dass in diesen Arbeiten LCOS bzw. kardiogener Schock nicht

ausreichend charakterisiert waren und daher teilweise Patienten mit LCOS mit hämodynamisch stabilen Patienten verglichen wurden. Dies würde einen validen Vergleich der Patientengruppen und eine Aussage über den Einfluss des Timings der Operation unmöglich machen. Hierbei ist insbesondere anzunehmen, dass Patienten in tatsächlich reduziertem hämodynamischem Zustand frühzeitig therapiert wurden und zum schlechteren Outcome der frühzeitig operierten Gruppe beigetragen haben.

Zum Anderen wäre auffällig, wenn bei verzögert operierten Patienten tatsächlich präoperativ ein LCOS oder kardiogener Schock bestünde: Hier könnte sich ein bislang nicht ausreichend charakterisierter, unerwünschter klinischer Verlauf widerspiegeln: Initial stabile Patienten, für die eine verzögerte CABG nach AMI geplant ist, verschlechtern sich im Verlauf der Wartezeit hämodynamisch und müssen dann unter Notfallbedingungen mit dem assoziierten erhöhten perioperativen Risiko operiert werden. Die Häufigkeit einer solchen sekundären hämodynamischen Destabilisierung ist bislang nicht bekannt und die Relevanz nicht ausreichend beschrieben. Um die Therapieplanung bezüglich des Timings von CABG bei AMI sicherer zu gestalten, sind jedoch Informationen erforderlich, inwieweit die Verzögerung der Operation bei AMI-Patienten sicher ist.

#### **A.4.3 Medikamentöse Präkonditionierung mit Levosimendan**

Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF haben, wenn sie sich einer Herzoperation unterziehen müssen, ein erhöhtes Risiko, ein LCOS mit den entsprechenden Konsequenzen (Organmalperfusion, Multiorganversagen, Schock) zu erleiden. Ein Ansatz, dies zu vermeiden, besteht in der Präkonditionierung der Patienten mit einem inotropiesteigernden Medikament, so dass das Risiko eines perioperativen LCOS vermindert wird. Levosimendan ist ein Wirkstoff, der über eine Erhöhung der Calcium-Sensitivität des Troponin C die Kontraktilität der Kardiomyozyten steigert, ohne dabei einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf zu induzieren<sup>184</sup>. Außerdem bewirkt Levosimendan über die Aktivierung ATP-abhängiger Kaliumkanäle in glatten Muskelzellen der peripheren Gefäße eine Vasodilatation. Diese „inodilatatorischen“ Effekte halten nach einmaliger Applikation bis zu sieben Tage an<sup>184,185</sup>.

Diese Eigenschaften machen Levosimendan zu einem attraktiven Wirkstoff, mit dem versucht werden kann, präoperativ noch nicht revascularisiertes Myokard zu präkonditionieren und eine über die ersten Tage postoperativ anhaltende positiv inotrope Wirkung zu erzielen. In kleineren randomisierten Studien zeigten sich bei herzchirurgischen Patienten positive Effekte der Präkonditionierung mit Levosimendan auf die postoperative LVEF, die Nierenfunktion, inflammatorische Parameter, den postoperativen Katecholaminbedarf sowie auf das Kurzzeitüberleben<sup>186-193</sup>. Auf Grund dieser positiven Daten wurde Levosimendan in unserer Klinik seit 2008 bei Patienten mit präoperativ dokumentierter LVEF $\leq$ 35% bei herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) eingesetzt. Die Levosimendan-Applikation wurde hierbei zu Beginn der Narkoseeinleitung begonnen und 12,5mg über 24h intravenös appliziert.

Neben den erwähnten kleinen randomisierten Studien mit bemerkenswert positiven Effekten existierten bis 2016 keine Daten aus größeren Patientenkollektiven oder aus der Routineanwendung. Weiterhin war bis dato unbekannt, ob die gezeigten positiven Kurzeffekte auch in einem verbesserten Langzeitüberleben resultieren<sup>194,195</sup>. Weiterhin ist unklar, ob möglicherweise differentielle Effekte der Präkonditionierung bei

unterschiedlichen Ätiologien der Kardiomyopathien (ischämische versus valvulär bedingte Kardiomyopathie) bestehen.

#### **A.4.4 Mechanische Präkonditionierung mittels intraaortaler Gegenpulsation bei Patienten mit AMI**

Neben der medikamentösen Präkonditionierung besteht die Möglichkeit der mechanischen Präkonditionierung. Hierzu ist eine häufig angewandte Methode der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP).

##### *A.4.4.1 Hintergrund*

Patienten mit AMI und konsekutiv hochgradig reduzierter ventrikulärer Pumpfunktion haben ein besonders hohes Risiko für ein perioperatives LCOS und Tod im Rahmen einer chirurgischen Myokardrevaskularisation<sup>196</sup>. Der Nutzen des prophylaktischen Einsatzes einer IABP bei diesen Patienten ist nicht ausreichend belegt. Die relevanten Fachgesellschaften können daher in ihren Leitlinien, wie der gemeinsamen S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten von DGTHG und DGAI<sup>197</sup>, den Leitlinien der ESC zum Management des Myokardinfarkt (2012) und zur Myokardrevaskularisation (2010) sowie den AHA/ACC-Leitlinien zum Management des Myokardinfarkt (2013) daher keine eindeutigen Empfehlungen zum prophylaktischen präoperativen Einsatz der IABP geben<sup>105,198</sup>. Die neuere Leitlinie zum Einsatz der IABP in der Herzchirurgie verdeutlicht die Problematik der aktuell nicht ausreichenden Evidenz und der fehlenden Charakterisierung von Hochrisikopatienten, die von einer prophylaktischen IABP profitieren<sup>199</sup>. Dieses Problem fassten wir in einem eingeladenen Kommentar zusammen<sup>200</sup>.

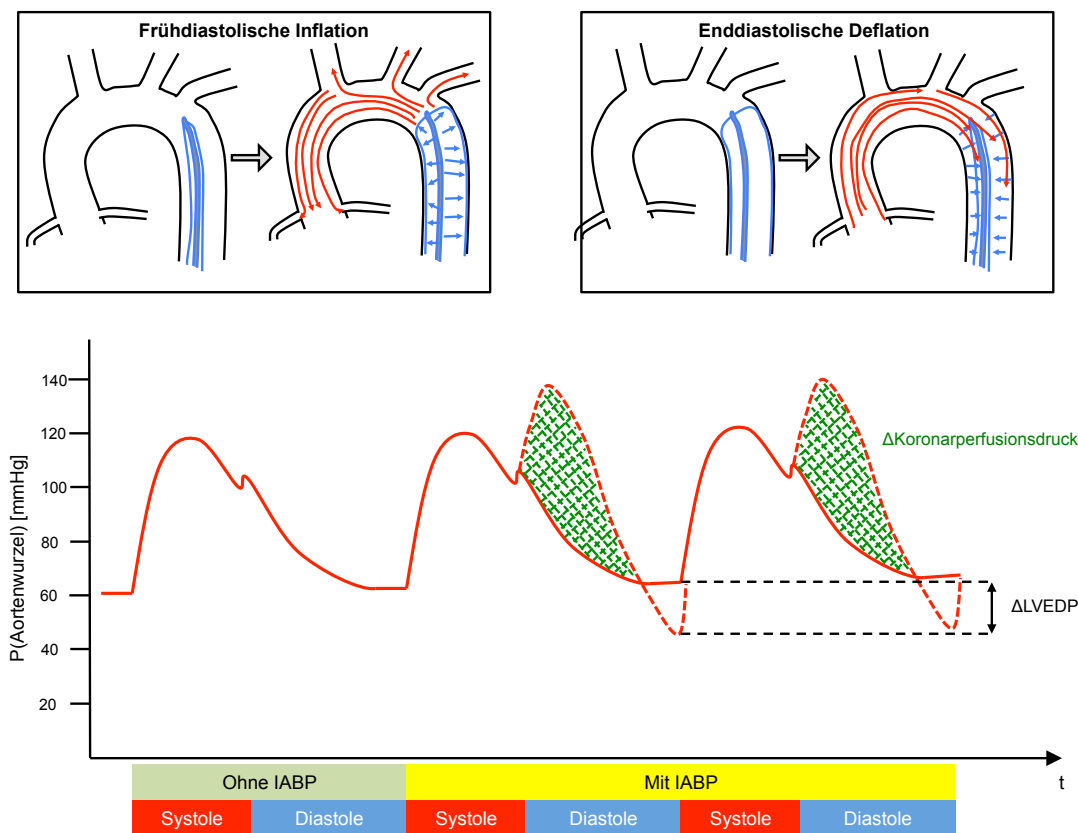
##### *A.4.4.2 Die intraaortale Ballonpumpe*

Das in der Herzchirurgie am häufigsten verwandte mechanische Kreislaufunterstützungsverfahren (mit ca. 70 000 Anwendungen/Jahr in den USA) ist die intraaortale Gegenpulsation, die mit Hilfe einer IABP realisiert wird<sup>201,202</sup>. Durch diastolische In- und prä systolische aktive Deflation eines Ballonkatheters in der thorakalen *Aorta descendens* kommt es zu einer Volumenverschiebung in der aufsteigenden Aorta und dem Aortenbogen. Hierdurch wird einerseits die Koronarperfusion verbessert und andererseits die Nachlast des linken Ventrikels gesenkt (Abbildung 3).

Aus diesen Effekten lassen sich direkt zwei grundsätzliche mit Einsatz der IABP verbundene Therapiestrategien ableiten:

1. Der therapeutische Einsatz der IABP, der bei einem Patienten mit LCOS auf eine Erhöhung des reduzierten HZV abzielt. Hierbei kann durch die IABP das HZV um bis zu 20% gesteigert werden<sup>203,204</sup>.
2. Der prophylaktische Einsatz der IABP: Bei Patienten, die für eine definitive Therapie durch CABG vorbereitet . müssen, soll durch eine optimierte Koronarperfusion das Myokard vor der OP

bestmöglich versorgt werden, hierdurch kann möglicherweise das Risiko für ein intra- bzw. postoperatives LCOS minimiert werden.



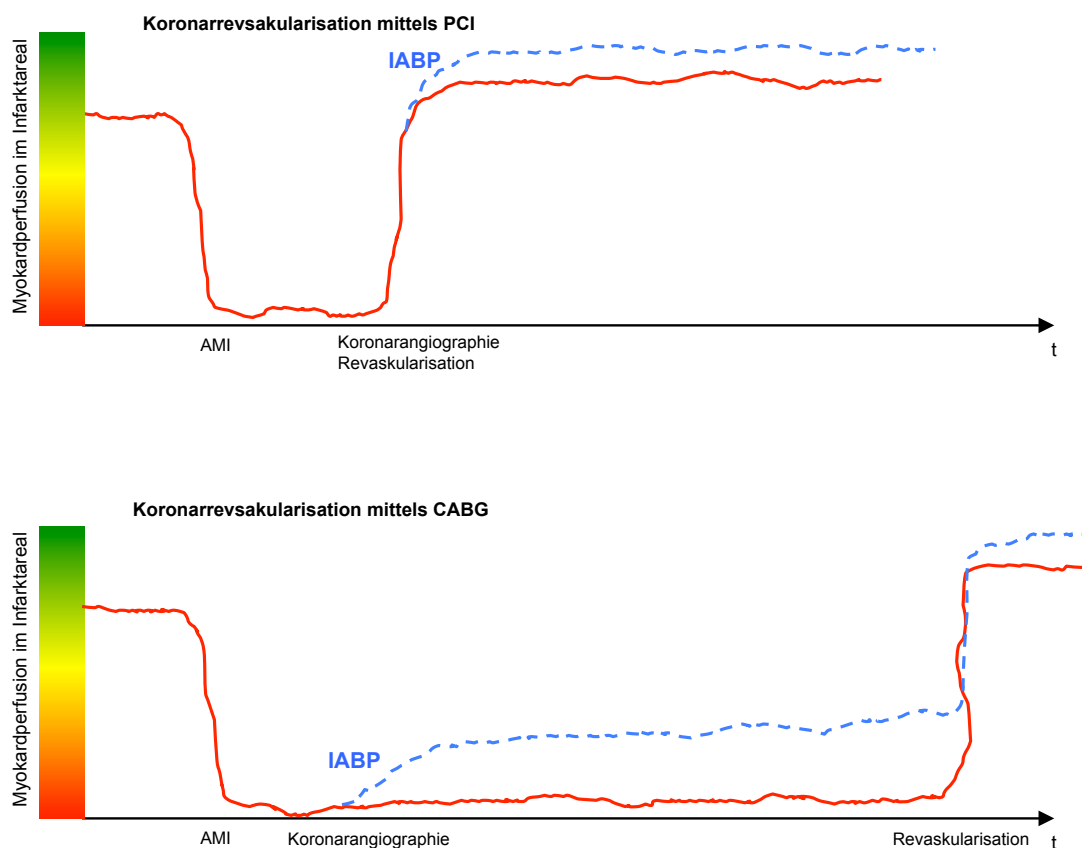
**Abbildung 3 Prinzip der intraortalen Gegenpulsation** Oben links: Die frühdiastolische Inflation des Ballonkatheters (blau) in der proximalen Aorta descendens führt zu einer Volumenschiebung in den Aortenbogen und die Aorta ascendens (rote Pfeile) mit einer gesteigerten Koronarperfusion und Perfusion der supraaortalen Äste. Oben rechts: Die enddiastolische aktive Deflation des Katheters führt zu einer Volumenschiebung aus der Aorta ascendens und dem Aortenbogen heraus. Dies bedingt eine Reduktion des enddiastolischen Drucks in der Aortenwurzel und damit eine linksventrikuläre Nachlastsenkung. Unten: Druckkurve in der Aorta ascendens ohne (links) und mit IABP-Unterstützung (rechts, gestrichelte Linie).  $\Delta$ EDP zeigt die Differenz des enddiastolischen Aortendrucks, die grün schraffierte Fläche die Differenz der diastolischen Fläche unter der Kurve als Surrogat für den Koronarperfusionsdruck über die Diastolendauer. Abkürzungen:  $\Delta$ EDP: Differenz des enddiastolischen Aortendrucks, IABP: Intraaortale Ballonpumpe

#### A.4.4.3 IABP bei kardiologischen vs. herzchirurgischen Patienten

Bei Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock, die interventionell mittels PCI revaskularisiert werden war der periinterventionelle therapeutische Einsatz der IBAP ein etabliertes Verfahren. Thiele et al. zeigten in einer RCT, dass der therapeutische IABP-Einsatz im Kontext einer PCI das Überleben der betroffenen Patienten nicht verbessert<sup>158</sup>. Seither wird in der interventionellen Kardiologie zunehmend auf den Einsatz der IABP verzichtet.

Im Kontext einer CABG kommt neben der therapeutischen IABP-Nutzung der prophylaktische IABP-Einsatz bei hämodynamisch stabilen Patienten zum Tragen. Aus verschiedenen Gründen davon auszugehen, dass gewisse Patienten vom prophylaktischen Einsatz der IABP profitieren können. Hierzu zählen einerseits die im Vergleich zur PCI längere Wartezeit bis zur definitiven Revaskularisation. In dieser

Zeit kann durch verbesserte Koronarperfusion die myokardiale Erholung positiv beeinflusst werden (Abbildung 4). Der kardiochirurgische Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation stellt trotz Myokardprotektion einen potentiell myokardschädigenden Vorgang dar, der die Funktion des Myokards beträchtlich verschlechtern kann. Dies kann zu einer erschwerten Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation führen. Hier stellt die IABP ein etabliertes Hilfsmittel dar<sup>205</sup>.



**Abbildung 4 Rationale für eine relevante Wirksamkeit der IABP bei AMI-Patienten, die mittels CABG behandelt werden** Aufgetragen ist der peri-prozedurale/perioperative zeitliche Verlauf der Myokardperfusion im Infarktareal. Die Myokardperfusion wird bei AMI akut reduziert. Oben: Koronarperfusion bei interventioneller Versorgung mittels PCI. Die Koronarperfusion ist nach einer kurzen Ischämiezeit wieder hergestellt. Wird während der PCI eine IABP implantiert (blau), wirkt sie im weiteren Verlauf nur auf die Myokardperfusion des bereits revaskularisierten Myokards. Hierdurch kommt es nur zu einer geringfügigen Verbesserung der Perfusion. Unten: Koronarperfusion bei chirurgischer Versorgung mittels CABG: Die Dauer bis zur Fertigstellung der Revaskularisation ist länger als bei Versorgung mittels PCI. Wird während der koronarangiographischen Diagnostik eine IABP implantiert, wirkt sie während des gesamten Zeitraums bis zur Revaskularisation auf das noch minderperfundierte Myokard. Hierdurch kann eine Steigerung der reduzierten Myokardperfusion und eine Entlastung des ischämischen Myokards durch Nachlastsenkung erzielt werden. Somit ist anzunehmen, dass die IABP bei chirurgisch zu versorgenden Patienten einen relevanteren Effekt hat, als bei interventionell versorgten Patienten.

Abkürzungen: AMI: Akuter Myokardinfarkt, CABG: Aortokoronare Bypass-Operation, IABP: Intraaortale Ballonpumpe

Positive Effekte der prophylaktischen IABP auf die perioperative Mortalität sind nicht klar belegt. Eine Reihe prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien, vornehmlich aus der Arbeitsgruppe von

Christenson aus Genf, zeigte deutliche positive Effekte auf die Krankenhausletalität von „Hochrisikopatienten“<sup>206–208</sup> (OR 0.16, CI 0.06–0.4,  $p < 0.0001$ , Cochrane Review 2011<sup>209</sup>). Diese Studien weisen jedoch aus heutiger Sicht deutliche Limitationen auf: Neben der teilweise zeitlich und örtlich überlappenden Durchführung der verschiedenen Studien wird der Begriff des „Hochrisikopatienten“ an Hand nicht etablierter Kriterien definiert. Außerdem wurde nicht zwischen dem prophylaktischen und therapeutischem Einsatz der IABP unterschieden. In den Patientenkollektiven fand sich somit ein hoher Anteil hämodynamisch instabiler Patienten, der Ausdruck in einer gepoolten hohen Mortalität der Patienten in der Kontrollgruppe findet (18/88 (20,4%) vs. 3/105 (2,9%) in der IABP-Gruppe<sup>210</sup>). Hierdurch könnte der positive Effekt für hämodynamisch stabile Patienten überschätzt worden sein. Weiterhin ist der Stellenwert der IABP im Kontext anderer Monitoring- und Therapiemöglichkeiten nicht vergleichbar mit der Situation vor 10–15 Jahren, als die genannten Studien durchgeführt wurden.

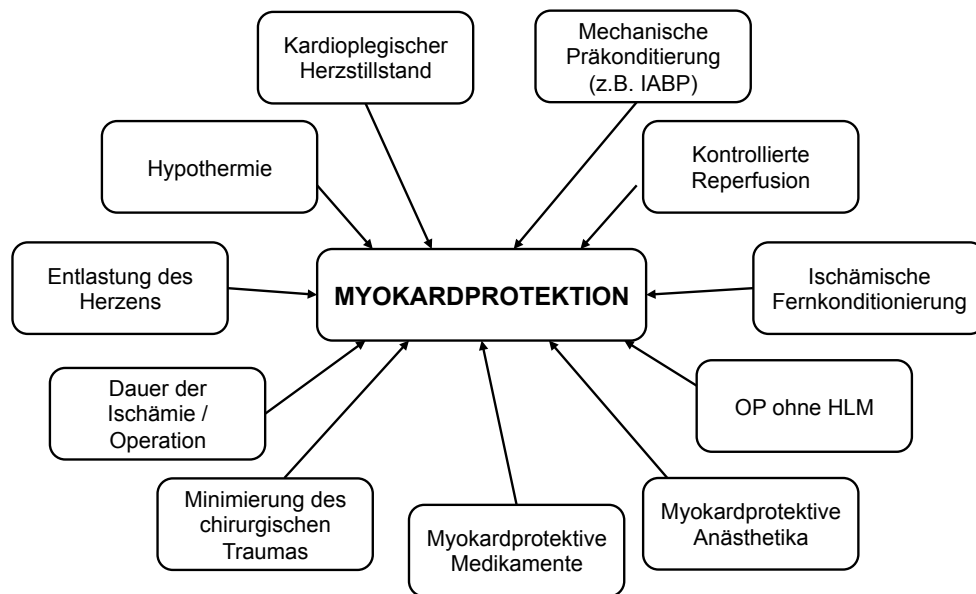
Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2011 beurteilt im Kontext einer chirurgischen Myokardrevaskularisation den therapeutischen Einsatz der IABP bei hämodynamisch instabilen Patienten mit akutem Infarkt als ausreichend gesichert. Der Effekt der IABP bei hämodynamisch stabilen Patienten, die auf der Basis eines etablierten Risikoschätzers (z.B. EuroSCORE II) als Hochrisikopatienten klassifiziert werden, ist unklar<sup>209</sup>. Eine aktuelle Arbeit von Ranucci et al. zeigte keinen positiven Effekt der prophylaktischen IABP bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF, die sich einem elektiven CABG unterzogen<sup>211</sup>. Diese Arbeit wies jedoch zahlreiche Limitationen auf, die wir in einem Kommentar adressierten<sup>212</sup>.

#### A.4.4.4 *“Hochrisiko-Patienten”, die von prophylaktischer IABP profitieren könnten*

In den bisherigen Studien zum prophylaktischen IABP-Einsatz wurden verschiedene Definitionen für „Hochrisikopatienten“ verwandt. Hierdurch ist die Aussagekraft und Vergleichbarkeit dieser Studien fraglich. Aus pathophysiologischer Sicht scheinen die Effekte der IABP (verbesserte Koronarperfusion und Nachlastsenkung) insbesondere bei Patienten mit kritisch reduzierter Koronarperfusion und akut reduzierter Kontraktilität an der Grenze zur Dekompensation greifen zu können. Dieses Szenario trifft bei Patienten mit AMI, die sich einer CABG unterziehen müssen, zu. In den vorgenannten Arbeiten waren diese Patienten teilweise eingeschlossen, aber nie als separate Gruppe untersucht worden. Daher ist eine spezifische Charakterisierung des Effekts prophylaktischer IABP auf das Outcome bei Patienten, die wegen AMI einer CABG unterzogen werden, erforderlich.

#### **A.4.5 Myokardprotektion**

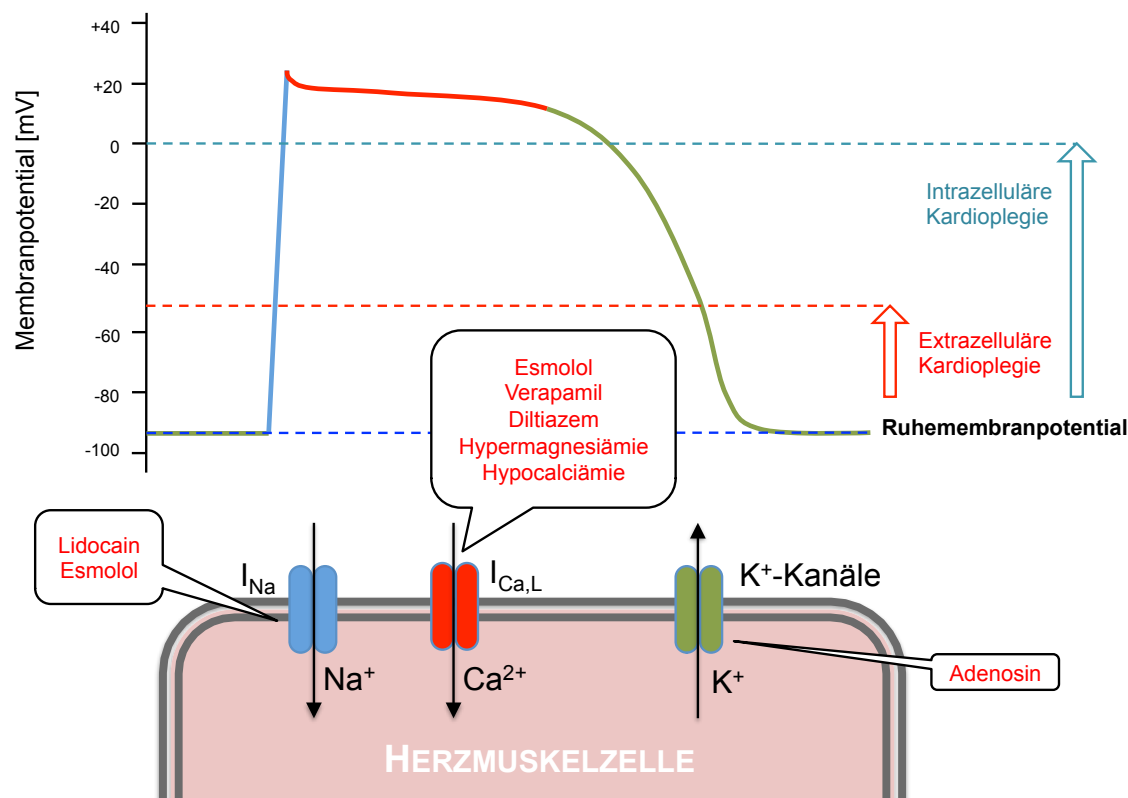
Die bei allen Herzoperationen in unterschiedlichem Maß eintretenden Myokardschädigung wird durch verschiedene Faktoren bedingt: Hierzu zählen die Myokardischämie während des Eingriffs, die mechanische Schädigung des Myokards durch operative Manipulation und das Ausmaß des Ischämie-Reperfusionsschadens im Rahmen der Reperfusion nach Beendigung der Operation. Unter dem Begriff „Myokardprotektion“ werden alle Maßnahmen zusammengefasst, die darauf abzielen, das Ausmaß dieser myokardialen Schädigung im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs zu verringern<sup>213</sup>. Hierzu können verschiedene operative und perioperative Maßnahmen gezählt werden (Abbildung 5).



**Abbildung 5 Verschiedene Aspekte der Myokardprotektion** Gezeigt sind beispielhaft operative und perioperative Maßnahmen zur Myokardprotektion

Abkürzungen: HLM: Herz-Lungen-Maschine, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, OP: Operation

Das zentrale Element der Myokardprotektion, das längere Ischämiezeiten zur Operation am offenen Herzen erlaubt, ist die Induktion eines kardioplegischen Herzstillstands, das 1955 erstmals mit der Verwendung von Kaliumzitratkardioplegie von Melrose erprobt wurde<sup>214</sup> und von u.a. Bretschneider (Göttingen), Kirsch (Hamburg) und Hölscher (Berlin) auf der Basis anderer Elektrolytlösungen weiterentwickelt wurde<sup>215,216</sup>. Eine weitere entscheidende Entwicklung im Bereich der Kardioplegielösungen war die Einführung der Blutkardioplegie durch Buckberg<sup>217</sup>. Im weiteren Sinne zu „Myokardprotektion“ zählen additive Maßnahmen, die den Myokardschaden verringern sollen. Diese beinhalten Medikamente, die die myokardiale Erregbarkeit vermindern, wie Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Natriumkanalblocker (Abbildung 6). Weiterhin gelten volatile Anästhetika und Opiode als myokardprotektiv<sup>218</sup>. Die Kühlung des Myokards führt zu einer Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs um 50% je 10°C (Van't Hoff-Regel). Die Ischämietoleranz verlängert sich reziprok<sup>219</sup>.



**Abbildung 6 Zelluläre Angriffspunkte für Myokardprotektion** Oben: Kardiomyozytäres Aktionspotential: Die schnelle Depolarisationsphase ist vor allem durch die Öffnung schneller Natriumeinstromkanäle ( $I_{Na}$ ) bedingt. Darauf folgt eine depolarisierte Plateauphase, die vor allem durch Calciumeinstrom durch L-Typ Calciumkanäle ( $I_{Ca,L}$ ) ermöglicht wird. Die Repolarisation ist durch Kaliumausstrom über verschiedene Kalium-Kanäle ( $K^+$ -Kanäle) bedingt. Die Applikation extrazellulärer (kaliumreicher) Kardioplegie stabilisiert das Membranpotential zwischen  $-65\text{mV}$  und  $-35\text{mV}$ . In diesem Bereich sind  $I_{Na}$  und  $I_{Ca,L}$  deaktiviert und eine Depolarisation dadurch unmöglich. Intrazelluläre (natriumreiche) Kardioplegie stabilisiert das Membranpotential im depolarisierten Bereich. Unten: Wirkung verschiedener Wirkstoffe und Elektrolytverschiebungen auf die am Aktionspotential beteiligten Ionenkanäle (Abbildung aus<sup>213</sup>).

**Abkürzungen:**  $Ca^{2+}$ : Calcium-Ionen,  $I_{Na}$ : Schneller Natriumeinstromkanal,  $I_{Ca,L}$ : L-Typ Calcium-Kanal,  $K^+$ : Kalium-Ionen,  $Na^+$ : Natrium-Ionen

Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen von Kühlung (u.a. endotheliale Dysfunktion, Ödembildung, Reduktion der Membranstabilität) wurde der Effekt der Kühlung experimentell und klinisch untersucht: Unsere Arbeitsgruppe zeigte im isolierten Rattenherzmodell eine vergleichbare postischämische Myokardfunktion mit tendenziell besserer kontraktile Erholung bei Verwendung von Warmblutkardioplegie<sup>220</sup>. Diese Ergebnisse sind konkordant mit neueren klinischen Analysen, die tendenziell bessere Outcomes bei Verwendung von Warmblutkardioplegie gegenüber Kaltblutkardioplegie zeigen<sup>221,222</sup>. Weiterhin wurde der ischämischen Fernkonditionierung (*Remote ischemic preconditioning*, RIPC) eine myokardprotektive Rolle im Bereich herzchirurgischer Eingriffe zugeschrieben: Hierbei wird an einer Extremität eine vorübergehende Ischämie (z.B. durch Inflation einer Blutdruckmanschette am Arm) induziert, über die protektive Signalwege angestoßen werden sollen, die dann bei Eintritt der relevanten Ischämie bereits wirksam das Organ schützen. Die hierfür verantwortlichen Signalwege sind noch nicht vollständig verstanden. Eine Arbeit unserer Gruppe zeigte, dass das eRNA/RNase-System hier

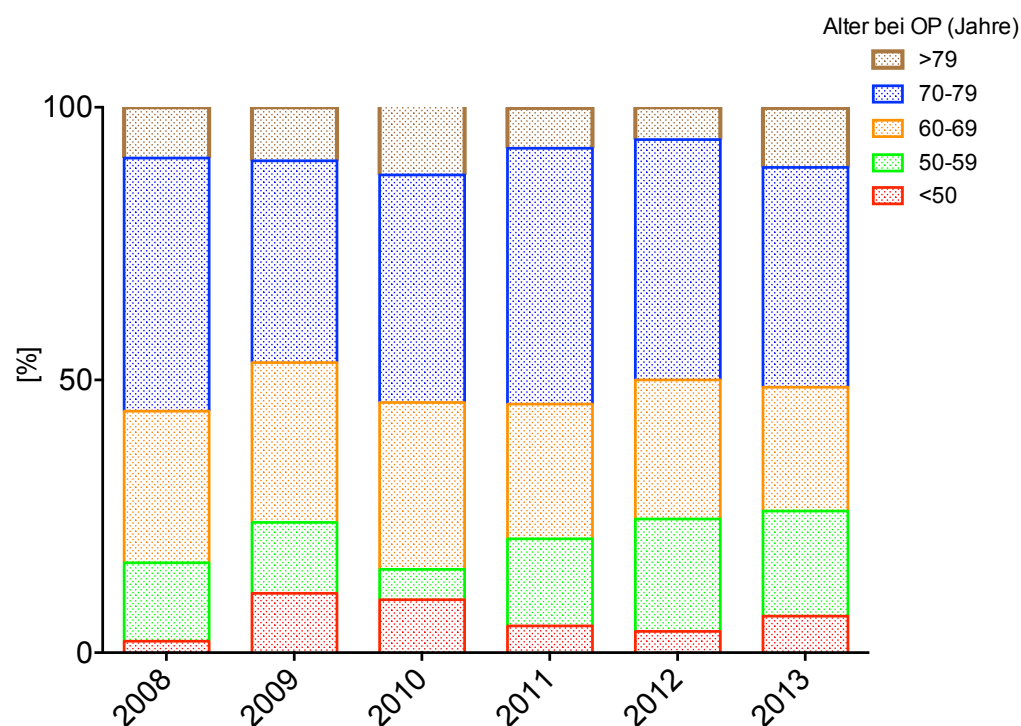
eine Rolle spielen könnte<sup>223</sup>. Klinisch zeigte sich jedoch kein relevanter Effekt von RIPC auf das Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen<sup>224,225</sup>. Weitere Maßnahmen zur Myokardprotektion können die linksventrikuläre Entlastung durch eine IABP oder der komplette Verzicht auf einen kardioplegischen Herzstillstand sein. Einen Überblick über die aktuellen Konzepte und Herausforderungen zur Optimierung der Myokardprotektion gaben wir in einem CME-Artikel in der Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie<sup>213</sup>.

#### **A.4.6 Besonderheiten der Myokardprotektion bei akut infarziertem Myokard**

Die Myokardprotektion des akut infarzierten Myokards unterscheidet sich pathophysiologisch von der Protektion chronisch ischämischen Myokards: Zum Einen finden im Infarktareal akute zelluläre Veränderungen statt, die mit Inflammation, *Stunning* und Nekrose einhergehen (A.2.2.2, S. 7), so dass die zelluläre Interaktion mit Kardioplegie und anderen myokardprotektiven Maßnahmen sich von der Situation bei chronisch ischämischem Myokard unterscheidet. Hier ist bei infarziertem Myokard das Ausmaß des postischämischen Ischämie-Reperfusionsschaden oftmals schwer abschätzbar. Zum Anderen muss sichergestellt werden, dass das Infarktareal, das hochgradig eingeschränkt perfundiert ist, durch die Kardioplegielösung erreicht wird. Hierfür stehen verschiedene Applikationswege und –strategien zur Verfügung. So kann über retrograde Kardioplegieapplikation über den Koronarvenensinus oder die Applikation über neu angelegt Koronarbybasse das Infarktareal erreicht werden<sup>174,226,227</sup>. Eine kontrovers diskutierte Frage ist, ob mit der chirurgischen Myokardrevaskularisation überhaupt infarziertes Myokard gerettet werden kann, da die Zeit bis zur Revaskularisation die üblicherweise angenommene Ischämietoleranz des Myokards von ca. 20min. deutlich überschreitet. Unter anderem aus den experimentellen Daten aus der Arbeitsgruppe um Buckberg wird jedoch deutlich, dass neben der Dauer der Myokardischämie die Bedingungen der Reperfusion eine entscheidende Rolle in der Entwicklung kardialer Dysfunktion und Erholung des Infarktareals spielen. Hier wurde bei Hunden eine sechsstündige Okklusion der LAD (*left anterior descending artery, Ramus interventricularis anterior*) vorgenommen. Im Anschluss wurde die Okklusion geöffnet und drei Gruppen verglichen. In Gruppe 1 wurde keine Reperfusion vorgenommen und die Herzen unmittelbar analysiert. In Gruppe 2 wurde das Infarktareal nach Eröffnung der LAD-Okklusion unter physiologischer Herzarbeit mit normothermem Eigenblut reperfundiert (vergleichbar mit dem klinischen Szenario nach interventioneller Behandlung eines Vorderwandinfarkts ohne mechanische Kreislaufunterstützung). In Gruppe 3 wurde die Reperfusion unter Entlastung des linken Ventrikels an der HLM mit substratangereicherter Blutkardioplegie durchgeführt. In der funktionellen und ultrastrukturellen Analyse des Myokards zeigten sich im Anschluss in Gruppe 1 minimale strukturelle Veränderungen der Mitochondrien und eine auf 64% des Ausgangswerts reduzierte mitochondriale ATP-Produktionskapazität. In Gruppe 2 zeigten sich ausgeprägte strukturelle Veränderungen der Mitochondrien, ein vollständiger Zusammenbruch der ATP-Produktion und keine Erholung der Kontraktilität. Hieraus schlossen die Autoren, dass ein Großteil des myokardialen Schadens nicht durch die Ischämie sondern durch die unkontrollierte Reperfusion entsteht. In Gruppe 3 zeigten sich eine unmittelbare Erholung der Kontraktilität und minimale strukturelle und funktionelle mitochondriale Veränderungen, die vergleichbar mit den unmittelbar postischämischen Herzen der Gruppe 1 waren<sup>228</sup>. Diese Daten lassen den Schluss zu,

dass mit einer kontrollierten Reperfusion das Dogma der irreversiblen Myokardschädigung nach 20min. aufgebrochen werden kann und eine strukturelle und funktionelle Erholung auch nach deutlich längeren Ischämiezeiten möglich ist. Buckberg, der neben der Reperfusionsstrategie intensiv an der Zusammensetzung von kardioplegischen Lösungen arbeitete, entwickelte daraufhin klinisch anwendbare Algorithmen, die aufwändige Perfusionsstrategien des Myokards während und nach kardioplegischem Herzstillstand beschrieben<sup>174,229</sup>. Diese setzten sich aber wohl auf Grund ihrer Komplexität nicht vollständig durch. Grundsätzlich wird heute davon ausgegangen, dass Blutkardioplegielösungen auf Grund ihrer Eigenschaften als ATP-Träger, Puffer und Radikalfänger kristalloiden Lösungen hinsichtlich der Aufrechterhaltung des physiologischen Milieus überlegen sind<sup>230</sup>. Klinisch zeigte sich bei stabiler KHK und Verwendung von Blutkardioplegie eine verbesserte postischämische Kontraktilität und geringere Ausschüttung myokardialer Nekroseparameter, wobei Mortalität, Nierenversagen nicht signifikant beeinflusst wurden<sup>231</sup>. Für akut infarziertes Myokard existieren keine klinischen Daten zur Überlegenheit von Blutkardioplegie gegenüber kristalloiden Lösungen, so dass derzeit angenommen wird, die theoretischen Erwägungen zu den Vorteilen von Blutkardioplegie können auf dieses Setting übertragen werden. Ebenso ist derzeit unklar, ob im speziellen Kontext des AMI die Anwendung von Warm- oder Kaltblutkardioplegie vorteilhaft ist: Hier kann argumentiert werden, dass die kältebedingte Reduktion der Stoffwechselaktivität insbesondere im ATP-verarmten Infarktareal zusätzlich myokardprotektiv sein könnte. Jedoch könnten andererseits die membrandestabilisierenden und ödembegünstigenden Eigenschaften von Kälte einen zellulären Schaden weiter verstärken.

Ein weiterer Aspekt, der in der Beurteilung von myokardprotektiven Maßnahmen berücksichtigt werden muss, ist die altersabhängig differentielle myokardiale Struktur und Funktion. Da das Myokard mit zunehmendem Alter bedeutsame strukturelle Veränderungen erfährt, sind die aus jüngeren Patienten gewonnenen Daten nicht zwangsläufig auf ältere Patienten übertragbar. Klinische Relevanz ergibt sich aus dem zunehmenden Anteil hochbetagter Patienten bei herzchirurgischen Eingriffen<sup>232-234</sup>. Unsere Arbeitsgruppe zeigte experimentell, dass seneszente Rattenherzen anfälliger als adulte Rattenherzen für ungeschützte Ischämie sind, dass aber bei Anwendung von Kaltblutkardioplegie kein Unterschied in der funktionellen Erholung zwischen den beiden Gruppen besteht<sup>235</sup>. Diese Daten beziehen sich jedoch auf stabile, nicht-infarzierte Herzen. Für infarziertes Myokard existieren bislang keine klinischen oder experimentellen Daten, die mögliche altersabhängige Effekte der Auswahl der Kardioplegie abbilden. In unserem eigenen Patientenkollektiv zeigte sich zwischen 2008 und 2013 ein konstant hoher Anteil von Patienten >70Jahre (>50%), die wegen AMI chirurgisch therapiert wurden (Abbildung 7). Auf Grund der generell erhöhten Vulnerabilität älterer Patienten, ist besonders für diese Patientengruppe eine Optimierung des operativen und perioperativen Managements erforderlich.



**Abbildung 7 Altersverteilung der im Universitätsklinikum Gießen wegen AMI chirurgisch therapierten Patienten zwischen 2008 und 2013** Prozentuale Verteilung nach Altersgruppen

Abkürzung: OP: Operation

#### A.4.7 Operationsstrategie

Wie oben erwähnt, ist sowohl bei stabiler KHK als auch AMI die chirurgische Kompletterevascularisation gegenüber der inkompletten Revaskularisation vorteilhaft. Weitere Entscheidungen bezüglich der Operationsstrategie betreffen die Wahl der Bypass-Grafts sowie die Entscheidung, ob der Eingriff mit Verwendung der HLM (*on-pump-CABG*, ONCAB) oder ohne Verwendung der HLM (*off-pump CABG*, OPCAB) durchgeführt wird. Bei ONCAB besteht weiterhin die Möglichkeit, die Operation mit kardioplegischem Herzstillstand (*ONCAB-cardioplegic arrest*, ONCAB-CA) oder ohne kardioplegischen Herzstillstand (*ONCAB-beating heart*, ONCAB-BH) durchgeführt wird.

##### A.4.7.1 Auswahl der Bypass-Grafts

Der wichtigste Parameter zur Charakterisierung des Werts eines Bypass-Grafts ist die langfristige Offenheitsrate. Die Daten hierzu stammen im Wesentlichen aus Patientenkollektiven, die bei stabiler KHK operiert wurden. Zu spezifischen Haltbarkeitsraten bei AMI-Patienten existieren keine separaten Daten, es ist jedoch davon auszugehen, dass diese sich nicht von den Offenheitsraten bei stabiler KHK unterscheiden. Arterielle Grafts, weisen gegenüber venösen Grafts höhere Offenheitsraten im Langzeitverlauf auf. Dies trifft insbesondere für die *Arteria thoracica interna* (*internal mammary artery*, IMA) zu<sup>236-238</sup>. Diese

Arterie ist im Großteil eine Arterie vom elastischen Typ und zeigt nach der Verwendung als Bypass-Graft wenig obstruktive Umbauvorgänge der Gefäßwand. Vielmehr wird eine flussabhängige Erweiterung des Gefäßes beobachtet. Daher ist die Konstruktion von *Composite Grafts* (z.B. T-Graft, Y-Graft, *Snake-Graft*), die nur über den nativen Einfluss der LIMA-Grafts gespeist werden, hervorragend geeignet zur Kompletterevaskularisation des Myokards<sup>239-242</sup>. Die *A. radialis* als Arterie vom muskulären Typ zeigt eine erhöhte Abhängigkeit der Offenheit vom Durchstrom des Bypasses, der bedingt durch den Stenosegrad und die Größe des versorgten Nativgefäßes ist<sup>243,244</sup>. Allerdings können bei adäquater Verwendung der *A. radialis* Offenheitsraten im Langzeitverlauf erreicht werden, die denen der IMA entsprechen<sup>245-247</sup>. Venöse Grafts, die vorwiegend aus der *V. saphena magna* gewonnen werden, erfahren hingegen nach Verwendung als aortokoronare Bypass-Grafts umfangreiche Umbauvorgänge der Gefäßwand, die im Wesentlichen durch Intimahyperplasie und Atherosklerose bedingt sind. Diese Umbauvorgänge sind mit einer hohen Rate an Degeneration und Graft-Stenose assoziiert<sup>248-251</sup>. Klinisch resultieren die beschriebenen Eigenschaften arterieller Grafts in einem Überlebensvorteil der mittels mehrerer arterieller Grafts versorgten Patienten. Allerdings basieren diese Daten weitgehend auf retrospektiven Studien und Registeranalysen<sup>252-257</sup>. Die bislang einzige RCT, die bilaterale IMA-Verwendung mit unilateraler IMA-Verwendung verglich (*Arterial Revascularisation Trial*, ART), zeigte in der Fünf-Jahres-Analyse keinen klinischen Benefit in der BIMA-Gruppe<sup>258</sup>. Vor dem Hintergrund, dass sich die Bypass-Offenheitsraten zwischen arteriellen und venösen Grafts erwartungsgemäß erst nach vier bis acht Jahren postoperativ zu unterscheiden beginnen, ist dieses Ergebnis als Zwischenergebnis zu interpretieren<sup>259,260</sup>.

Die theoretischen und klinisch gezeigten Vorteile arterieller Grafts, insbesondere bilateraler IMA führen dazu, dass die totalarterielle Revaskularisation empfohlen wird und wann immer möglich durchgeführt werden sollte<sup>34,171</sup>. Dennoch zeigt sich in der Versorgungsrealität weiterhin, dass bilaterale IMA nur in einem kleinen Teil der CABG verwendet werden<sup>261,262</sup>. Die Gründe hierfür liegen wahrscheinlich in der chirurgisch höheren Komplexität totalarterieller Revaskularisation, der damit verbundenen erhöhten Operationsdauer, den Bedenken vor Wundheilungsstörungen und Blutungskomplikationen<sup>263-265</sup>. Im Kontext des dringlichen oder notfälligen Eingriffs bei AMI wiegen diese Argumente wahrscheinlich schwerer, so dass hier eine totalarterielle Versorgung möglicherweise noch seltener durchgeführt wird. Die beschriebenen BIMA-Raten bei Patienten mit AMI reichen von 2 bis 58%<sup>170,266</sup>. Ob die totalarterielle Versorgung bei Patienten mit AMI wirklich mit erhöhten Komplikationen und verlängerter Operationsdauer assoziiert ist und ob nicht totalarterielle Versorgung bei diesen Patienten ebenso gut machbar ist, wie im elektiven Setting, ist bislang nicht geklärt.

#### A.4.7.2 Verwendung der Herz-Lungen-Maschine und des kardioplegischen Herzstillstands

Die Frage, ob OPCAB oder ONCAB vorteilhaft ist, wird seit längerem diskutiert und wurde in mehreren großen RCTs analysiert. Für OPCAB spricht theoretisch die Vermeidung HLM-assoziiertes Komplikationen wie Inflammation, Nierenversagen, Schlaganfall und die Vermeidung von Transfusionen. Für ONCAB werden die sicher aufrecht erhaltene intraoperative Kreislaufstabilität, die erhöhte Wahrscheinlichkeit kompletter Revaskularisation und die Qualität der am stillstehenden, blutleeren Herz angefertigten Anastomosen angeführt<sup>267-269</sup>. Die GOPCABE-Studie, die ROOBY-Studie und die CORONARY-Studie, in denen mit leichten Unterschieden in den Einschlusskriterien OPCAB und ONCAB

(größtenteils im Kontext stabiler KHK) randomisiert verglichen wurden, zeigten jedoch keinen Unterschied in der mittelfristigen Sterblichkeit, Notwendigkeit von Re-Interventionen und Auftreten von Nierenversagen oder Schlaganfällen<sup>270-276</sup>. Daher gelten beide Verfahren derzeit als gleichwertig.

Bei AMI-Patienten sind die Aspekte in der Argumentation für OPCAB oder ONCAB im Vergleich zum elektiven Kontext teilweise anders gewichtet: Für OPCAB spricht, dass die infarktbedingte Inflammation nicht zusätzlich durch die HLM exazerbiert wird. Gleiches gilt für die Blutungsneigung, die durch die HLM zusätzlich gefördert werden könnte. Für ONCAB spricht jedoch, dass die AMI-Patienten häufig hämodynamisch grenzwertig stabil oder instabil sind und daher eine sichere Stabilisierung der Hämodynamik erhöhten Stellenwert hat. Weiterhin ist mit der HLM eine kontrollierte Reperfusion des revaskularisierten Myokards unter Entlastung des linken Ventrikels möglich. Zum direkten Vergleich von OPCAB und ONCAB bei AMI existieren nur kleinere Arbeiten, die weder das eine noch das andere Verfahren vorteilhaft erscheinen lassen<sup>266,277-279</sup>.

Im Kontext des AMI kommt dem Aspekt des kardioplegischen Herzstillstands eine erweiterte Bedeutung im Vergleich zum elektiven Kontext zu: Zum Einen induziert der kardioplegische Herzstillstand einen zusätzlichen Myokardschaden, zum Anderen ist, wie oben dargestellt (A.4.6, S.25), die Kardioplegie des Infarktgebiets möglicherweise ein entscheidender Mechanismus, um die Ausprägung des Ischämie-Reperfusionsschadens zu minimieren und die Erholung von Myokard auch nach längeren Ischämiezeiten zu ermöglichen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob ONCAB-BH bei AMI-Patienten sinnvoll ist. Mit diesem Verfahren werden die Vorteile des kardiopulmonalen Bypass genutzt und die möglichen Nachteile des kardioplegischen Herzstillstands vermieden<sup>280-283</sup>. Für Patienten mit AMI existiert eine Analyse von Rastan et al., die insbesondere bei Patienten mit kardiogenem Schock Vorteile von ONCAB-BH gegenüber ONCAB-CA bezüglich Blutungsmenge, Schlaganfällen und Mortalität nach CABG zeigen<sup>284</sup>. Über die perioperative Myokardschädigung und funktionelle Outcomes existieren keine vergleichenden Daten beider Verfahren.

## A.5 Zielstellung der kumulativen Habilitationsschrift

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, Erkenntnisse zu den dargestellten, bislang unzureichend geklärten Aspekten der chirurgischen Therapie bei stabiler KHK und AMI aus klinischer und experimenteller Sicht zu bringen. Die eigenen Arbeiten hierzu können in drei Komplexe gegliedert werden:

1. Analyse von Patienten mit präoperativ hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, die zwischen 2009 und 2013 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen bei stabiler KHK chirurgisch behandelt wurden
2. Erstellung und Analyse einer Datenbank aller Patienten, die zwischen 2008 und 2013 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen bei AMI chirurgisch behandelt wurden
3. Die experimentelle Untersuchung verschiedener Myokardprotektionsstrategien am isolierten Rattenherz im blutperfundierten Langendorff-Modell

Folgende Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

1. Kann mittels medikamentöser Präkonditionierung mit Levosimendan bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie das perioperative und mittelfristige Risiko für LCOS und Mortalität reduziert werden?
2. Zu welchem Zeitpunkt (unmittelbar oder verzögert) sollten Patienten mit AMI chirurgisch revaskularisiert werden?
3. Verbessert die Präkonditionierung mittels intraaortaler Ballongegenpulsation bei Patienten mit AMI das Outcome im kurz- und mittelfristigen Verlauf?
4. Welche operative Strategie bezüglich Auswahl der Bypass-Grafts sollte bei Patienten mit AMI angewandt werden?
5. Ist bei AMI eine operative Strategie mit oder ohne kardioplegischen Herzstillstand vorteilhaft?
6. Kann im isolierten Rattenherzmodell mit Warmblutkardioplegie eine zur Kaltblutkardioplegie vergleichbare Myokardprotektion bei akut infarzierten Herzen erzielt werden?
7. Kann bei infarzierten Herzen seneszenten Herzen mit Kaltblutkardioplegie eine zu adulten Herzen vergleichbare Myokardprotektion erzielt werden?

## **B. Eigene Arbeiten**

### **B.1 Präkonditionierung bei chirurgischer Revaskularisation der stabilen KHK mit Levosimendan**

#### **B.1.1 Ergebnisse**

In einem Kollektiv aller 288 Patienten mit präoperativer LVEF $\leq$ 35%, die zwischen 2009 und 2013 in unserer Klinik einem HLM-Eingriff unterzogen wurden, wurde der Effekt einer medikamentösen Präkonditionierung mit Levosimendan untersucht. Hierbei erhielten die Patienten der Levosimendan-Gruppe ab Beginn der Narkoseeinleitung eine Infusion von 12.5g Levosimendan über 24h verabreicht. Patienten, die keine medikamentöse Präkonditionierung erhielten, dienten als Kontrollgruppe. Nach Propensity Score Matching verblieben 246 Patienten in der Analyse. Hiervon unterzogen sich 103 Patienten einer isolierten CABG, 45 Patienten einer isolierten Operation einer Herzklappe oder der herznahen Aorta und 98 Patienten Kombinationseingriffen. Insgesamt zeigte sich, dass die Patienten der Levosimendan-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen erhöhten postoperativen Bedarf an medikamentöser und mechanischer Kreislaufunterstützung aufwiesen. Der Einfluss von Levosimendan auf das 30-Tages-Überleben war abhängig von der Eingriffskategorie: So zeigte sich bei den Patienten, die einer isolierten Herzklappenoperation unterzogen wurden, ein tendenziell verbessertes Überleben in der Levosimendan-Gruppe (92%) gegenüber der Kontrollgruppe (70%;  $p=0.24$ ). Bei Patienten mit ICM, die einer isolierten CABG unterzogen wurden, war das 30-Tages-Überleben in der Levosimendan-Gruppe (81%) und der Kontrollgruppe (85%;  $p=0.77$ ) nahezu identisch. Das mittelfristige Überleben zeigte ebenfalls Unterschiede abhängig von der Eingriffskategorie: Nach zwei Jahren war das Überleben in der Levosimendan-Gruppe nach isolierter CABG (73%) gegenüber der Kontrollgruppe (86%;  $p=0.091$ ) tendenziell reduziert, während nach Klappeneingriffen das Zwei-Jahres-Überleben in der Levosimendan-Gruppe (85%) gegenüber der Kontrollgruppe (52%;  $p=0.19$ ) tendenziell verbessert war. Mittels multivariater Analyse wurde der mögliche Effekt von Levosimendan weiter charakterisiert: Hier zeigte sich, dass Levosimendan keinen signifikanten Effekt auf das 30-Tages-Überleben hat, jedoch das Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens signifikant reduziert. Zudem war Levosimendan ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines postoperativen Vorhofflimmerns<sup>285</sup>.

#### **B.1.2 Zusammenfassung**


Zusammenfassend beeinflusste die prophylaktische Gabe von Levosimendan das Kurz- oder Langzeitüberleben nicht signifikant. Levosimendan war vielmehr ein Prädiktor für postoperatives Vorhofflimmern und für vermehrten Bedarf an medikamentöser Kreislaufunterstützung. Da sich differenzielle Effekte von Levosimendan abhängig von der Eingriffskategorie andeuteten, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden, welche Patientensubgruppen in welchem Maße von Levosimendan profitieren.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Impact of prophylactic administration of Levosimendan on short-term and long-term outcome in high-risk patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction undergoing cardiac surgery – a retrospective analysis

Philippe Grieshaber<sup>1\*</sup> , Stella Lipp<sup>1</sup>, Andreas Arnold<sup>2</sup>, Gerold Görlach<sup>1</sup>, Matthias Wollbrück<sup>3</sup>, Peter Roth<sup>1</sup>, Bernd Niemann<sup>1</sup>, Jochen Wilhelm<sup>4</sup> and Andreas Böning<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction carry a high risk of morbidity and mortality after cardiac surgery. Levosimendan can be used prophylactically in these patients having shown positive effects on short-term outcome. However, effects on long-term outcome and patient subgroups benefiting the most are unknown. We aim to address these topics with real-life data from our clinical practice.

**Methods:** Two hundred eighty eight patients with preoperative LVEF  $\leq$  35% underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass between 2009 and 2013. Thereof, 246 were included in the matched analysis. Eighty two patients received 12.5mg Levosimendan starting at induction of anesthesia. Outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery ( $n = 103$ ), isolated valve surgery/ascending aortic surgery ( $n = 45$ ) and those undergoing combination procedures ( $n = 98$ ) were analyzed separately. Additionally, multivariate regression analysis was conducted in order to identify predictors of short-term outcome parameters for different subgroups of patients.

**Results:** Thirty days mortality rates of 16% in the Levosimendan group and 21% in the control group (OR 0.7; 95%–CI 0.36–1.5;  $p = 0.37$ ) were observed. Levosimendan showed a positive effect on postoperative renal function. A higher rate of new-onset atrial fibrillation (OR 4.0; 95%–CI 2.2–7.2;  $p < 0.0001$ ) was observed in the Levosimendan group. Follow-up until three years postoperatively showed no differences in long-term survival between the groups.

**Conclusion:** Prophylactic administration of Levosimendan did not affect overall short- and long-term outcomes. The value of prophylactic use of Levosimendan remains questionable and more data is needed to confirm subgroups that might benefit most.

**Keywords:** Levosimendan, Cardiac surgery, Low cardiac output syndrome, High-risk patients

\* Correspondence: [Philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de](mailto:Philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de)

<sup>1</sup>Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, DE-35392 Giessen, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Levosimendan (LS) improves myocardial contractility without increasing myocardial oxygen demand by increasing calcium-sensitivity of the myocardial contractile units through binding to troponin C [1]. Furthermore, it induces systemic vascular and coronary artery dilation through activation of adenosine triphosphate (ATP)-dependent potassium channels in the vascular smooth muscle cells [2]. The effect of LS and its metabolite OR-1896 are reported to last up to seven days [1]. LS effects have been thoroughly investigated in the treatment for acutely decompensated chronic heart failure, showing positive results when compared to either dobutamine (RUSSLAN study) or placebo (LIDO study) [3, 4]. However, the REVIVE I and II studies showed adverse effects on those patients treated with LS [5].

Patients with preoperatively severely reduced ventricular contractility undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) carry a substantial risk of postoperative low cardiac output syndrome with its consequences (organ malperfusion, shock, multi-organ failure). The advantageous properties of LS make it a promising therapeutic or even prophylactic option for prevention of these complications.

A number of small-sized prospective randomized trials have shown positive effects of prophylactic LS administration on postoperative cardiac performance [6, 7], renal function [8, 9], inflammation [10], demand on other inotropic drugs [11] as well as on short-term survival [12, 13]. However, the transferability of these excellent results to real-life practice has been questioned and, despite LS being one of the best-investigated drugs in cardiovascular medicine in the recent years, its prophylactic use in cardiac surgery has not become a widely established therapeutic concept. Furthermore, the potential durability of the LS effect resulting in improved long-term survival has not been shown so far [14, 15]. In order to give an update from the clinical routine and to generate hypotheses for further studies, we investigated, if the effect of prophylactic LS administration on short-term outcome can be confirmed in patients with preoperative LVEF  $\leq 35\%$  undergoing cardiac surgery outside the controlled setting of prospective trials. Furthermore we aimed to describe for the first time the effect of prophylactic LS on long-term survival in these patients. Also, dependence of the LS effect on complexity of the surgical procedure was investigated.

## Methods

### Study design

The present study was a retrospective single-center study. It aimed to describe the effect of prophylactic LS administration in patients with preoperative LVEF  $\leq 35\%$  undergoing cardiac surgery with the use of CPB.

### Ethics

The ethical committee of the Faculty of Medicine at Justus Liebig University Giessen, Germany approved the study. The trial was designed and conducted in accordance to the Declaration of Helsinki.

### Study population

Patients with preoperative LVEF  $\leq 35\%$  who underwent cardiac surgical procedures with CPB at our institution between 01/2009 and 12/2013 were identified from institutional patient records and data issued to the nationwide quality assurance program. Clinical records of these patients were reviewed and long-term survival was determined by obtaining the patients' excerpts from the German federal residents' registry. In order to correct for relevant differences in baseline characteristics, a 1:2-propensity score matching of LS group and control group was conducted (Fig. 1).

### Administration of LS

Patients received 12.5 mg LS via continuous intravenous infusion over 24 h starting at the induction of anesthesia. We did not apply an initial bolus. The treating surgeon and the anesthesiologist decided whether to administer prophylactic LS on an individual basis. Besides the LVEF, determined using the biplane Simpson method, criteria for LS use included preoperative state of cardiac compensation (clinical features evaluated during the preoperative visit: presence of dyspnea at rest, orthopnea, edema), hemodynamic reaction to induction of anesthesia (decrease of systolic blood pressure by  $>30$  mmHg without immediate stabilization after administration of inotropes, vasopressors or volume resuscitation) as well as complexity and estimated duration of the surgical intervention.

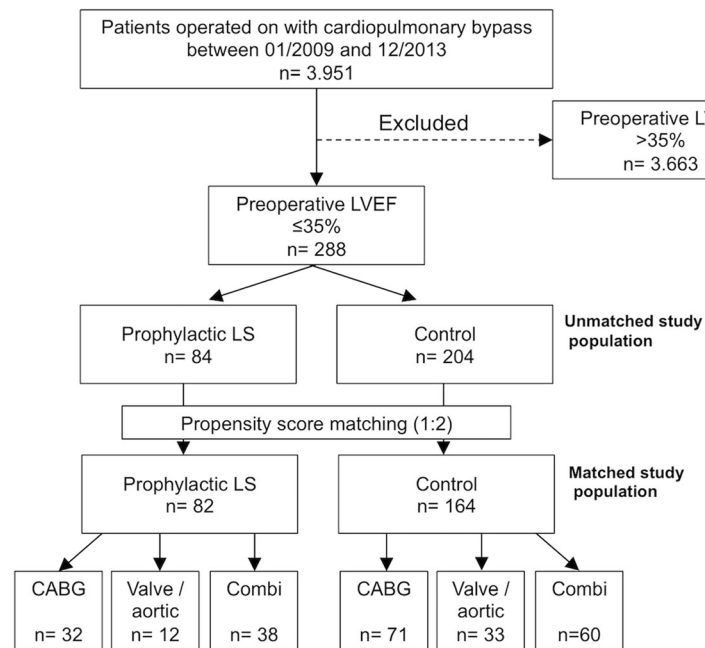
### Perioperative management

Perioperatively, medical circulatory support and hemodynamic monitoring was managed at the discretion of the treating intensive care physicians according to the relevant guidelines [16].

### Endpoints

Outcomes were compared between patients who received prophylactic LS and patients who did not. In order to clarify if the effect of prophylactic LS might be different depending on the complexity of surgery, outcomes were further analyzed separately for patients who underwent isolated coronary artery bypass grafting surgery (CABG group), isolated valve or aortic surgery (valve group) or combination procedures (combi group) respectively.

The primary endpoint of the trial was postoperative 30-days survival. Long-term survival functions were



**Fig. 1** Patient inclusion flow chart. From 3,951 patients operated on in the inclusion period, 288 presented with preoperative LVEF  $\leq 35\%$ . Of these, 84 patients received prophylactic LS and 204 did not. After propensity score matching, 246 patients remained in the analysis with 82 patients in the LS group and 164 patients in the control group. Abbreviations: CABG: Coronary artery bypass grafting surgery, LS: Levosimendan, LVEF: Left-ventricular ejection fraction

determined and compared using Kaplan-Meier estimation. Secondary endpoints included postoperative need for medical and mechanical circulatory support, renal function, new-onset atrial fibrillation as well as lengths of intensive care unit (ICU) stay and hospital admission.

### Statistics

In this retrospective study, a descriptive statistical analysis was performed using SPSS Version 22 (IBM, Armonk, USA), GraphPad Prism version 6 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) and R version 3.1.2. Patient characteristics were compared using Fisher's exact test or Student's *t*-test as appropriate. In order to correct for potential confounding baseline parameters between the LS group and the control group, propensity score matching of the groups was performed. Covariates included in the matching were age, gender, BMI, preoperative LVEF, pulmonary hypertension (categorized into no, moderate, severe), EuroSCORE II, preoperative chronic kidney injury (categorized into no, stadium 1, stadium 2, stadium 3 and stadium 4) and weight of the intervention (categorized in isolated CABG, isolated aortic/valve surgery, combination procedure). Hereafter, nearest neighbor matching in a 1:2 (LS : Control) fashion was performed. The maximum caliper between matched participants was set at 0.2. Group comparison for postoperative outcome parameters was performed by Fisher's exact test or Student's *t*-

test between LS group and control group. Long-term survival functions were determined using Kaplan-Meier estimation and compared using the log rank test.

The effect of LS administration on the clinical outcome parameters '30-days survival', 'postoperative acute kidney injury (as defined by the AKIN-Criteria [17])' and 'postoperative new-onset atrial fibrillation within 24h post-surgery' was additionally estimated by multivariate regression using generalized linear models. Survival data was fitted using Cox-proportional hazard models. Some metric predictors were log-transformed to linearize their relationship with the response (see Additional file 1 for detailed model formulations and coefficient tables).

## Results

### Study population

Of all patients who underwent cardiac surgical procedures with CPB at our institution between 01/2009 and 12/2013, 288 patients presented with preoperative LVEF  $< 35\%$ . Thereof, 84 patients received LS prophylactically, 204 did not receive LS. Before propensity score matching, differences in preoperative renal function, previously known pulmonary hypertension and prevalence of recent acute myocardial infarction between the groups were observed. In the matched study population ( $n = 246$ ; LS:  $n = 82$ ; Control  $n = 164$ ), these differences were eliminated and patients' baseline characteristics were balanced between the groups (Table 1; Additional file 2).

**Table 1** Baseline characteristics

Parameter	All patients n = 288 (100%)	Unmatched study population			Matched study population		
		LS + n = 84 (29.17%)	LS - n = 204 (70.83%)	p-value	LS + n = 82 (33%)	LS - n = 164 (67%)	p-value
Age [years]; mean ± SD	69 ± 11	68 ± 11	70 ± 11	0.16	67 ± 11	68 ± 10	0.62
Sex [females] n (%)	70 (24)	19 (23)	51 (25)	0.76	19 (23)	41 (25)	0.88
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> ] mean ± SD	27 ± 7.0	27 ± 5.6	27 ± 7.5	0.71	27 ± 5.7	27 ± 8.2	0.81
Preoperative LVEF [%]; mean ± SD	26 ± 7.3	26 ± 7.0	25 ± 8.0	0.14	26 ± 10	27 ± 11	0.47
Preoperative renal impairment; n (%)	168 (58)	49 (58)	119 (58)	0.013	47 (57)	103 (63)	0.16
• Stage 2 (GFR 85-120ml/min.)	84 (29)	13 (27)	71 (60)		13 (28)	59 (57)	
• Stage 3 (GFR 51-85ml/min.)	54 (32)	20 (41)	34 (29)		20 (43)	31 (30)	
• Stage 4 (GFR <51ml/min.)	18 (11)	10 (20)	8 (6.8)		9 (19)	8 (7.8)	
• Stage 5 (Dialysis)	11 (6.5)	6 (12)	5 (4.2)		5 (11)	5 (4.9)	
Preoperative atrial fibrillation; n (%)	96 (33)	29 (34)	67 (32)	0.48	29 (38)	57 (35)	0.67
Preoperative cardiopulmonary resuscitation; n (%)	14 (4.9)	4 (4.8)	10 (4.9)	1.00	4 (4.9)	9 (5.5)	1.00
Preoperative invasive ventilation; n (%)	22 (7.6)	5 (6.0)	17 (8.3)	0.67	5 (6.1)	15 (9.2)	0.49
Preoperative use of inotropes and vasoactive drugs; n (%)	48 (17)	9 (11)	39 (19)	0.11	9 (11)	23 (20)	0.12
• Epinephrine	12 (4.2)	1 (1.2)	11 (5.4)	0.41	1 (1.3)	9 (5.5)	0.10
• Norepinephrine	18 (6.3)	3 (3.6)	15 (7.4)	1.00	3 (3.7)	14 (8.5)	0.19
• Milrinone	4 (1.4)	1 (1.2)	3 (1.5)	1.00	1 (1.2)	2 (1.2)	1.00
• Dobutamine	14 (4.9)	4 (4.8)	10 (4.9)	0.42	4 (4.9)	8 (4.9)	1.00
EuroSCORE II [%]; mean ± SD	17.3 ± 16.4	19.2 ± 16.4	16.5 ± 16.4	0.21	19.0 ± 16.6	17.1 ± 17.3	0.41
• Isolated CABG group	14.3 ± 13.4	17.8 ± 17.7	12.9 ± 11.7	0.071	15.8 ± 12.1	12.6 ± 11.3	0.56
• Valve/aortic surgery group	17.9 ± 19.8	11.7 ± 10.2	20.1 ± 21.8	0.19	13.7 ± 10.0	20.9 ± 22.8	0.37
• Combi group	21.4 ± 17.4	23.0 ± 16.2	20.4 ± 18.2	0.48	20.1 ± 13.4	21.4 ± 18.9	0.73
Type of Surgery; n (%)	138 (48)	32 (38)	106 (52)	0.038	32 (39)	71 (43)	0.76
• Isolated CABG	46 (16)	13 (15)	38 (19)	0.72	12 (15)	33 (20)	0.16
• Valve Surgery or Surgery on Thoracic aorta	99 (34)	39 (46)	60 (29)	<0.01	38 (46)	60 (37)	0.19
• Combination procedures							
Systolic blood pressure at induction of anaesthesia [mmHg]; median (IQR)	113 (101–128)	109 (98–127)	115 (100–130)	0.87	115 (101–123)	119 (103–126)	0.74
Diastolic blood pressure at induction of anaesthesia [mmHg]; median (IQR)	69 (60–82)	67 (59–81)	70 (59–83)	0.87	71 (61–87)	71 (65–79)	0.85
Extracorporeal circulation time [min.]; median (IQR)	98 (79–108)	93 (71–98)	103 (81–112)	0.24	114 ± 34	111 ± 26	0.58
Cardioplegic arrest time [min.]; median (IQR)	67 (51–89)	67 (50–90)	67 (53–86)	0.74	73 ± 30	72 ± 24	0.82

Demographics and intraoperative data of the study population before (left) and after propensity score matching (right). The unmatched population shows significant differences between LS and control group with more severe chronic renal impairment and a more complex procedural profile in the LS group. After matching, the groups are well balanced.

Abbreviations: CABG coronary artery bypass grafting surgery, GFR Glomerular filtration rate, LS Levosimendan, LVEF Left-ventricular ejection fraction

The procedural profiles showed a tendency towards more complex procedures in the LS group compared to the control group with 39% vs. 43% isolated CABG procedures and 46% vs. 37% combination procedures ( $p = 0.16$ ). Isolated valve surgery and surgery on the thoracic aorta were evenly distributed between the groups (Table 1). Altogether, patients in both groups represented a high-risk patient population with EuroSCORE II values of 19.0% in the LS group and 17.1% in the control group ( $p = 0.41$ ) (details of the EuroSCORE II – relevant parameters: Additional file 2). Of note, CABG patients in the LS group had higher EuroSCORE II compared to the control group (15.8% vs. 12.6%;  $p = 0.56$ ) and valve

group patients who received LS had lower EuroSCORE II values compared to the control group (13.7% vs. 20.9%;  $p = 0.37$ ). Blood pressure at induction of anesthesia as well as duration of CPB and cardioplegic arrest were similar in both groups (Table 1).

#### Postoperative medical and mechanical circulatory support

The proportions of patients requiring postoperative medical support with epinephrine, norepinephrine, milrinone and dobutamine as well as the duration of application of these agents in these patients is shown in Table 2. Overall, 83% of LS patients compared with 68% of the control group patients required epinephrine ( $p < 0.001$ ). Duration

**Table 2** In-hospital outcomes

Parameter	Matched study population		p-value
	LS + n = 82	LS - n = 164	
Medical circulatory support			
• Epinephrine required; n (%)	68 (83)	112 (68)	<0.001
• Duration Epinephrine [h]; median (IQR)	19 (4.5–65)	10 (0–38)	0.01
• Nordrenaline required; n (%)	79 (96)	149 (91)	0.058
• Duration Nordrenaline [h]; median (IQR)	35 (15–68)	20 (11–47)	0.005
• Dobutamine required; n (%)	41 (50)	85 (52)	0.68
• Duration Dobutamine [h]; median (IQR)	25 (9–64)	12 (8–36)	0.83
• Milrinone required; n (%)	10 (12)	23 (14)	0.73
• Duration Milrinone [h]; median (IQR)	0.5 (0–14)	2.3 (0–18)	0.328
Mechanical circulatory support			
IABP insertion; n (%)			
• Intraoperatively	9 (11)	8 (4.9)	0.072
• Postoperatively	8 (9.8)	2 (1.2)	0.003
Duration IABP support [h]; median (IQR)	51 (40–73)	57 (26–75)	0.30
ECLS implantation; n (%)	6 (7.3)	6 (3.7)	0.40
Renal function			
Postoperative GFR [ml/min.]; mean (95%-CI)	68 (50–86)	70 (60–81)	0.48
Postoperative GFR/preoperative GFR [ml/min.]; mean (95%-CI)	1.0 (0.9–1.1)	1.0 (0.9–1.1)	0.47
Acute kidney injury; n (%)			
• AKIN I	14 (17)	37 (23)	0.22
• AKIN II	0	6 (3.7)	
• AKIN III	6 (7.3)	6 (3.7)	
New onset chronic dialysis; n (%)	1 (1.2)	3 (1.8)	1.00
Cardiac Injury			
AF within 24h post-OP; n (%)	62 (76)	72 (44)	<0.0001
CK until POD4 [U/l]; mean (95%-CI)	712 (368–1056)	619 (400–839)	0.402
CKMB until POD4 [U/l]; mean (95%-CI)	47 (23–72)	41 (29–54)	0.17
Length of stay			
Postoperative LOS ICU [h]; median (IQR)	150 (71–200)	139 (67–168)	0.047
Postoperative LOS total [d]; median (IQR)	10 (8.0–13)	11 (7.0–14)	0.94

Comparison between patients who received prophylactic LS and patients who did not. Patients in the LS group show increased need for medical and mechanical circulatory support (IABP) as well as an increased rate of postoperative atrial fibrillation, resulting in a prolonged demand for intensive care  
 Abbreviations: AF Atrial fibrillation, AKIN Acute kidney injury network, CK Creatin kinase, CKMB Creatin kinase, isoform MB, CRP C-reactive protein, ECLS Extracorporeal life support, IABP Intra-aortic balloon pump, LOS Length of stay, LS Levosimendan, POD post-operative day, WBC White blood cell count

of norepinephrine support was longer in the LS group compared to the control group (median: 35h vs. 20h;  $p = 0.005$ ). Otherwise, prevalence and duration of additional medical circulatory support did not differ between the groups.

Additional mechanical circulatory provided by intraoperative or postoperative initiation of intra-aortic balloon pump (IABP) was more frequently applied in the LS-group (21%) compared to the control group (6.1%;  $p = 0.0015$ ). Postoperative ECLS (extracorporeal life support) implantation was necessary more often in the LS-group

(6/82; 7.3%) compared to the control group without statistical significance (6/164; 3.7%;  $p = 0.40$ ).

#### Renal function

In the matched study population, preoperative renal function shows no significant differences between LS group and control group. However, a tendency towards more severely impaired renal function in the LS group is present (Table 1). In the postoperative course, glomerular filtration rates (GFR) showed an initial postoperative decline in both groups with a recovery within four days

postoperatively (data not shown). Mean postoperative GFR and the ratio of postoperative GFR to preoperative GFR did not differ between LS-group and control group patients (Table 2). Multivariate regression analysis revealed a reductive effect of LS on the incidence of acute kidney injury (coefficient -1.37;  $p < 0.001$ ). Interestingly, also preoperative IABP implantation had a comparable significant renoprotective effect (coefficient -1.69;  $p = 0.013$ ) while aortic cross clamping time had an incremental effect on acute kidney injury (coefficient 1.45;  $p = 0.024$ ) (Table 4).

### Postoperative arrhythmias

We observed an overall increased incidence of atrial fibrillation within 24h postoperatively in patients receiving prophylactic LS (62/82; 76%) compared to control group patients (72/164; 44%;  $p < 0.0001$ ; OR 4.0; 95%-CI 2.2–7.2) (Table 2). This effect persisted in the differentiated comparison for CABG patients (OR 6.5; 95%-CI 1.8–21) and combination procedure patients (OR 2.5; 95%-CI 1.0–3.8). Linear regression confirmed prophylactic LS to be a predictor of postoperative AF (coefficient 0.86;  $p = 0.038$ ). Also preoperative IABP insertion and aortic cross clamping time increased the risk of postoperative AF (Table 3).

### In-hospital outcome

Patients in the LS group needed longer postoperative intensive care (median 150h; IQR 71–200h) compared to control group patients (median 139h; IQR 67–168h;  $p = 0.047$ ) (Table 2). Postoperative length of hospital

admission was 11 days (IQR 7–13 days), with no difference between LS group and control group.

### 30-days survival

Overall 30-days survival was reduced due to the patients' high preoperative risk profile and a trend towards a higher survival rate in patients receiving prophylactic LS (69/82; 84%) compared to the control group (123/155; 79%;  $p = 0.40$ ) was observed. Multivariate regression confirmed a tendency towards positive influence of LS on 30-days survival (coefficient 0.99;  $p = 0.12$ ) while postoperative IABP implantation (coefficient -2.36;  $p = 0.022$ ) and EuroSCORE II (coefficient -1.12;  $p = 0.0012$ ) were significant predictors of reduced 30-days survival. All other investigated possible predictors did not influence 30-days survival (Table 3).

Different subgroup analyses for 30-days survival were conducted depending on (1) Procedural categories, (2) Stages of renal impairment, (3) Preoperative LVEF, (4) Categories of preoperative risk estimation using EuroSCORE II and (5) Concomitance of recent myocardial infarction. Here, tendencies towards pronounced beneficial effects of LS were observed for patients undergoing isolated valve/aortic surgery (30-days survival LS group: 92% vs. control group: 70%;  $p = 0.24$ ), for patients with moderate chronic kidney injury/GFR 51–85ml/min. (30-days survival LS group: 85% vs. control group: 66%;  $p = 0.19$ ), for patients with LVEF <25% (30-days survival LS group: 81% vs. control group: 71%;  $p = 0.34$ ), patients who had no recent myocardial infarction (30-days survival

**Table 3** Linear modeling for preoperative predictors influencing survival 30 days postoperatively, postoperative atrial fibrillation and postoperative acute kidney injury

Responses Parameter	30-days survival			Postoperative AF within 24h			Postoperative acute kidney injury		
	Coefficient	Standard error	p-Value	Coefficient	Standard error	p-Value	Coefficient	Standard error	p-Value
Prophylactic LS	0.99	0.64	0.12	0.86	0.42	0.038	-1.37	0.53	0.0094
Preoperative IABP	0.40	0.69	0.56	2.19	0.70	0.0017	-1.69	0.68	0.013
Intraoperative IABP	-0.58	0.89	0.51	0.91	0.76	0.23	0.29	0.77	0.71
Postoperative IABP	-2.36	1.03	0.022	0.12	1.04	0.91	1.83	1.03	0.08
Aortic cross clamp time (log)	-1.04	0.84	0.21	1.40	0.57	0.014	1.45	0.64	0.024
EuroSCORE II (log)	-1.12	0.35	0.0012	-0.06	0.21	0.77	0.05	0.21	0.82
BMI (log)	-2.87	1.71	0.093	1.02	1.46	0.48	1.69	1.52	0.26
Preoperative admission to ICU	-0.34	0.66	0.60	0.42	0.59	0.48	0.95	0.59	0.11
Preoperative TNI	-0.09	0.68	0.90	-1.87	0.70	0.0074	-0.39	0.60	0.52
Preoperative CRP (log)	0.04	0.16	0.79	0.03	0.12	0.80	0.16	0.13	0.20
Preoperative white blood cell count (log)	-0.20	0.82	0.81	0.43	0.61	0.48	0.62	0.70	0.38

Multivariate regression analysis using generalized linear models was performed for the responses '30-days survival', 'postoperative new onset AF' and 'postoperative acute kidney injury'. LS has no significant effect on 30-days survival but contributes significantly to postoperative AF and significantly reduces postoperative acute kidney injury

Abbreviations: AF: Atrial fibrillation, BMI Body-mass index, CRP C-reactive protein, IABP Intra-aortic balloon pump, ICU Intensive care unit, LS Levosimendan, TNI Troponin-I

LS group: 91% vs. control group: 83%;  $p = 0.22$ ) and patients with EuroSCORE II > 23 (30-days survival LS group: 70% vs. control group: 51%;  $p = 0.19$ ) (Table 4).

### Long-term survival

Median follow-up time was 610 days (IQR 130–1192 days). Follow up was complete for 238/246 (97%) patients. Kaplan-Meier estimation was (1) applied for all patients and (2) differentiated into the categories of surgical procedures (Fig. 2). Survival curves showed an initial decline in survival for both groups, representing the immediate post-operative period. Subsequently, a slower decline was observed in both groups. Overall survival was 76% (LS) and 79% (control) at one year, 73% (LS) and 76% (control) at two years and 68% (LS) and 71% (control) at three years postoperatively. In isolated CABG, LS patients tended to reduced long-term survival compared with the control group (Fig. 2b), contrarily to valve-group patients whose

long-term survival exceeded the control group's survival (Fig. 2c).

### Discussion

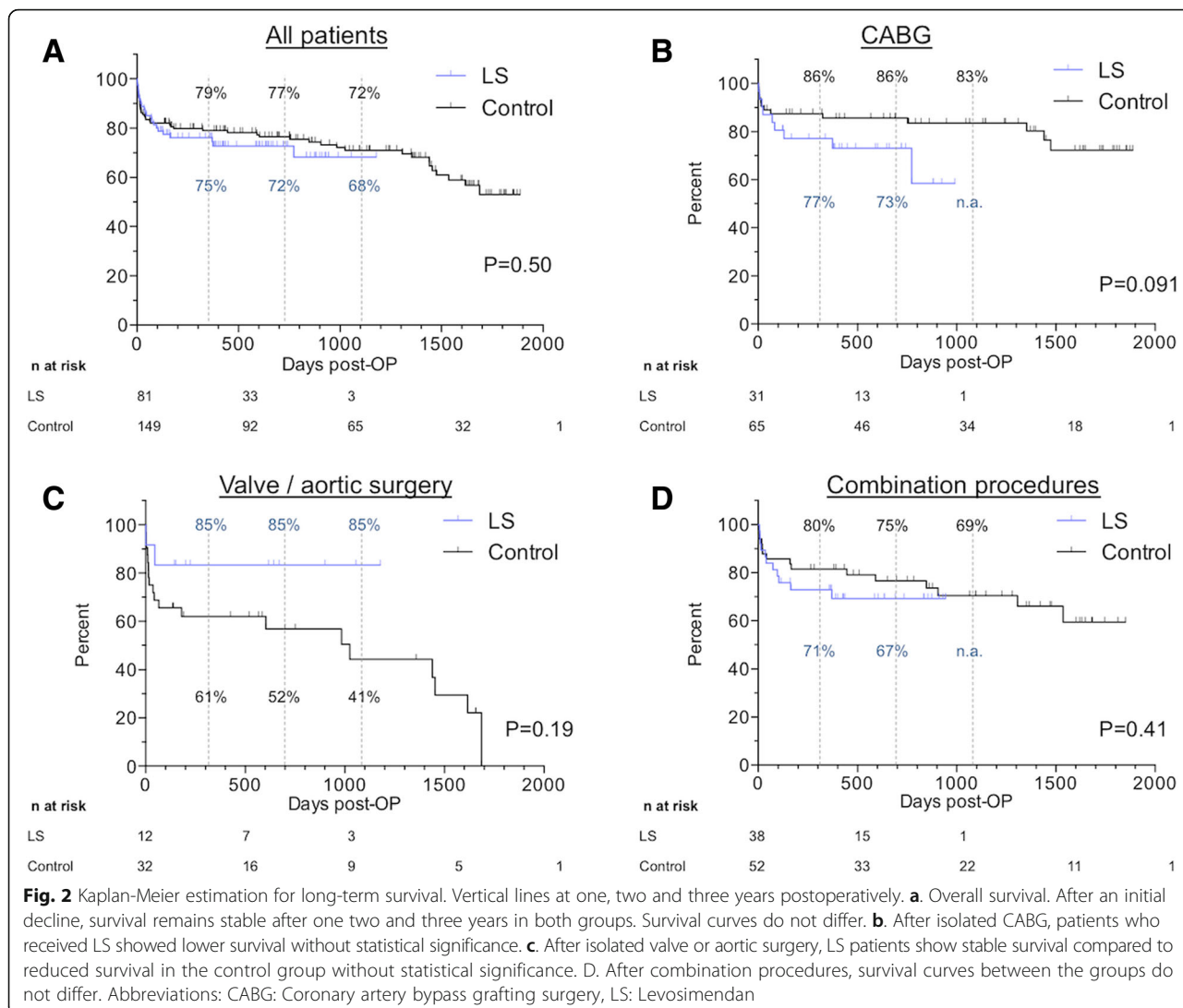
We present real-world data from a high-risk patient collective undergoing cardiac surgery with CPB. LS application had no significant effect on overall 30-days survival which is on one hand contradictory to previous studies showing positive effects of prophylactic LS on short-term survival [11, 12]. On the other hand, recent meta-analysis of the available data revealed conflicting results on whether or not LS reduces mortality [18, 19]. A differentiated analysis of our patient subgroups showed tendencies towards positive effects of LS on 30-days survival in patients undergoing valve/aortic or combination procedures, patients with moderate chronic renal impairment, patients who had no recent myocardial infarction, patients with LVEF <25% and patients with EuroSCORE II risk estimation scores

**Table 4** 30-days survival

Parameter	30-days survival; n (%)		p-value
	LS + n = 82	LS - n = 155	
All patients n = 237	69/82 (84)	123/155 (79)	0.40
Subgroup: procedural categories			
<i>Isolated CABG</i>	26/32 (81)	58/68 (85)	0.77
<i>Isolated valve surgery / ascending aortic surgery</i>	11/12 (92)	23/33 (70)	0.24
<i>Combination procedures</i>	32/38 (84)	42/54 (78)	0.64
Subgroup analysis: renal impairment			
<i>GFR &gt;120ml/min.</i>	32/35 (91)	50/59 (85)	0.53
<i>GFR 85–120ml/min.</i>	12/13 (92)	47/55 (86)	1.00
<i>GFR 51–85 ml/min.</i>	17/20 (85)	19/29 (66)	0.19
<i>GFR &lt; 51ml/min.</i>	5/9 (56)	4/7 (57)	1.00
<i>Dialysis</i>	3/5 (60)	3/5 (60)	1.00
Subgroup analysis: preoperative LVEF			
<i>LVEF &lt;25%</i>	29/36 (81)	46/65 (71)	0.34
<i>LVEF 25–30%</i>	21/23 (91)	41/48 (85)	0.60
<i>LVEF 31–35%</i>	19/23 (83)	36/42 (86)	0.72
Subgroup analysis: EuroSCORE II			
<i>EuroSCORE II &lt;15</i>	37/39 (95)	84/91 (92)	0.72
<i>EuroSCORE II 15–17</i>	3/4 (75)	4/5 (80)	1.00
<i>EuroSCORE II 18–20</i>	2/2 (100)	4/5 (80)	1.00
<i>EuroSCORE II 21–23</i>	4/5 (80)	3/3 (100)	1.00
<i>EuroSCORE II &gt;23</i>	16/23 (70)	20/39 (51)	0.19
Subgroup analysis: Recent myocardial infarction			
<i>No recent myocardial infarction</i>	50/55 (91)	72/87 (83)	0.22
<i>Recent myocardial infarction</i>	19/27 (70)	51/68 (75)	0.80

30-days survival data were available for 237/246 patients (96%). Overall, 30-days survival did not differ between patients who received prophylactic LS and patients who did not. In the subgroup analyses depending on procedural categories, renal impairment, preoperative LVEF, EuroSCORE II and recent myocardial infarction, no significant differences between LS group and control group were observed

**Abbreviations:** CABG Coronary artery bypass grafting surgery, GFR Glomerular filtration rate, LS Levosimendan, LVEF Left-ventricular ejection fraction



>23. These findings suggest differential effects of LS depending on procedure-related factors as well as on patient-related factors. However, the size and design of our study disables any final conclusion upon the significance of these aspects.

LS reduced the incidence of postoperative acute renal failure significantly. This result is consistent with previous studies showing renoprotective properties of LS in cardiac surgical patients [8, 14].

Surprisingly, LS patients showed an excessively high rate of atrial fibrillation within 24h postoperatively compared to the control group (85% vs. 46%). As LS does not increase intracellular calcium levels, it has been postulated that LS might be advantageous compared to traditional inotropes concerning the pro-arrhythmic effects. However, our result is consistent with the SURVIVE I and II trials, which also showed higher rates of arrhythmias in ADHF-patients treated with LS [5].

Postoperative need for medical circulatory support was increased in the LS group, resulting in a prolonged need for intensive care. According to the lack of positive short-term-effects of LS, long-term survival up to three years postoperatively was not improved. Our observations are consistent with a previous study by Lahtinen et al. that compared prophylactic LS with placebo and reported similar survival in both groups 6 months postoperatively [20].

In summary, this study showed no or at least substantially weaker effects of prophylactic LS compared to previous reports. It is well arguable, how retrospective data should be weighed compared to methodically superior prospective data: Prospective randomized-controlled studies are the gold standard for evaluation of clinical effects of single interventions. However, this controlled setting differs substantially from the clinical routine setting. This might, among others, result in compliance bias and contamination bias with consecutively reduced external

validity [21–24]. Thus, retrospective data, reflecting real-life practice, could give important additional information in order to classify the value of an intervention in the daily routine and to generate hypotheses for further studies.

Some aspects could be explanatory for a reduced overall LS-effect in the routine setting: First, the effect of LS might have been underutilized by our therapeutic regime. We did not apply an initial loading dose prior to continuous infusion over 24h: A current expert opinion paper states that an initial bolus at induction of anesthesia is a feasible option without emphasizing explicit positive effects of loading dose administration [25]. Contrarily, application of a LS bolus carries the risk of acute vasodilation and hemodynamic destabilization and has been shown to increase mortality in different clinical settings [14]. Therefore, LS bolus administration has not been practiced in our clinical routine. As we did not adjust LS dosing for renal impairment, overdosing and increased side effects might have resulted in some patients with severe renal impairment.

Second, the timing of LS administration appears to be critical: In our practice, LS was started after induction of anesthesia, when LVEF was determined using transoesophageal echocardiography. Without initial bolus, a steady-state is achieved after 4h [25]. As median operation time in our study population was 157 min., the full effect of LS might not have been reached at the critical time points, namely weaning from cardiopulmonary bypass and immediate postoperative phase.

Third, patient selection might have been too restrictive. We only administered prophylactic LS to patients with severely reduced LVEF. It might be argued that these patients' precondition impedes positively influencing their postoperative outcome. However, we even observed a trend towards more pronounced survival benefit 30 days postoperatively in patients with preoperative LVEF < 25%. This observation is consistent with a meta-analysis of randomized controlled trials on prophylactic LS in cardiac surgery patients by Harrison et al. suggesting that patients with preoperatively severely reduced LVEF benefit in a greater extent from prophylactic LS compared to patients with preoperatively normal LVEF [26].

On the other hand, methodical limitations of this study could have biased the results:

First, this is a retrospective analysis with all its limitations. In most of the patients, no continuous cardiac-output monitoring was applied. Consecutively, medical circulatory support management was mainly based on individual decisions by the treating physicians. This might have contributed to suboptimal management of inotropes and vasopressors. The study included a total of 288 patients, a relatively small number of patients, with only 84 patients receiving prophylactic LS. This study population might have been too small

to show possibly significant effects of prophylactic LS properly.

A major limitation of this study is, that the criteria for administration of LS were loose and decision individually taken by the treating surgeon and anesthesiologist during induction of anesthesia, which might have led to sampling bias with sicker patients in the LS group. However, after propensity score matching, risk estimation using EuroSCORE II and other baseline characteristics showed no relevant difference between the groups. Nevertheless, unknown confounders could still have biased the results.

## Conclusions

Prophylactic LS application in high-risk patients with preoperative LVEF  $\leq 35\%$  undergoing cardiac surgery had no relevant positive effect on short- and long- term survival. Although LS application was associated with improved postoperative renal function, the occurrence of postoperative atrial fibrillation was even increased compared to patients who did not receive any preoperative preconditioning. Optimal utilization of potential LS effects and translation of these effects into long-term benefit has not been achieved yet as critical questions are still unanswered: It remains unclear when and how to start prophylactic LS administration and which patients undergoing which procedures benefit most from this intervention. Furthermore, comparisons to established preconditioning concepts (e.g., prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation) have to be substantiated in future studies. Based on the results of this study, a prospective trial with 462 patients per group would be needed to generate definitive results. Until then, reluctance to include prophylactic LS application, a cost-intensive (3.725€ per standard dose (12.5mg) [27]) non-subsidized intervention, into clinical routine seems justified.

## Additional files

**Additional file 1:** Generalized linear models Symbolic representation of the linear models used to estimate the effect of prophylactic Levosimendan and other predictors on 30-days survival, on postoperative acute kidney injury (AKIN I-III) and on postoperative new-onset atrial fibrillation respectively. (DOCX 81 kb)

**Additional file 2:** EuroSCORE II-relevant baseline characteristics of the unmatched and matched study populations Before matching, LS group and control group significant differences with more frequent occurrence of 'acute myocardial infarction' in the control group and more severe pulmonary hypertension in the LS group. After matching, these significant differences were eliminated. (DOCX 73 kb)

## Abbreviations

CABG: Coronary artery bypass grafting surgery; CI: Confidence interval; CPB: Cardiopulmonary bypass; ECLS: Extracorporeal life support; GFR: Glomerular filtration rate; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; LS: Levosimendan; LVEF: Left-ventricular ejection fraction; OR: Odds ratio

### Acknowledgements

The authors thank Irina Oswald for excellent assistance during long-term follow-up.

### Funding

This is an investigator-initiated project without external funding. The authors of this manuscript received external funding for other research projects from the following sources: PG: The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation SL: none AA: none MW: none PR: none BN: The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation JW: none AB: The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation.

### Availability of data and material

All data generated or analysed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

### Authors' contributions

PG initiated and led the study, coordinated data collection and analysis as well as drafting of the manuscript. SL and AA carried out data collection and data analysis and contributed in drafting the manuscript. PG, SL, AA, MW, PR, BN, AB, JW drafted parts of the manuscript and all authors revised the manuscript critically and approved the manuscript finally. JW contributed in data analysis and carried out linear modeling analyses.

### Competing interests

The authors of this manuscript have research support from The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation (PG, BN and AB). PG received a travel grant (1000€) from Orion Pharma GmbH, Hamburg, Germany. AB received a presentation honorarium from Orion Pharma GmbH, Hamburg, Germany. The authors declare that there are no further conflicting financial or non-financial interests. All authors confirm that they had full control of the design and the methods of the study, the data analysis and the production of the written report.

### Consent for publication

Not applicable.

### Ethics approval and consent to participate

The ethical committee of the Faculty of Medicine at Justus Liebig University Giessen, Germany approved the study. The trial was designed and conducted in accordance to the Declaration of Helsinki. Patients gave consent to collection and analysis of their data for scientific purposes prior to operation.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, DE-35392 Giessen, Germany.

<sup>2</sup>Department of Neurology, University Hospital Giessen, Giessen, Germany.

<sup>3</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Giessen, Giessen, Germany. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, German Center for Lung Research, Justus Liebig University, Giessen, Germany.

Received: 2 July 2016 Accepted: 24 November 2016

Published online: 01 December 2016

### References

- Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 1998;19:660–8.
- Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, et al. Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, and Myocardial Oxygen Uptake. *Circulation*. 2005;111:1504–9.
- Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002;23:1422–32.
- Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 2002;360:196–202.
- Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *Jacc Heart Fail*. 2013;1:103–11.
- Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:219–28.
- Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2009;102:198–204.
- Bragadottir G, Redfors B, Ricksten S-E. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med*. 2013;41:2328–35.
- Niu Z-Z, Wu S-M, Sun W-Y, Hou W-M, Chi Y-F. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 2014;63(2):107–12.
- Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93:1309–12.
- De Hert SG, Lørsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*. 2007;104:766–73.
- Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol*. 2012;17:125–30.
- Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care*. 2011;15:R140.
- Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Bignami E, Corno L, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:51–7.
- Lehmann A, Radke J, Sack F-U. Levosimendan – an inoprotective drug or much ado about nothing?\*. *Crit. Care Med*. 2011;39:2365–6.
- Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, et al. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *Gms Ger. Med. Sci.* [Internet]. 2010 [cited 2016 Jun 30];8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890209/>
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11:R31.
- Koster G, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, Scheeren TWL, van der Horst ICC, et al. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2014;41:203–21.
- Shi WY, Li S, Collins N, Cottee DB, Bastian BC, James AN, et al. Peri-operative levosimendan in patients undergoing cardiac surgery: an overview of the evidence. *Heart Lung Circ*. 2015;24:667–72.
- Lahtinen P, Pitkanen O, Polonen P, Turpeinen A, Kiviniemi VL, Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled trial \*. *Crit Care Med*. 2011;39:2263–70.
- Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:635–41.
- Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312:1215–8.
- Sanson-Fisher RW, Bonevski B, Green LW, D'Este C. Limitations of the Randomized Controlled Trial in Evaluating Population-Based Health Interventions. *Am J Prev Med*. 2007;33:155–61.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet*. 2005;365:82–93.
- Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol*. 2015;184:323–36.

26. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1224–32.
27. Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2015* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cited 2016 Nov 6]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-47186-9>

Submit your next manuscript to BioMed Central  
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## B.2 Timing der chirurgischen Myokardrevaskularisation bei AMI

### B.2.1 Ergebnisse

Eine relevante Limitation vieler Arbeiten, die bisher zum Timing der chirurgischen Revaskularisation bei Patienten mit AMI veröffentlicht wurden, ist, dass der hämodynamische Status der Patienten zum Zeitpunkt der Operation in retrospektiven Analysen schwierig herauszuarbeiten ist und in der bisherigen Literatur unzureichend charakterisiert war. Somit wurden in den Arbeiten häufig Patienten, die hämodynamisch stabil waren und solche, die sich hämodynamisch verschlechterten und möglicherweise deshalb umgehend operiert wurden, vermischt. Patienten, die mit LCOS in die OP gehen, haben allein hierdurch ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko<sup>286</sup>.

Unsere Arbeit zielte darauf ab, den hämodynamischen Status der Patienten (stabil versus LCOS) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und zum Zeitpunkt der OP genau zu charakterisieren somit den Einfluss des Timings unabhängig von der Einflussgröße „hämodynamischer Status“ zu evaluieren. Weiterhin sollte so erstmals abgebildet werden, wie hoch das Risiko ist, dass ein initial stabiler Patient während der Überbrückungsphase zur verzögerten OP ein LCOS entwickelt und hierdurch mit schlechteren Voraussetzungen in die OP geht.

Hierzu wurden die Daten von 624 Patienten erfasst, die zwischen 2008 und 2013 mit AMI in unserer Abteilung operiert wurden. Der hämodynamische Status zum Zeitpunkt der OP wurde mittels eines mehrstufigen Systems, das die Blutgasanalyse zum Zeitpunkt des OP-Beginns, hier insbesondere die Serumlaktatkonzentration, die präoperativ begonnene medikamentöse Kreislaufunterstützung und die verbale Dokumentation hämodynamischer Einschränkung im OP-Bericht und Narkoseprotokoll beinhaltet. Da sich nur bei stabilen Patienten überhaupt die Frage ergibt, ob verzögert oder umgehend operiert werden soll, wurden Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in unserer Abteilung ein LCOS aufwiesen (n=33) aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten, bei denen Begleiteingriffe, z.B. Klappenoperationen durchgeführt werden mussten (n=66) aus der Analyse ausgeschlossen. In der Analyse verblieben 530 Patienten, von denen 203 zu einem Zeitpunkt <48h nach Symptombeginn operiert wurden. Von den 327 Patienten, die verzögert (>48h nach Symptombeginn) operiert wurden, blieben 288 bis zum Zeitpunkt der OP stabil und 39 (12%) entwickelten während der Wartezeit ein LCOS. Bei Patienten mit LCOS war die Verwendung beider Brustwandarterien zur Revaskularisation deutlich geringer als bei stabilen Patienten (7.7% vs. 26%; p=0.01). Die 30-Tages-Mortalität war bei stabilen Patienten, die umgehend operiert wurden (6.4%) und bei denen, die verzögert operiert wurden (7.6%; p=0.60) nicht signifikant unterschiedlich. Bei Patienten, die während der Wartezeit ein LCOS entwickelten zeigte sich eine signifikant erhöhte 30-Tages-Mortalität gegenüber den stabilen Patienten (21%; p=0.01). Im Langzeitverlauf zeigten umgehend operierte stabile Patienten ein verbessertes Überleben sieben Jahre postoperativ gegenüber verzögert operierten stabilen Patienten (70% vs. 55%; p<0.001). Patienten, die während der Wartezeit ein LCOS entwickelten, wiesen eine deutlich erhöhte Sterblichkeit (31% nach einem Jahr postoperativ) auf. Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Risikofaktoren für die Entwicklung eines LCOS bei geplant verzögerter Operation zu identifizieren. Hier zeigten sich eine LVEF<30%, eine glomeruläre Filtrationsrate<90ml/min., eine

präoperativ bestehende Infektion sowie die Höhe des Serum-Troponin I zum Zeitpunkt der Aufnahme als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines LCOS während der Wartezeit zur verzögerten OP.

### **B.2.2 Zusammenfassung**

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass bei hämodynamisch stabilen Patienten die umgehende Operation eine zur verzögerten Operation vergleichbare Sicherheit der Therapie ermöglicht. Zudem scheint die umgehende Operation das Langzeitüberleben positiv zu beeinflussen. Die Verzögerung der Operation geht mit einem hohen Risiko (12%) einher, dass die Patienten während der Wartezeit ein LCOS entwickeln.

Cite this article as: Grieshaber P, Roth P, Oster L, Schneider TM, Görlach G, Nieman B *et al.* Is delayed surgical revascularization in acute myocardial infarction useful or dangerous? New insights into an old problem. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2017;25:772–9.

# Is delayed surgical revascularization in acute myocardial infarction useful or dangerous? New insights into an old problem

Philippe Grieshaber\*, Peter Roth, Lukas Oster, Tobias M. Schneider, Gerold Görlach,  
Bernd Nieman and Andreas Böning

Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, Giessen University Hospital, Giessen, Germany

\* Corresponding author. Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, Giessen University Hospital, Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35392 Giessen, Germany. Tel: +49-641-98556249; fax: +49-641-98544309; e-mail: philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de (P. Grieshaber).

Received 24 January 2017; received in revised form 7 April 2017; accepted 17 May 2017

## Abstract

**OBJECTIVES:** Haemodynamically stable patients admitted for coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction often undergo delayed surgery in order to avoid the risks of emergency surgery. However, initially stable patients undergoing delayed surgery may develop low cardiac output syndrome (LCOS) during the waiting period, which might be a major drawback of this strategy. We aim to define risk factors and clinical consequences of LCOS during the waiting period.

**METHODS:** A total of 530 consecutive patients with acute myocardial infarction (33% non-ST-segment elevation myocardial infarction and 67% ST-segment-elevation myocardial infarction) underwent isolated coronary artery bypass grafting between 2008 and 2013. Outcomes after either immediate (<48 h after onset of symptoms) or delayed (>48 h after onset of symptoms) therapy were compared. Predictors of preoperative development of LCOS were identified using multivariate regression analysis.

**RESULTS:** Of the 327 patients undergoing delayed therapy, 39 (12%) developed preoperative LCOS, resulting in increased mortality compared with patients who remained stable (21 vs 7.6%,  $P < 0.001$ ). Immediate therapy resulted in similar mortality compared with delayed therapy (6.4 vs 7.6%;  $P = 0.68$ ) and better 7-year survival (70 vs 55%;  $P < 0.001$ ). Predictors of developing LCOS were reduced left ventricular function (odds ratio 4.4), renal impairment (odds ratio 3.0), acute pulmonary infection (odds ratio 3.4) and the extent of troponin elevation at admission (odds ratio 1.01 per increase by 1  $\mu\text{g/l}$ ).

**CONCLUSIONS:** In patients with acute myocardial infarction undergoing delayed coronary artery bypass grafting, preoperative LCOS is a relevant and dangerous condition that can be avoided by operating immediately or by carefully selecting patients to be delayed according to the risk parameters identified preoperatively.

**Keywords:** Acute myocardial infarction • Cardiac surgery • Coronary artery bypass grafting

## INTRODUCTION

In haemodynamically stable patients with acute myocardial infarction (AMI) who are indicated for coronary artery bypass grafting surgery (CABG), the optimal timing of surgery [immediate therapy (IT) versus delayed therapy (DT)] has been a controversy for many years. IT theoretically offers the chance to salvage myocardium at risk; however, the risks of ischaemia-reperfusion injury and pronounced inflammatory response may be relevant disadvantages of this strategy [1, 2]. As several studies show that the mortality of patients undergoing CABG within the first days after AMI is significantly higher than in patients undergoing CABG on Day 4 and later, CABG is frequently delayed in stable patients, in order to allow for surgery outside the acute setting [3–6]. The current guidelines recommend individualized decision-making regarding timing without providing decision pathways or criteria for either strategy [7]. A major issue not adequately

examined thus far is that approximately 3–30% of initially stable patients develop low cardiac output syndrome (LCOS) or even cardiogenic shock during the waiting period and then undergo surgery under worse circumstances [1, 3, 6, 8, 9]. Tools to predict this scenario and to identify patients suitable for DT are lacking. By systemically investigating predictors and clinical consequences of LCOS during the waiting period, we aim to provide a more robust basis for decision-making regarding the timing of CABG in haemodynamically stable patients with AMI.

## PATIENTS AND METHODS

### Study design and ethics

The present study was a retrospective single-centre study. The local ethics committee approved the study.

## Definitions

AMI was defined according to the Third Universal Definition of AMI [10]. The time of AMI was defined as the time of symptom onset. We defined DT as any surgery with the time of skin incision >48 h after the onset of symptoms. This choice of definition was pragmatic, as it encompasses the time delay from the onset of symptoms to a definitive diagnosis due to logistical aspects and repeated troponin testing. This definition is also in accordance with the time frames used in previous studies [1, 3, 6, 11].

LCOS is difficult to specify in a retrospective setting. In order to adequately identify patients who developed LCOS during the waiting period of DT, we used a staged approach: LCOS was assumed in all patients with preoperative serum lactate >4 mmol/l who received adrenaline (any dose), dobutamine (any dose) or norepinephrine (>0.1 µg/kg/min) via continuous infusion within 1 h before induction of anaesthesia. In patients with serum lactate of 2–4 mmol/l, preoperative non-prophylactic implantation of an intra-aortic balloon pump (IABP), or shock index (systolic blood pressure/heart rate) <1, the operation protocol was reviewed for verbal documentation of haemodynamic instability, cardiogenic shock, circulatory deterioration or change of timing strategy due to haemodynamic instability. If none of these points were documented, LCOS was not assumed. Preoperative pulmonary infection was assumed when C-reactive protein and leucocytes were elevated, hyperthermia >37.5°C and radiological evidence of pulmonary infiltration were present at the time of admission. Renal impairment at admission was quantified using the Cockcroft–Gault formula [12] and classified according to the National Kidney Foundation [13]. Complete revascularization was defined using the concept of anatomical complete numeric revascularization, i.e. all stenotic vessels were bypassed [14]. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured at the time of admission to the cardiac surgery unit using transthoracic echocardiography.

## Study population

Patients with AMI who underwent surgical therapy between January 2008 and December 2013 were identified, and their baseline characteristics and outcomes were analysed from institutional patient records. Long-term follow-up was conducted via telephone interviews with the patients or their family physicians. Adult patients with diagnosis of AMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction or ST-segment-elevation myocardial infarction) ≤5 days before CABG were included in the analysis. Patients who underwent concomitant procedures (e.g. valve surgery) were excluded. Patients who fulfilled the LCOS criteria at admission to the cardiac surgery unit were not included in the analysis, as immediate surgery is mandatory in these patients. Their baseline and outcome data are provided in the Supplementary Material.

We compared outcomes of patients who underwent IT and those who underwent DT. In the DT group, we compared patients who developed LCOS during the waiting period (DT-LCOS group) and those who remained haemodynamically stable (DT-stable group).

## End points

The primary end point of the study was the occurrence of LCOS during the waiting period. Other end points included 30-day all-

cause mortality, need for postoperative circulatory support and survival up to 7 years postoperatively.

## Management strategy

Patients are usually referred to our unit immediately after completion of the angiographic diagnosis and the Heart Team-based decision for CABG. The surgeon on duty determines the timing of surgery. In patients with symptoms of haemodynamic instability ranging up to cardiogenic shock at admission, IT is mandatory. In stable patients, the decision for IT or DT is made on an individual basis. Decision criteria leading to IT include subtotal left main stenosis, ongoing symptoms, dynamic electrocardiogram changes, refractory arrhythmias and onset of symptoms <6 h before admission. Decision criteria favouring DT include dual antiplatelet therapy (DAPT) or diagnosis of acute infection. In patients who are delayed due to DAPT at admission, the adenosine diphosphate receptor antagonist is halted.

CABG aiming at complete revascularization is routinely performed on-pump with cardioplegic arrest using cold-blood cardioplegia (Buckberg) [15].

Acetylsalicylic acid is started 6 h postoperatively and continued lifelong at 100 mg/day. P2Y<sub>12</sub> inhibitors are started on the first postoperative day and are continued for 12 months.

## Statistics

A descriptive statistical analysis was performed using SPSS Version 24 (IBM, Armonk, NY, USA), GraphPad Prism version 6 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) and R version 3.1.2. Patient characteristics and outcomes were compared between the groups using the  $\chi^2$  test for categorical variables and analysis of variance with *post hoc* Scheffé's analysis for normally distributed continuous variables. Values are expressed as mean with standard deviation, unless stated otherwise. Long-term survival functions were determined using Kaplan–Meier estimation and compared using the log-rank test.

Binary logistic regression was conducted for the responses 'LCOS during the waiting period' and '30-day all-cause mortality'. Preoperative parameters that might have a relevant effect on these events were included in bivariate correlation models. Those with a *P*-value <0.25 were submitted to a binary logistic regression analysis by stepwise forward selection to find the best prediction model. Variables that remained in the model after this step were tested for multicollinearity. The models were tested for significance using the Omnibus test, the Nagelkerke *R*<sup>2</sup> test to assess the goodness-of-fit, and Cohen's *f* test for the effect size. Receiver-operator characteristic curves of the models and of their components were analysed. Independent predictors are expressed as regression coefficients, significance values, odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CIs).

## RESULTS

### Study population

Of the 624 patients with AMI referred for CABG at our institution between January 2008 and December 2013, 61 patients with concomitant procedures were excluded from this analysis. Thirty-three patients with LCOS at admission were not included

in this analysis (baseline characteristics and outcome data in the Supplementary Material). Included the final analysis were 530 patients who underwent isolated CABG. Of these, 203 underwent IT and 327 underwent DT (Fig. 1). The main indications for surgical management were coronary triple-vessel disease and left main stenosis (Table 1). Of the initially stable DT patients, 39 of 327 (12%) developed LCOS during the waiting period. Baseline characteristics of the DT-stable group and the DT-LCOS group were comparable except for higher risk estimation (EuroSCORE II) in the DT-LCOS group due to the preoperative critical state (Table 1).

### Predictors of low cardiac output syndrome during the waiting period

After stepwise selection of preoperative parameters as described above, LVEF <30%, glomerular filtration rate <90 ml/min, preoperative acute pulmonary infection and troponin I at admission remained in the model, with reduced LVEF being the strongest predictor for developing LCOS during the waiting period (Table 2). There was no significant intercorrelation between the parameters. The model had a good calibration (area under the curve 0.84, 95% CI 0.78–0.91,  $P < 0.001$ ). The initial troponin I serum level as a single component correlated nearly linearly with the probability of developing LCOS during the waiting period ( $R^2 = 0.85$ ,  $P < 0.001$ ; Fig. 2).

### Preoperative state

There were only small differences among the groups in patient characteristics immediately prior to surgery: serum lactate levels were slightly increased in the DT-LCOS group (DT-LCOS versus

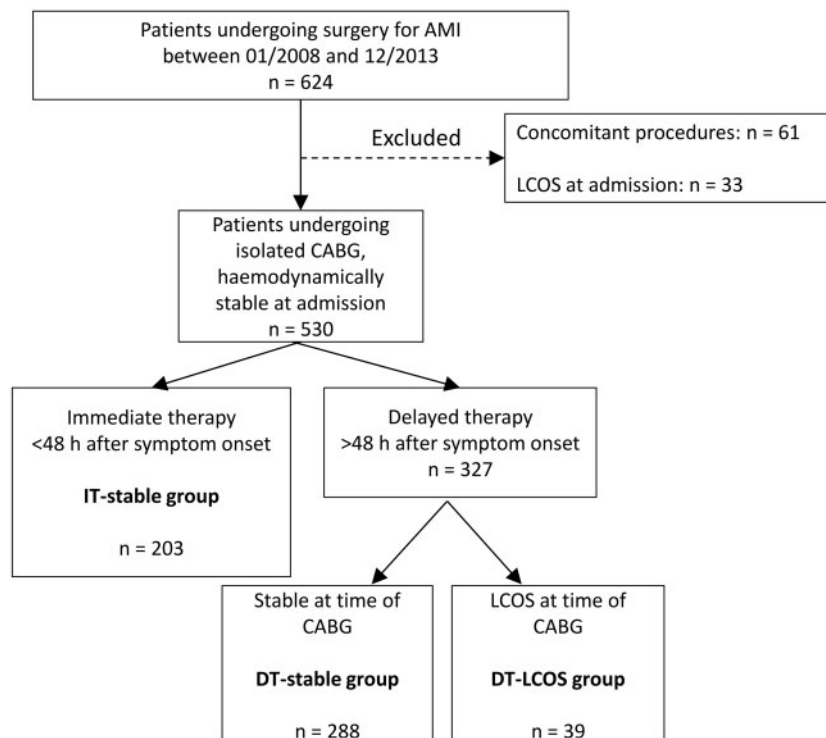
DT-stable: 1.9 vs 1.1 mmol/l;  $P = 0.01$ ). Leucocyte count and C-reactive protein were significantly higher in the DT-LCOS group than in the stable groups; otherwise, laboratory analyses showed no distinct changes in LCOS patients (Table 3). Haemodynamic parameters were comparable among the groups, as LCOS patients were able to be stabilized using inotropes, vaso-pressors and preoperative implantation of an IABP, which occurred more frequently in LCOS patients than in stable patients (92 vs 32%;  $P < 0.001$ ; Table 3).

### Intraoperative data

The majority of CABG procedures were performed on-pump (521/563; 94%) using cardioplegic arrest. The operation times were normal for CABG, and patients received a mean of 3.7 distal anastomoses. At least 1 internal mammary artery was used in >97% of patients in all groups. Use of both internal mammary arteries (BIMA) were significantly reduced in the DT-LCOS group (7.7%) compared with stable patients (IT-stable group 26%; DT-stable group 26%;  $P = 0.01$ ). Complete revascularization was achieved at comparable rates among the groups (Table 3).

### Perioperative outcomes

The extent of postoperative intensive care differed dramatically among the groups, with an increased need of support in the DT-LCOS group: significantly longer invasive ventilation (DT-LCOS versus DT-stable: 126 vs 34 h;  $P < 0.001$ ) and increased medical circulatory support were required (Table 4). Furthermore, postoperative administration of levosimendan, which is only used as a bailout option, was significantly increased in the DT-LCOS group (IT-stable group 5.5%; DT-LCOS group 19%; DT-stable



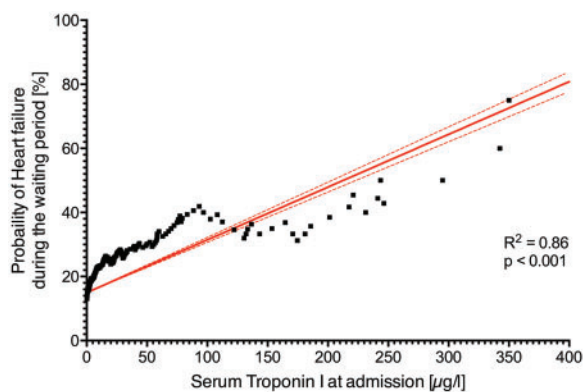
**Figure 1:** Patient inclusion flow chart. AMI: acute myocardial infarction; CABG: coronary artery bypass grafting surgery; DT: delayed therapy; IT: immediate therapy; LCOS: low cardiac output syndrome.

**Table 1:** Baseline characteristics

Parameter	IT-stable group <sup>a</sup> n = 203 (38%)	DT-stable group <sup>a</sup> n = 288 (54%)	DT-LCOS group <sup>a</sup> n = 39 (8%)	P-value (DT stable vs DT-LCOS)
Age (years)	67 ± 10	68 ± 11	70 ± 8.2	0.87
Sex (female)	52 (26)	71 (25)	11 (28)	0.63
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4.2	28 ± 5.2	26 ± 3.4	0.20
Initial presentation of AMI				
STEMI	65 (32)	85 (30)	17 (44)	0.08
NSTEMI	138 (68)	203 (70)	22 (56)	
Coronary artery disease				
1-vessel disease	9 (4.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	0.81
2-vessel disease	37 (18.2)	38 (13.2)	5 (12.8)	
3-vessel disease	157 (77.3)	247 (85.8)	34 (87.2)	
Left main stenosis	94 (46)	95 (33)	16 (41)	0.32
PCI prior to CABG	22 (11)	61 (21)	6 (15)	0.40
Chronic kidney disease stage				0.91
I	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	
II	64 (32)	109 (38)	12 (31)	
III	38 (19)	62 (22)	11 (28)	
IV	4 (2.0)	7 (2.4)	1 (2.6)	
V	6 (3.0)	12 (4.2)	2 (5.1)	
LVEF at admission				<0.001
<20%	14 (7.1)	20 (7.2)	13 (33)	
21–30%	14 (7.1)	25 (9.0)	7 (18)	
31–50%	66 (34)	95 (34)	15 (39)	
>50%	103 (52)	137 (50)	4 (10)	
Troponin I at admission (µg/l)	15 ± 26	25 ± 55	90 ± 138	<0.001
EuroSCORE II	7.1 ± 9.0	6.5 ± 7.2	14 ± 12	<0.01

<sup>a</sup>Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%).

AMI: acute myocardial infarction; STEMI: ST-segment-elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST-segment-elevation myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting surgery; LVEF: left ventricular ejection fraction; IT: immediate therapy; DT: delayed therapy; LCOS: low cardiac output syndrome; SD: standard deviation.



**Figure 2:** Correlation between serum troponin I level at admission and the probability of developing LCOS during the waiting period. LCOS: low cardiac output syndrome.

group 8.5%;  $P=0.04$ ). Intraoperative or postoperative IABP occurred more frequently in the DT-LCOS group (84%) than in the IT-stable group (38%) or the DT-stable group (31%;  $P<0.001$ ). Re-exploration due to bleeding was similar among the groups; however, the re-exploration rate was significantly higher in patients with previous DAPT compared with those without (5.8 vs 1.2%;  $P=0.017$ ; Table 4). These patients also received platelet concentrates more frequently (42 vs 27%;  $P=0.01$ ), while erythrocyte transfusion rates were comparable (79 vs 74%;  $P=0.14$ ).

## Mortality

There were no preoperative deaths, and no anatomical complications (ventricular septum defect, free wall rupture, papillary muscle rupture) were observed. Thirty-day mortality was 21% in the DT-LCOS group and 7.6% in the DT-stable group (OR 3.1; 95% CI 1.3–7.6;  $P<0.01$ ). Thirty-day mortality rates between the IT-stable group and the DT-stable group did not differ significantly (OR 0.8; 95% CI 0.4–1.7;  $P=0.60$ ). As the DT-LCOS group had an increased rate of preoperative severely impaired LVEF (Table 1), 30-day mortality was also analysed in subgroups as a function of preoperative LVEF (Fig. 3): among patients with reduced LVEF (<31%), those in the IT-stable group had a significantly higher mortality than the low-LVEF LCOS patients (OR 4.9; 95% CI 1.4–17;  $P<0.001$ ), but those in the DT-stable group did not (OR 2.0; 95% CI 0.76–5.1;  $P=0.17$ ). Multivariate regression analysis revealed age, EuroSCORE II, preoperative serum lactate level and pulmonary infection to be preoperative predictors of 30-day mortality. Intraoperative (OR 7.87; 95% CI 2.4–25;  $P<0.001$ ) or postoperative (OR 35.78; 95% CI 4.27–300;  $P<0.001$ ) implantation of an IABP was a strong predictor of mortality, whereas preoperative IABP did not predict mortality in this model (OR 0.9; 95% CI 0.67–1.43;  $P=0.89$ ; Table 2).

Long-term follow-up was complete for 90.1% of the patients (median follow-up time 1351 days). The DT-LCOS group had a severely reduced long-term survival, with a mortality of 31%, 1 year after surgery (Fig. 4). Among stable patients, the IT-stable

**Table 2:** Multivariate regression for preoperative predictors of LCOS during the waiting period and 30-day all-cause mortality

Parameter	Coefficient	P-value	Odds ratio	95% CI
End point: LCOS during the waiting period				
LVEF <30%	1.483	<0.001	4.407	2.03–9.56
Glomerular filtration rate <90 ml/min	1.099	<0.01	3.002	1.32–6.81
Clinical diagnosis of acute infection	1.224	<0.01	3.402	1.58–7.33
Troponin I at admission	0.007	<0.01	1.007	1.00–1.01
End point: 30-day all-cause mortality				
Age (per year >67)	0.046	0.05	1.047	1.00–1.10
EuroSCORE II (per increase by 1.0)	0.050	<0.01	1.051	1.02–1.10
Clinical diagnosis of acute infection	1.479	<0.001	4.388	1.90–10.2
Preoperative serum lactate (per increase by 1.0)	0.964	<0.001	2.621	1.67–4.13
Intraoperative IABP implantation	2.064	<0.001	7.876	2.44–25.5
Postoperative IABP implantation	3.577	<0.001	35.781	4.27–300

LCOS: low cardiac output syndrome; LVEF: left ventricular ejection fraction; IABP: intra-aortic balloon pump; CI: confidence interval.

**Table 3:** Preoperative state and intraoperative data

Parameter	IT-stable group <sup>a</sup> n = 203 (38%)	DT-stable group <sup>a</sup> n = 288 (54%)	DT-LCOS group <sup>a</sup> n = 39 (8%)	P-value (DT stable vs DT-LCOS)
Preoperative use of inotropes and vasoactive drugs	0	0		<0.001
Epinephrine			12 (31)	
Norepinephrine			28 (72)	
Milrinone			5 (13)	
Dobutamine			10 (26)	
Preoperative IABP	66 (33)	87 (31)	36 (92)	<0.01
Preoperative antiplatelet drugs				
Aspirin	174 (89)	257 (91)	32 (84)	0.58
Clopidogrel	56 (29)	62 (22)	7 (18)	0.32
Prasugrel	2 (1.0)	6 (2.1)	1 (2.6)	0.68
Ticagrelor	11 (5.7)	23 (8.2)	4 (10)	0.10
Tirofiban	109 (55)	179 (63)	27 (69)	0.12
Total DAPT	125 (67)	193 (69)	27 (73)	0.87
Preoperative laboratory investigations				
Haemoglobin (g/l)	131 ± 18	124 ± 18	109 ± 15	<0.001
Haematocrit (%)	39 ± 5.0	37 ± 5.1	33 ± 4.4	<0.001
Leucocyte count (g/l)	9.8 ± 4.4	8.1 ± 2.4	10 ± 3.5	<0.01
GFR (ml/min)	80 ± 29	76 ± 29	74 ± 37	0.99
CRP (mg/l)	27 ± 40	43 ± 44	97 ± 77	<0.001
Lactate (mmol/l)	1.1 ± 0.6	0.9 ± 0.4	1.9 ± 3.2	0.01
Blood pressure at induction of anaesthesia (mmHg)				
Systolic	138 ± 24	130 ± 23	128 ± 23	0.93
Mean	90 ± 15	87 ± 16	88 ± 15	0.99
Heart rate at induction of anaesthesia [beats/min]	79 ± 16	74 ± 16	86 ± 26	<0.001
Blood gases at induction of anaesthesia				
pH	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	0.99
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	41 ± 5.9	41 ± 9.2	39 ± 5.2	0.84
pO <sub>2</sub> (mmHg)	73 ± 16	75 ± 16	72 ± 20	0.96
On-pump CABG	191 (96)	265 (93)	34 (87)	0.26
Operation time (min)	207 ± 58	212 ± 54	220 ± 62	0.87
Extracorporeal circulation time (min)	96 ± 44	98 ± 35	115 ± 42	0.14
Cardioplegic arrest time (min)	59 ± 26	61 ± 22	67 ± 22	0.63
Grafts				
Left internal mammary artery	194 (97)	275 (97)	37 (95)	0.75
Both internal mammary arteries	52 (26)	74 (26)	3 (7.7)	0.01
Radial artery	9 (4.5)	22 (7.7)	1 (2.6)	0.14
Greater saphenous vein	155 (78)	222 (78)	35 (90)	0.06
Number of distal anastomoses	3.6 ± 1.1	3.8 ± 1.0	3.6 ± 1.1	0.92
Complete revascularization	183 (90)	241 (84)	36 (92)	0.07

<sup>a</sup>Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%).

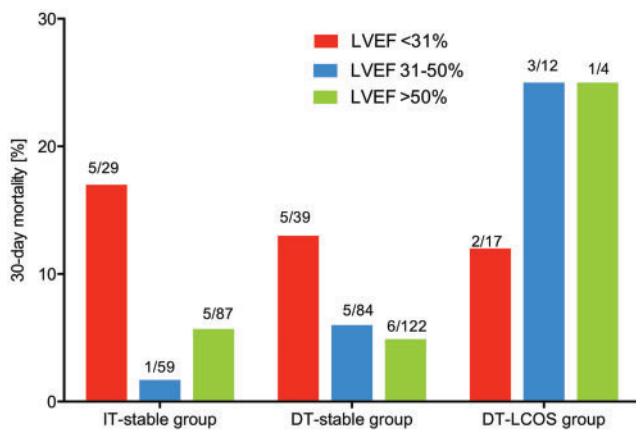
IABP: intra-aortic balloon pump; DAPT: dual antiplatelet therapy; GFR: glomerular filtration rate; CRP: C-reactive protein; CABG: coronary artery bypass graft surgery; IT: immediate therapy; DT: delayed therapy; LCOS: low cardiac output syndrome; SD: standard deviation.

**Table 4:** Short-term outcomes

Parameter	IT-stable group <sup>a</sup> n = 203 (38%)	DT-stable group <sup>a</sup> n = 288 (54%)	DT-LCOS group <sup>a</sup> n = 39 (8%)	P-value (DT stable vs DT-LCOS)
30-Day mortality	13 (6.4)	22 (7.6)	8 (21)	<0.01
Postoperative invasive ventilation time (h)	50 ± 124	34 ± 66	126 ± 189	<0.01
Re-exploration for bleeding	8 (4.3)	13 (4.7)	2 (5.4)	0.72
DAPT preoperatively	7 (5.6)	12 (6.2)	2 (7.4)	0.73
No DAPT preoperatively	1 (1.6)	1 (1.2)	0	0.96
Postoperative medical circulatory support				
Epinephrine				
n (%)	62 (31)	90 (32)	21 (57)	0.003
Duration (h)	40 ± 54	55 ± 95	81 ± 96	0.04
Norepinephrine				
n (%)	154 (77)	211 (74)	32 (86)	0.10
Duration (h)	55 ± 87	41 ± 63	107 ± 124	<0.001
Milrinone				
n (%)	47 (24)	70 (25)	15 (41)	0.04
Duration (h)	40 ± 43	48 ± 58	79 ± 111	0.46
Dobutamine				
n (%)	13 (6.5)	24 (8.5)	6 (16)	0.13
Duration (h)	74 ± 50	62 ± 71	133 ± 85	0.20
Levosimendan				
n (%)	11 (5.5)	24 (8.5)	7 (19)	0.04
Postoperative mechanical circulatory support				
Intra-aortic balloon pump (intra- or postoperative implantation)	76 (38)	89 (31)	31 (84)	<0.01
Extracorporeal life support	1 (0.5)	3 (1.1)	0 (0.0)	0.45

<sup>a</sup>Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%).

DAPT: dual antiplatelet therapy; IT: immediate therapy; DT: delayed therapy; SD: standard deviation.



**Figure 3:** Thirty-day mortality adjusted for LVEF. DT: delayed therapy; IT: immediate therapy; LCOS: low cardiac output syndrome; LVEF: left ventricular ejection fraction.

group had a lower long-term mortality than the DT-stable group (survival at 7 years postoperatively 70 vs 55%;  $P < 0.001$ ).

## DISCUSSION

The main finding of our study was that a significant proportion of patients (12%) who were assigned to DT developed LCOS during the waiting period. The long-term survival data confirmed that developing LCOS is highly relevant for these patients' prognosis.

The criteria for LCOS in our study were defined in a rather complex way, in order to allow for precise characterization of

LCOS patients despite the limitations of the retrospective study design. The results show that our criteria were able to adequately identify patients who were at higher perioperative risk due to acute LCOS, as mortality rates were excessively higher than predicted by risk estimation using EuroSCORE II. Furthermore, mortality rates compared with those patients who were haemodynamically stable were markedly higher.

Previous studies emphasized the increased risk of mortality for patients undergoing IT and therefore suggested that therapy be delayed in order to transfer the patients into a more elective setting [3–6, 16]. Our data, however, reveal the need to look at this problem in a different way. Overall mortality of IT patients in our study population (including patients who had LCOS at admission and who were not part of the detailed analysis) was 26 of 236 (11%) compared with 30 of 327 (9.2%;  $P = 0.47$ ) in DT patients, which might lead to the interpretation that DT could be safer than IT, as stated by the above-mentioned reports. However, DT can only be considered in patients who are stable at admission and in those patients, IT and DT led to similar short-term outcomes. These observations are also consistent with more recent data reported by Davierwala *et al.* as well as by Nichols *et al.* who have shown CABG <24 h post-AMI to be as safe as delayed CABG [8, 11]. In our cohort, long-term survival was better in those patients treated immediately compared with patients with delayed treatment. This might reflect that with IT, myocardium at risk can be saved and myocardial function preserved, as shown by different studies concerning early invasive therapy for non-ST-segment-elevation myocardial infarction [17]. Our follow-up, however, does not include detailed information about causes of death and functional status of the survivors to substantiate this assumption. The rates of complete revascularization did not differ among the groups, reflecting that completeness of

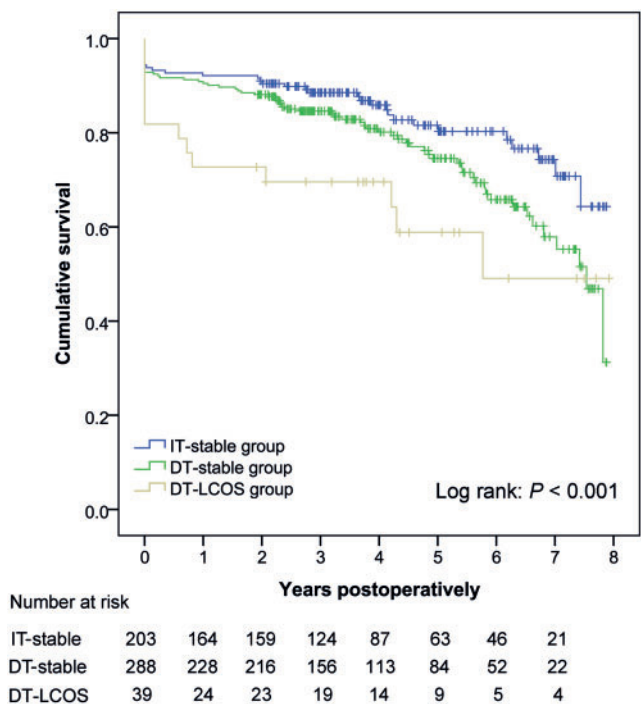


Figure 4: Kaplan-Meier representation of long-term survival. DT: delayed therapy; IT: immediate therapy; LCOS: low cardiac output syndrome.

revascularization is not reduced in the emergency setting compared with the elective setting. This might also contribute to the favourable results of the IT group in this study.

Our analysis provides data on risk factors for developing LCOS during the waiting period and for postoperative mortality. Interestingly, neither initial clinical presentation as ST-segment-elevation myocardial infarction nor preoperative PCI of the culprit lesion did significantly influence either of these outcomes. In contrast, diagnosis of acute pulmonary infection was a predictor of development of LCOS when patients were assigned to DT. Preoperative IABP implantation did not influence the risk of LCOS or mortality, whereas intraoperative or postoperative IABP implantation was a predictor of mortality, as previously shown [18]. This underlines that IABP support is insufficient for patients with LCOS [19]. Surprisingly, reduced LVEF predicted the development of LCOS during the waiting period but did not predict mortality. On the other hand, DT was associated with lower mortality compared with IT in patients with reduced LVEF. These data appear to be conflicting, as both strategies seem to be disadvantageous for these patients. Data on the dynamic changes of LVEF after AMI might help to optimize timing of therapy for these patients.

Our data also show that the initial extent of serum troponin I elevation is predictive of developing LCOS during the waiting period. The relationship between the troponin I elevation and the probability of developing LCOS during the waiting period has not been previously demonstrated; however, it might explain the data of Thielmann *et al.* who showed troponin elevation to be of prognostic importance for patients undergoing CABG for AMI or elective CABG [20, 21].

The present analysis shows that certain measurable parameters can contribute to objective decision-making concerning the timing of CABG in haemodynamically stable patients with AMI referred for CABG. Our results demonstrate that experience-based individual decisions might turn out to be wrong in a significant number

of patients, namely every 9th DT patient who develops LCOS during the waiting period and is subsequently exposed to increased perioperative risk by the decision for DT. Still, it cannot be inferred from our data that these patients would have had a better outcome if they had been treated immediately.

Some limitations of this retrospective study have to be mentioned: extracorporeal life support use was very low in our patient cohort, which would probably be different in a contemporary study population. This might reduce the transferability of our results to current patient populations. A modern surgical approach—on-pump CABG with beating heart—was not represented in our study population. This strategy aims to avoid the detrimental effects of cardioplegic arrest while still providing haemodynamic stability during CABG. However, there are no sufficiently sized trials available thus far supporting this hypothesis in patients with AMI [22].

The BIMA rate was low in our general study population, also in stable patients, possibly reflecting the reluctance of applying this potentially time-consuming concept in patients with AMI. Recent data show that possible advantages of BIMA do not become apparent during the first 5 postoperative years [23]. Specific data on BIMA use in patients with AMI are not available. Long-term follow-up of our cohort might provide information on the possible benefits from BIMA use in this clinical setting.

## Limitation

A major limitation of this retrospective study is that decision criteria for assigning patients to IT or DT are complex and decisions were made individually. The potential selection bias could weaken the comparability of the groups. Although the baseline parameters evaluated were comparable, group differences due to unknown confounders cannot be excluded.

## CONCLUSION

In conclusion, IT is preferred over delayed surgery in haemodynamically stable patients with AMI, as it is equally safe and reduces the risk of developing preoperative LCOS. Moreover, it seems to improve long-term survival. DT should be particularly avoided in favour of IT in patients with renal impairment and high initial serum troponin levels. Moreover, patients with signs of acute pulmonary infection have a high risk of LCOS during the delay period, as do patients with severely impaired LVEF. These latter patients, however, might benefit from DT in terms of mortality. In patients on DAPT, DT was not safer than IT. If surgery is delayed, patients should be closely monitored for deterioration using haemodynamic monitoring and frequent analyses of serum lactate levels.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at *ICVTS* online.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Irina Oswald for her excellent assistance during long-term follow-up.

## Funding

This is an investigator-initiated retrospective analysis without external funding.

**Conflict of interest:** none declared.

## REFERENCES

- [1] Braxton JH, Hammond GL, Letsou GV, Franco KL, Kopf GS, Elefteriades JA *et al.* Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1166–8.
- [2] Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD *et al.* Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:973–80.
- [3] Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY *et al.* Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–27.
- [4] Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:115–20.
- [5] Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Lin SX, Ting W. Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1197–1202; discussion 1202–4.
- [6] Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:503–11.e3.
- [7] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V *et al.* 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517–92.
- [8] Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Does timing of coronary artery bypass surgery affect early and long-term outcomes in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction? *Circulation* 2015;132:731–40.
- [9] Caceres M, Weiman DS. Optimal timing of coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2013;95:365–72.
- [10] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020–35.
- [11] Nichols EL, McCullough JN, Ross CS, Kramer RS, Westbrook BM, Klemperer JD *et al.* Optimal timing from myocardial infarction to coronary artery bypass grafting on hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2017;103:162–71.
- [12] Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Lindbäck J, Stenstrand U, Wallentin L *et al.* Cockcroft-Gault is better than the modification of diet in renal disease study formula at predicting outcome after a myocardial infarction. *Am Heart J* 2010;159:979–86.
- [13] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47.
- [14] Ong ATL, Serruys PW. Complete revascularization. *Circulation* 2006;114:249–55.
- [15] Böning A, Rohrbach S, Kohlhepp L, Heep M, Hagmüller S, Niemann B *et al.* Differences in ischemic damage between young and old hearts—effects of blood cardioplegia. *Exp Gerontol* 2015;67:3–8.
- [16] Deek RK, Schmitt TM, Ihrig TG, Sugimoto JT. Appropriate timing of elective coronary artery bypass graft surgery following acute myocardial infarction. *Am J Surg* 1998;176:581–5.
- [17] Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319–25.
- [18] Böning A, Buschbeck S, Roth P, Scheibelhut C, Bödeker RH, Brück M *et al.* IABP before cardiac surgery: clinical benefit compared to intraoperative implantation. *Perfusion* 2013;28:103–8.
- [19] Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J *et al.* Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
- [20] Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M, Knipp S, Kamler M, Piotrowski J *et al.* Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 2005;128:3526–36.
- [21] Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M, Knipp S, Kamler M, Marggraf G *et al.* Risk stratification with cardiac troponin I in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:861–9.
- [22] Chaudhry UAR, Harling L, Sepehrpour AH, Stavridis G, Kokotsakis J, Ashrafian H *et al.* Beating-heart versus conventional on-pump coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of clinical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2015;100:2251–60.
- [23] Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U *et al.* Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med* 2016;375:2540–9.

## **B.3 Präkonditionierung mittels intraaortaler Gegenpulsation bei Patienten mit AMI**

### **B.3.1 Ergebnisse**

Bei 484 Patienten, die zwischen 2008 und 2013 bei AMI in unserer Klinik mittels CABG versorgt wurden und die zum Zeitpunkt der Aufnahme in unserer Klinik hämodynamisch stabil waren, wurde der Einfluss einer prophylaktischen IABP-Anlage auf perioperative und mittelfristige Outcome-Parameter untersucht. Nach *Propensity Score Matching* zwischen Patienten, die präoperativ mit einer IABP versorgt wurden (IABP-Gruppe) und Patienten, die keine präoperative IABP erhielten (Kontrollgruppe), verblieben 400 Patienten in der Analyse (IABP-Gruppe: n=150; Kontrollgruppe: n=250). Die Basischarakteristika waren bis auf einen erhöhten Anteil von Patienten mit LVEF  $\leq 30\%$  in der IABP-Gruppe (26% vs. 13%; p=0.032) zwischen den Gruppen gut balanciert. Die präoperative Risikoabschätzung mittels EuroSCORE II zeigte in beiden Gruppen ein Hochrisikokollektiv (IABP-Gruppe: 7.2%; Kontrollgruppe 6.7%; p=0.67). Die intraoperativen Daten waren in beiden Gruppen identisch. Perioperativ zeigte sich in der IABP-Gruppe eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verringerte Freisetzung kardialer Nekroseparameter. Aktive mechanische Kreislaufunterstützung mittels ECLS (*extracorporeal life support*) war nur in der Kontrollgruppe (1.2% vs. 0%; p=0.01) erforderlich. Patienten der IABP-Gruppe hatten tendenziell mehr Bedarf an Katecholaminen postoperativ und entwickelten häufiger postoperatives akutes Nierenversagen (55% vs. 44%; p=0.05). Dies war jedoch vor allem auf das Stadium I nach AKIN (*acute kidney injury network*) beschränkt. Die Krankenhausmortalität war in der IABP-Gruppe (trotz identischer präoperativer Risikoabschätzung) tendenziell gegenüber der Kontrollgruppe reduziert (3.3% vs. 6.4%; p=0.18). Dieser Effekt war bei Patienten mit präoperativ hochgradig eingeschränkter LVEF  $\leq 30\%$  deutlich ausgeprägter (Mortalität IABP-Gruppe 5.6% vs. Kontrollgruppe 19%; p=0.13) als bei Patienten mit LVEF  $> 30\%$  (Mortalität IABP-Gruppe 2.6% vs. Kontrollgruppe 4.6%; p=0.55). Eine multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass die IABP, adjustiert für weitere Prädiktoren, ein unabhängiger Prädiktor für reduzierte Krankenhaussterblichkeit ist (*Odds ratio* 0.56; 95%-CI 0.023-0.74; p=0.021). Das Langzeitüberleben bis acht Jahre postoperativ unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

### **B.3.2 Zusammenfassung**

Die prophylaktische IABP-Anlage bei hämodynamisch stabilen Patienten mit AMI ist eine sichere und effektive Intervention, die zu einer Reduktion der perioperativen Myokardschädigung, gemessen anhand der Freisetzung myokardialer Nekroseparameter sowie zu einer Reduktion der Krankenhaussterblichkeit führt. Das Langzeitüberleben bis acht Jahre postoperativ wird durch die IABP jedoch nicht beeinflusst.

# Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation before surgical myocardial revascularization in patients with acute myocardial infarction

Perfusion

1-11

© The Author(s) 2018

Reprints and permissions:

[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

DOI: 10.1177/0267659118760384

[journals.sagepub.com/home/prf](http://journals.sagepub.com/home/prf)

Philippe Grieshaber,<sup>1</sup>  Tobias Schneider,<sup>1</sup> Lukas Oster,<sup>2</sup>  
Coskun Orhan,<sup>1</sup> Peter Roth,<sup>1</sup> Bernd Niemann<sup>1</sup>  
and Andreas Böning<sup>1</sup>

## Abstract

**Introduction:** Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation (pIABC) is recommended for high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. Criteria for high-risk patients benefiting from pIABC are unclear. This study aimed to specifically describe the effect of pIABC on outcomes of patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing CABG.

**Methods:** In 178 of 484 AMI patients (non-ST-segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI]  $\leq 5$  days before surgery) without cardiogenic shock who underwent CABG between 2008 and 2013, pIABC was initiated preoperatively. After propensity score matching, the outcomes of 400 patients were analyzed (pIABC: 150; Control: 250).

**Results:** After propensity score matching, baseline and operative characteristics were balanced between the groups except for a higher rate of patients with a left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 30\%$  in the pIABC group (26% vs. Control: 13%;  $p=0.032$ ). Seven point two percent (7.2%) of the control patients received an IABP intraoperatively or postoperatively. Postoperative extracorporeal life support (ECLS) was only needed in the control group (1.2% vs. 0%;  $p=0.01$ ). Postoperative plasma curves of troponin I, creatine kinase (CK) and creatine kinase isoform MB (CK-MB) levels were reduced in the pIABC group compared with the control group. In-hospital mortality was reduced in the pIABC group (3.3% vs. control: 6.4%;  $p=0.18$ ). After multivariate adjustment for other preoperative risk factors, pIABC was significantly protective concerning in-hospital mortality (HR 0.56; 95%-CI 0.023-0.74;  $p=0.021$ ). Mortality (pIABC vs. control) was more affected in patients with preoperative LVEF  $\leq 30\%$  (2/36 (5.6%) vs. 6/31 (19%); heart rate (HR) 0.25; 95%-CI 0.046-1.3;  $p=0.13$ ) compared with LVEF  $> 30\%$  (3/114 (2.6%) vs. 10/219 (4.6%); HR 0.56; 95%-CI 0.15-2.1;  $p=0.55$ ). Long-term survival did not differ between the groups.

**Conclusions:** pIABC in CABG for AMI is associated with reduced perioperative cardiac injury and in-hospital mortality. Long-term survival is not affected.

## Keywords

acute myocardial infarction; intra-aortic balloon counterpulsation; IABP; IABC; intra-aortic balloon pump; cardiac surgery; coronary artery bypass grafting; mechanical circulatory support

## Introduction

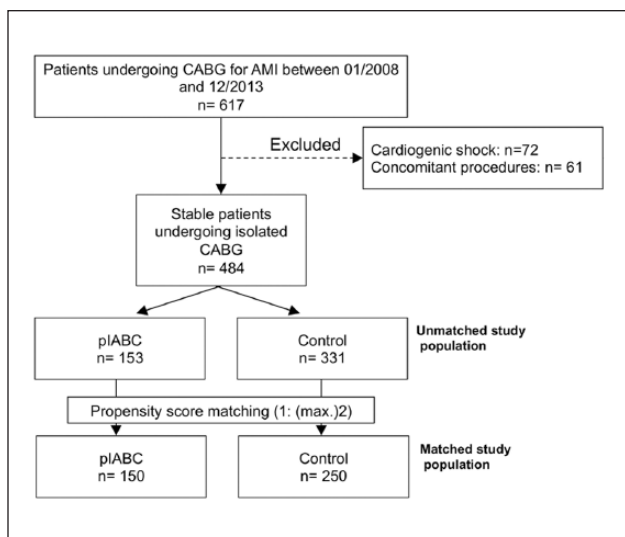
Coronary artery bypass grafting surgery (CABG) in patients with acute myocardial infarction (AMI) is a challenging surgical procedure. Several aspects of the operative and perioperative management of these patients are, thus far, under-investigated (e.g. timing of surgery, choice of grafts, operative strategy).<sup>1-4</sup> Intra-aortic balloon counterpulsation (IABC), realized by an

<sup>1</sup>Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, Giessen University Hospital, Giessen, Germany

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Sana Hospital Berlin-Lichtenberg, Berlin, Germany

### Corresponding author:

Philippe Grieshaber, Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, Justus-Liebig University Giessen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, Giessen, DE-35392, Germany  
Email: [Philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de](mailto:Philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de)



**Figure 1.** Patient inclusion flow chart.

AMI: acute myocardial infarction; CABG: coronary artery bypass grafting surgery; pIABC: prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation.

intra-aortic balloon pump (IABP), is the most frequently used mechanical circulatory support system in cardiac surgery (approx. 70,000 insertions per year in the US).<sup>5,6</sup> Diastolic inflation and presystolic deflation of a balloon catheter placed in the thoracic descending aorta lead to a shift of blood volume in the ascending aorta, resulting in increased coronary perfusion and decreased left-ventricular afterload. The perception of IABC has recently been dominated by the SHOCK-II trial, which showed that IABC used for the stabilization of patients with AMI complicated by cardiogenic shock who were treated with percutaneous coronary intervention (PCI) did not improve outcome.<sup>7</sup> However, the clinical setting of cardiac surgery differs from the PCI setting. In cardiac surgery, two intentions for the use of IABC can be distinguished. First, therapeutic IABC in patients with low cardiac output syndrome (LCOS) is used to increase cardiac output (CO). In therapeutic use, IABC has been described to increase CO by up to 20%.<sup>8,9</sup> Second, prophylactic IABC (pIABC) in hemodynamically stable ‘high-risk patients’ before cardiac surgery is recommended in order to lower the risk for perioperative LCOS and mortality.<sup>10</sup> However, as we described earlier, it is unclear which ‘high-risk patients’ benefit from pIABC.<sup>11,12</sup> Most of the prospective data on pIABC prior to CABG were generated by Christenson et al. in the years 1997–2002, showing impressive positive effects in patients with different characteristics, defining them as ‘high-risk patients’ (left main stenosis, reduced left-ventricular ejection fraction [LVEF]).<sup>13–15</sup> A more recent prospective randomized trial by Ranucci et al. was published in 2013.<sup>16</sup> The study included patients with

LVEF<35% undergoing elective CABG. Here, no significant difference of the composite outcome was observed. From a pathophysiological point of view, pIABC is intended to precondition the heart as a bridge to revascularization. Therefore, its effects might be particularly relevant in patients with critically reduced coronary perfusion and acutely impaired ventricular contractility. This situation exists in patients with acute myocardial infarction who need to undergo CABG. These patients have not been represented in the above-mentioned trials. We aimed to investigate the effect of pIABC, specifically in hemodynamically stable patients with acute myocardial infarction undergoing isolated CABG.

## Patients and Methods

### Study design

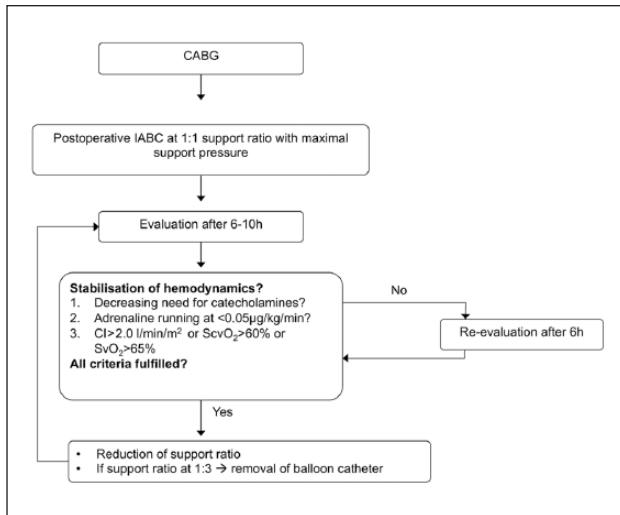
The present study was a retrospective single-center study.

### Ethics

The trial was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients gave consent to the collection and analysis of their data for scientific purposes prior to discharge from the hospital. The local ethical committee approved the study.

### Study Population

All adult patients with AMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST-segment-elevation myocardial infarction [STEMI]) ≤five days before isolated CABG between 01/2008 and 12/2013 were identified from institutional patient records. Long-term follow-up was conducted via telephone interviews with the patients or their family physicians. Patients who presented with LCOS or cardiogenic shock at admission to the cardiac surgery unit were not included in the analysis (Figure 1). Because cardiogenic shock/LCOS are difficult to define in a retrospective setting, we used a staged approach for definition, as described previously.<sup>4</sup> Briefly, LCOS was assumed in all patients with a serum lactate >4 mmol/l and those who received adrenaline (any dose), dobutamine (any dose), or nor-adrenaline (>0.1 µg/kg/min) via continuous infusion at the time of admission. In patients with a serum lactate of 2–4 mmol/l or a shock index (systolic blood pressure/heart rate) <1, the operation protocol was reviewed for verbal documentation of ‘hemodynamic instability’, ‘cardiogenic shock’ or ‘circulatory deterioration. If none of these points was documented, LCOS was not assumed.



**Figure 2.** IABC weaning protocol.

CABG: coronary artery bypass grafting surgery; CI: cardiac index; IABC: intra-aortic balloon counterpulsation;  $\text{ScvO}_2$ : central-venous oxygen saturation  $\text{SvO}_2$ : mixed-venous oxygen saturation.

We compared the outcomes of patients who received pIABC preoperatively (pIABC group) and those who did not (control group).

### IABP insertion, handling and weaning

In this retrospective setting, decisions upon pIABC application were made clinically by the responsible cardiac surgeon on an individual basis. Criteria favoring pIABC, according to the institutional policy during the investigated period were: severely reduced LVEF, left main stenosis, ongoing angina and arrhythmias likely to result from ongoing myocardial ischemia. Exclusion criteria for pIABC were: history of severe peripheral arterial occlusive disease (clinical stadium >Fontaine IIa), aortic dissection and aortic regurgitation >°I (greater than Grade 1). The IABP was inserted immediately after admission to our institution. Balloon catheters (Linear, Maquet, Rastatt, Germany) were chosen according to the patient's body length and inserted via the femoral artery. Sheathless insertion was preferred. The correct positioning of the catheter tip was confirmed with chest X-ray or transesophageal echocardiography. IABC was initiated with a 1:1 ratio at "maximal support" in electrocardiogram (ECG) R wave trigger mode. In the case of atrial fibrillation, rapid medical or electrical conversion to sinus rhythm was targeted. If R wave trigger mode was not possible during these or other arrhythmic episodes, the IABP was switched to pressure trigger mode. In the case of pulseless arrhythmias, the IABP was switched to internal trigger mode (80/min). Anticoagulation with heparin was aimed so that an activated partial thromboplastin time of 40-50s was

achieved. Coagulation tests were performed in 4-hour intervals. Regular visual and palpatory controls of the puncture site and leg perfusion were performed.

IABC was maintained intraoperatively and switched to internal trigger mode (80/min.) during cardioplegic arrest.

Postoperatively, IABC was continued and weaning was performed according to a standardized protocol (Figure 2). During weaning, the support ratio was reduced stepwise (from 1:1 to 1:2, then from 1:2 to 1:3) until a 1:3 ratio was reached. After removal of the balloon catheter, the puncture site was compressed with a femoral compression assist device (Femostop, St. Jude Medical, St. Paul, MO, USA).

### Operative and perioperative management

CABG aiming at complete revascularization was routinely performed on-pump with cardioplegic arrest using cold-blood cardioplegia (Buckberg).<sup>17</sup> The timing of CABG (immediate versus delayed operation) was determined by the responsible cardiac surgeon, as described previously.<sup>4</sup>

Acetylsalicylic acid was started 6 h postoperatively and continued lifelong at 100 mg/day. P2Y<sub>12</sub> inhibitors were started on the first postoperative day and were continued for 12 months.

### Endpoints

The primary endpoint of this analysis was in-hospital mortality. Secondary endpoints included acute kidney injury (AKI) as defined by the acute kidney injury network (AKIN),<sup>18</sup> postoperative LCOS/cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support (postoperative extracorporeal life support (ECLS) or postoperative IABP insertion) and perioperative cardiac injury. Cardiac injury was determined by serial measurements of serum troponin I (TNI,  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) levels and serum activity of creatine kinase (CK, U/l) and creatine kinase isoform MB (CK-MB, U/l) preoperatively, 1 h postoperatively, on postoperative day (POD) 1, POD 2, POD 3 and POD 4. Blood samples for these measurements were collected at 6 a.m. each day. Furthermore, long-term survival functions until 8 years postoperatively were determined and compared using the Kaplan-Meier estimation.

### Statistics

In this retrospective study, a descriptive statistical analysis was performed using SPSS Version 24 (IBM, Armonk, NY, USA), GraphPad Prism version 6 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) and R version

3.1.2. Patient characteristics and outcomes were compared using Fisher's exact test or Student's t-test, as appropriate. Propensity score matching of the groups was performed using the PS Matching plugin for SPSS by Thoemmes.<sup>19</sup> The probability of receiving a preoperative IABP (that is the propensity score) was calculated using a logistic regression model. Covariates included into the model were: age, gender, body mass index (BMI), preoperative LVEF (categorized into  $\leq 20\%$ , 21-30%, 31-50%,  $> 50\%$ ), pulmonary hypertension (categorized into no, moderate, severe), EuroSCORE II and preoperative chronic kidney injury (categorized into no, stadium 1, stadium 2, stadium 3 and stadium 4). Hereafter, nearest neighbor matching based on the propensity score in a 1:2 (pIABC:control) fashion with a maximum caliper of 0.2 was performed.

Differences between the pIABC group and the control group regarding repeatedly measured serum levels of CK, CK-MB and TNI (response variables) over time were analyzed using mixed ANOVA (analysis of variance) models with crossed effects 'time' (categorical: 6 perioperative time points) and 'group' (categorical: "pIABC" and "control"). Data are shown as mean  $\pm$  SD unless stated otherwise. Statistical significance was assumed at a level of  $p < 0.05$ .

Long-term survival functions were determined using the Kaplan-Meier estimation and compared using the log rank test.

In order to quantify the effect size of pIABC on in-hospital mortality, binary logistic regression was conducted. Possibly relevant parameters were included in bivariate correlation models. Those with a p-value  $< 0.25$  were submitted to a binary logistic regression analysis by stepwise forward selection to find the best prediction model. Variables that remained in the model after this step were tested for multicollinearity. The models were tested for significance using the Omnibus test, the Nagelkerkes R-square test to assess the goodness-of-fit and Cohen's f test for the effect size. Independent predictors are expressed as regression coefficients, significance values, odds ratios and their 95% confidence intervals (95%CI).

## Results

### Preoperative and intraoperative data

Of the 617 patients who underwent CABG for AMI at our institution between 01/2008 and 12/2013, 72 were excluded from the analysis because of cardiogenic shock or LCOS at admission to our department and 61 were excluded because they underwent concomitant procedures. The 484 remaining patients (pIABC: 153; control: 331) were primarily included in the analysis. Because of significant differences in preoperative risk estimation

(EuroSCORE II; pIABC: 7.5 vs. Control: 6.3;  $p = 0.021$ ), prevalence of preoperatively severely reduced LVEF  $\leq 30\%$  (pIABC: 27% vs. Control: 9.9%;  $p = 0.017$ ), distribution of NSTEMI and STEMI and prevalence of diabetes with insulin treatment (pIABC: 26% vs. Control: 43%;  $p = 0.02$ ; Table 1), propensity score matching was applied. After matching, 150 patients in the pIABC group and 250 patients in the control group remained in the analysis (Figure 1; Table 1). The baseline characteristics of the matched groups were well balanced except for a remaining difference of preoperative LVEF, with more patients in the pIABC group with a preoperative LVEF  $\leq 30\%$  (26% vs. Control: 13%;  $p = 0.032$ ). The extent of coronary artery disease was comparable in both groups, with the majority of patients suffering from triple vessel disease (pIABC: 86% vs. Control: 84%;  $p = 0.68$ ) and a notably high rate of patients with left main stenosis (pIABC: 39% vs. Control: 40%;  $p = 0.96$ ). Culprit lesion PCI before referral to the cardiac surgery department was performed in 19% (pIABC) and 17% (Control;  $p = 0.52$ ) of patients. The success rate of these interventions tended to be lower in patients who then received pIABC (52%) compared with patients who did not receive pIABC (60%;  $p = 0.14$ ).

pIABC was started at a median of 18h (IQR 36-7 h) preoperatively. Preoperative metabolic and hemodynamic characteristics were comparable in both groups and typical for hemodynamically stable patients (Table 2).

The mean procedural duration was slightly longer in the control group (214 min) than in the pIABC group (209 min;  $p = 0.087$ ) while the mean cardiopulmonary bypass times were similar in both groups (98 min;  $p = 0.10$ ). Intraoperatively, a mean of 3.8 (pIABC) and 3.7 (Control;  $p = 0.71$ ) coronary target vessels were grafted. The rates of total arterial revascularization (pIABC: 27% vs. Control: 33%;  $p = 0.17$ ) were similar in both groups (Table 3).

### Perioperative outcomes

Overall, in-hospital mortality occurred in 5 patients of the pIABC group (3.3%) and 16 patients of the control group (6.4%;  $p = 0.18$ ). Multivariate regression analysis identified different parameters independently influencing in-hospital mortality (Table 4). Among these, preoperative pIABC was protective against in-hospital mortality (HR 0.56; 95%-CI 0.023-0.74;  $p = 0.021$ ). Contrarily, intraoperative (HR 8.1; 95%-CI 2.3-25.8;  $p < 0.001$ ) and postoperative IABP implantation (HR 21.3; 95%-CI 5.6-176;  $p < 0.001$ ) were strong predictors of in-hospital mortality. Age, LVEF  $\leq 30\%$ , preoperative serum lactate and EuroSCORE II also independently predicted in-hospital mortality in this model. Overall, the goodness-of-fit was satisfactory (Nagelkerke's  $R^2 = 0.71$ ).

**Table 1.** Baseline Characteristics of the study population before (left) and after propensity score matching (right).

Parameter*	Unmatched study population			Matched study population		
	pIABC n = 153 (31.6%)	Control n = 331 (68.4%)	p-value	pIABC n = 150 (37.5%)	Control n = 250 (62.5%)	p-value
Age (years)	68 ± 11	67 ± 11	0.95	68 ± 11	68 ± 11	0.96
Female sex	37 (24)	84 (25)	0.78	37 (25)	67 (27)	0.64
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 4.5	28 ± 5.0	0.39	29 ± 4.5	28 ± 5.0	0.43
EuroSCORE II	7.5 ± 9.1	6.3 ± 7.4	0.021	7.2 ± 8.8	6.7 ± 8.0	0.67
LVEF**						
≤20%	20 (14)	12 (3.7)		18 (13)	12 (4.9)	
21 - 30%	18 (13)	20 (6.2)		18 (13)	19 (7.7)	
31 - 50 %	46 (32)	111 (34)	0.017	46 (33)	86 (35)	0.032
≥50 %	60 (42)	180 (58)		59 (42)	129 (52)	
AMI**						
STEMI	63 (41)	86 (26)	0.001	60 (40)	77 (31)	0.06
NSTEMI	90 (59)	245 (74)		90 (60)	173 (69)	
Coronary artery disease**						
one vessel	1 (0.7)	11 (3.3)		1 (0.7)	2 (0.8)	
two vessels	20 (13)	55 (17)	0.36	20 (13)	37 (15)	0.68
three vessels	132 (86)	265 (80)		129 (86)	211 (84)	
left main stenosis	60 (39)	124 (38)	0.71	59 (39)	99 (40)	0.96
Culprit lesion PCI before CABG						
performed	30 (20)	53 (16)	0.33	29 (19)	42 (17)	0.52
successful	15 (50)	35 (66)	0.15	15 (52)	29 (69)	0.14
Atrial fibrillation	25 (16)	46 (14)	0.48	24 (16)	33 (13)	0.44
History of stroke	17 (11)	37 (11)	0.98	16 (11)	26 (10)	0.93
Peripheral arterial occlusive disease	17 (11)	60 (18)	0.05	16 (11)	28 (11)	0.87
Arterial hypertension	142 (93)	308 (93)	0.92	139 (93)	234 (94)	0.72
Hyperlipidemia	107 (70)	217 (66)	0.34	105 (70)	168 (67)	0.56
Diabetes mellitus	62 (41)	132 (40)	0.89	60 (40)	104 (42)	0.75
Without insulin	46 (74)	75 (57)	0.02	45 (75)	64 (62)	0.079
With insulin	16 (26)	57 (43)	0.02	15 (25)	40 (39)	0.079
Chronic kidney disease**						
GFR >120 ml/min.	59 (39)	130 (40)		58 (39)	94 (38)	
GFR 90-119 ml/min.	59 (39)	114 (34)		58 (39)	95 (38)	
GFR 60-89 ml/min.	30 (20)	68 (21)	0.86	29 (19)	52 (21)	0.99
GFR 30-59 ml/min.	2 (1.3)	8 (2.4)		2 (1.3)	3 (1.2)	
Hemodialysis	3 (2)	11 (3.3)	0.65	3 (2)	6 (2.4)	0.79

\*Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%).

\*\*For categorical variables with multiple mutually exclusive categories, one p-value per comparison i AMI: acute myocardial infarction; CABG: coronary artery bypass grafting surgery; GFR: glomerular filtration rate; LVEF: left-ventricular ejection fraction; NSTEMI: non-ST-segment-elevation myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; pIABC: prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation; STEMI: ST-segment-elevation myocardial infarction.

Depending on the preoperative LVEF, the difference in in-hospital mortality was more prominent in patients with preoperative LVEF≤30% (pIABC: 2/36 (5.6%) vs. Control: 6/31 (19%); HR 0.25; 95%-CI 0.046-1.3; p=0.13) compared with LVEF>30% (pIABC: 3/114 (2.6%) vs. Control: 10/219 (4.6%); HR 0.56; 95%-CI 0.15-2.1; p=0.55).

The effect of pIABC on in-hospital mortality was comparable in patients who initially presented with STEMI (pIABC: 2/60 (3.3%) vs. Control: 5/77 (6.5%);

HR 0.5; 95%-CI 0.1-2.6; p=0.47) or NSTEMI (pIABC 3/90 (3.3%) vs. Control: 11/173 (6.4%); 0.52; 95%-CI 0.15-1.8; p=0.39), respectively.

The need for postoperative medical circulatory support tended to be increased in the pIABC group. While the prevalence and duration of the application of epinephrine, norepinephrine and dobutamine did not significantly differ between the groups, milrinone was applied significantly more often in the pIABC group (Table 5).

**Table 2.** Preoperative metabolic and circulatory state.

Parameter*	pIABC n = 150	Control n = 250	p-value
Hemoglobin (g/L)	123 ± 18	129 ± 18	0.97
Serum lactate (mmol/L)	1.0 ± 0.49	0.96 ± 0.51	0.92
Systolic blood pressure (mmHg)	134 ± 23	133 ± 24	0.89
Arterial pH	7.4 ± 0.054	7.4 ± 0.053	0.52
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	40 ± 5.6	42 ± 9.5	0.27
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	75 ± 14	73 ± 17	0.094
Mean arterial pressure (mmHg)	89 ± 17	88 ± 15	0.20
Heart rate (1/min.)	79 ± 17	75 ± 16	0.26

\*Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%).

P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: arterial partial O<sub>2</sub> pressure; P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>: arterial partial CO<sub>2</sub> pressure; pIABC: prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation.

**Table 3.** Intraoperative data.

Parameter*	pIABC n = 150	Control n = 250	p-value
Operation time (min.)	209 ± 46	214 ± 61	0.087
Cardiopulmonary bypass time (min)	98 ± 31	98 ± 43	0.10
Cardioplegic arrest time (min)	62 ± 20	60 ± 25	0.077
Number of distal anastomoses	3.8 ± 1.0	3.7 ± 1.0	0.71
From arterial grafts	1.9 ± 1.1	2.0 ± 1.1	0.57
From venous grafts	1.9 ± 1.2	1.8 ± 1.2	0.75
Total arterial revascularization	40 (27)	83 (33)	0.17

\*Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%).

IABC: intra-aortic balloon counterpulsation.

**Table 4.** Multivariate regression analysis for in-hospital mortality R<sup>2</sup> (Nagelkerke) of the model was 0.71.

Parameter	Coefficient	P-Value	Odds ratio	95% Confidence interval
LVEF≤30%	1.57	<0.001	3.4	1.3-6.7
Age (per year >67)	0.068	0.045	1.2	1.1-1.6
EuroSCORE II (per increase by 1.0)	0.052	<0.01	1.1	1.0-1.4
Preoperative serum lactate (per increase by 1.0)	1.14	<0.001	2.8	1.7-4.1
pIABC	-1.78	0.021	0.56	0.023-0.74
Intraoperative IABP implantation	2.56	<0.001	8.1	2.3-25.8
Postoperative IABP implantation	3.577	<0.001	21.3	5.6-176

IABP: Intra-aortic balloon pump; LVEF: Left-ventricular ejection fraction; pIABC: prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation.

Mechanical circulatory support using ECLS was necessary in three patients of the control group (1.2%). In the pIABC group, no intra- or postoperative ECLS implantation was necessary (p=0.01). In the control group, intraoperative IABP implantation due to difficult weaning from cardiopulmonary bypass (n=14; 5.6%) or postoperative IABP implantation (n=4; 1.6%; of which n=2 were due to hemodynamic instability whilst n=2 were due to refractory ventricular arrhythmias) were performed. In these patients, median duration of IABP support (82 h) was significantly longer

compared with the postoperative maintenance of IABP support in the pIABC group (33 h; p=0.038). Complications associated with IABP insertion requiring surgical therapy were observed in three patients in the pIABC group (2.0%; two patients with bleeding from the insertion site after removal and one patient with thromboembolic limb ischemia after removal of the balloon catheter). Of the 14 patients in the control group who received an IABP intra- or postoperatively, one patient (5.5%) with bleeding from the insertion site needed surgical revision.

**Table 5.** In-hospital outcomes.

Parameter*	pIABC n = 150	Control n = 250	p-value
Intra- or postoperative ECLS implantation	0	3 (1.2)	0.01
Postoperative medical circulatory support			
Epinephrine			
number (%)	59 (39)	75 (30)	0.063
duration (h)	38 ± 38	60 ± 105	0.17
Norepinephrine			
number (%)	119 (79)	191 (76)	0.50
duration (h)	56 ± 81	43 ± 70	0.25
Dobutamine			
number (%)	16 (11)	15 (6.0)	0.091
duration (h)	77 ± 81	55 ± 51	0.70
Milrinone			
number (%)	48 (32)	55 (22)	0.027
duration (h)	38 ± 35	49 ± 65	0.12
Acute kidney injury	82 (55)	110 (44)	0.05
AKIN I	72 (49)	85 (35)	0.005
AKIN II	7 (4.8)	22 (9)	0.12
AKIN III	3 (2)	3 (1.2)	0.52
Re-exploration for bleeding	8 (5.3)	13 (5.2)	0.95
Postoperative duration of mechanical ventilation (h)	17 ± 7.3	12 ± 6.3	0.68
Postoperative duration of ICU stay (d)	5.7 ± 5.7	4.5 ± 4.8	0.16
Postoperative duration of hospital stay (d)	13 ± 6.9	12 ± 7.2	0.34
In-hospital mortality	5 (3.3)	16 (6.4)	0.18

\*Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: number (%). AKIN: acute kidney injury network; ECLS: extracorporeal life support; ICU: intensive care unit; pIABC: prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation.

Interestingly, postoperative AKI (pIABC: 55% vs. Control: 44%;  $p=0.05$ ) was observed more frequently in the pIABC group compared with the control group. Contrarily, postoperative lengths of ICU admission and total length of hospital stay did not differ between the groups (Table 5).

### Cardiac injury

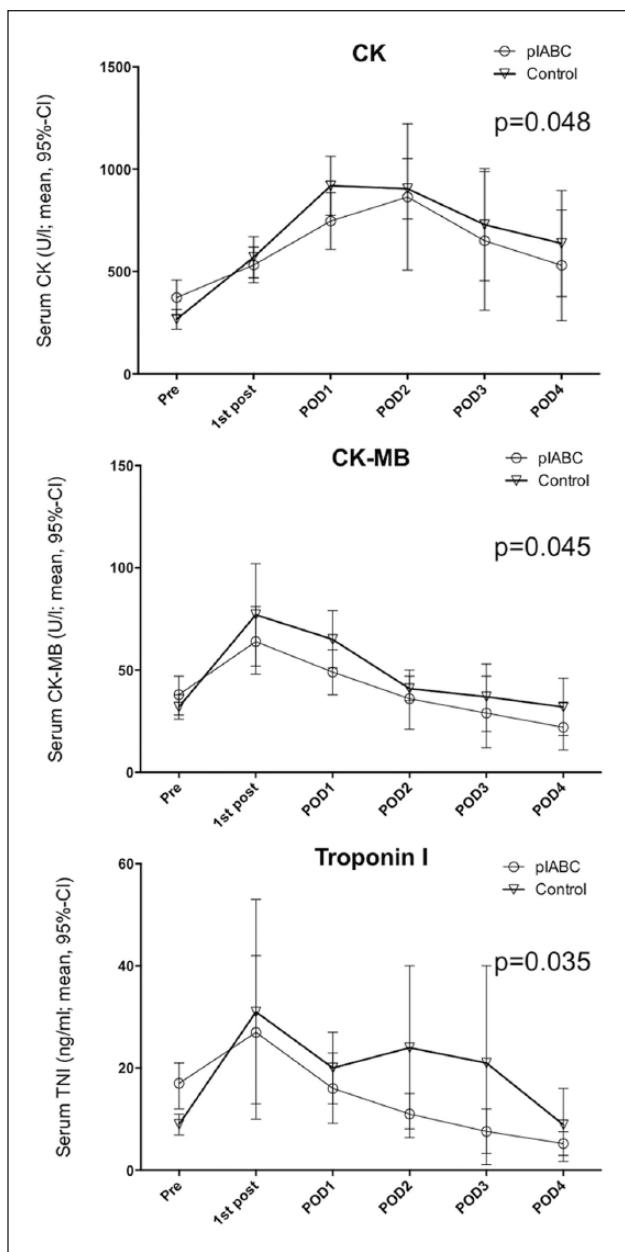
The baseline values of CK (pIABC: 281U/l vs. Control: 169U/l;  $p<0.001$ ), CK-MB (pIABC: 38U/l vs. Control: 32U/l;  $p=0.32$ ) and TNI (pIABC: 12 $\mu$ g/l vs. Control: 5.4 $\mu$ g/l;  $p<0.001$ ) were higher in the pIABC group than in the control group. However, the values in the pIABC group turned out to be lower from the immediate postoperative analysis until POD4 (Figure 3). Mixed ANOVA revealed the difference between the groups to be significant in terms of perioperative CK ( $p=0.048$ ), CK-MB ( $p=0.045$ ) and TNI ( $p=0.035$ ) levels, respectively.

### Long-term survival

Median follow-up time was 3.7 years (IQR 2.2 – 5.6 years). Follow-up was complete for 379/400 (95%) patients. The Kaplan Meier survival function curves showed an initially improved survival in the pIABC group (Figure 4). However, between three and four years postoperatively, a decline in survival in the pIABC group was observed. In the following time period, both survival curves were congruent. The survival after 7 years was 64% in the pIABC group versus 62% in the control group. Log-rank comparison showed no significant difference between the survival estimations of both groups ( $p=0.60$ ).

### Discussion

The main findings of this retrospective propensity matched analysis of hemodynamically stable patients with AMI undergoing CABG were that pIABC was associated with reduced perioperative cardiac injury and in-hospital mortality compared to the withholding of pIABC despite increased need for postoperative intensive care and increased rates of postoperative AKI. A recent meta-analysis by Deppe et al. which analyzed the outcomes of high-risk patients undergoing CABG with or without receiving pIABC revealed similar results.<sup>20</sup> However, this meta-analysis did not specifically analyze the outcomes of patients with AMI. Our results are also partially in accordance with previous data by Ranucci et al. who showed that pIABC in patients undergoing elective CABG with a preoperative LVEF<35% had increased rates of postoperative catecholamine support. However, in Ranucci's study, no significant reduction of postoperative adverse outcomes was reported.<sup>16</sup> We assume the reason for the different IABC effect in our study population results from the different clinical setting: patients with AMI undergoing CABG suffer from critically impaired coronary perfusion and acutely compromised (regional) ventricular function. If these patients need to undergo CABG, the time span to revascularization (i.e. until the coronary circulation via the bypass grafts is completed) is at least several hours and the operation itself induces additional cardiac injury (intraoperative hypotension, cardiopulmonary bypass, cardioplegic arrest).<sup>21–23</sup> pIABC, reducing left-ventricular afterload and increasing coronary perfusion, might be of particular relevance during this time span in these patients. A second critical aspect relates to the post-revascularization phase. Several studies have highlighted the importance of optimized reperfusion after AMI.<sup>24,25</sup> IABC provides ventricular unloading and increased coronary perfusion as demonstrated by Gelsomino et al. who showed positive effects of IABC on coronary blood flow, myocardial oxygen demand and ventricular unloading in a porcine



**Figure 3.** Perioperative myocardial biomarkers. Perioperative CK, CK-MB and Troponin I levels in the pIABC group and the control group. The plots show the mean values at different time points with their 95% confidence intervals. Differences of the repeated measures between the groups were calculated using mixed ANOVA (analysis of variance).

CI: confidence interval; CK: creatine kinase; CK-MB: creatine kinase isoform MB; TNI: Troponin I; pIABC: prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation; POD: postoperative day.

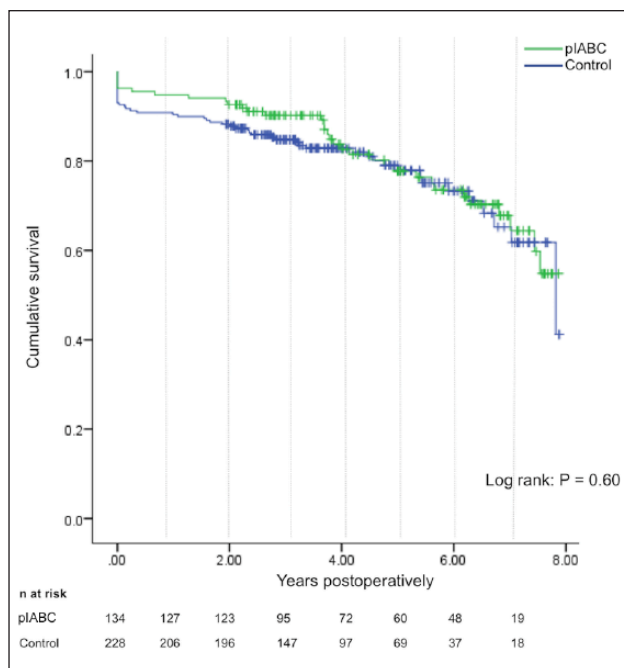
ischemia-reperfusion model.<sup>26,27</sup> Furthermore, Pierrakos et al. characterized positive effects of IABC on microvascular perfusion and reduction of no-reflow phenomenon during reperfusion after AMI.<sup>28</sup> These effects might explain the reduced occurrence of myocardial necrosis parameters in our study.

As clarified by multivariate analysis, preoperative pIABC was an independent predictor of reduced in-hospital mortality, while intra- or postoperative IABC implantation were associated with increased mortality, confirming our previous results.<sup>29</sup> We assume this difference is based on the different clinical situations of patients receiving pIABC versus intra- or postoperative IABC, respectively: because intra- or postoperative IABC is mostly chosen as a bailout option to overcome hemodynamic instability, LCOS or cardiogenic shock, the mortality of these patients is higher compared to those who receive pIABC in a stable hemodynamic state. In patients with cardiogenic shock undergoing PCI, IABC has been shown not to improve survival.<sup>7</sup> These results suggest that IABC does not provide sufficient mechanical circulatory support to overcome cardiogenic shock and that more powerful tools (e.g. ECLS or microaxial pumps) could be appropriate for this purpose. Much more, our results indicate that prophylactic use of IABC is an adequate way to nudge borderline compensated patients into a more stable hemodynamic state, thus, reducing the risk of perioperative LCOS. The effect on survival tended to be more prominent in patients with severely reduced LVEF. This is in accordance with earlier results by Miceli et al., showing that patients with preoperatively severely reduced LVEF benefit from IABC.<sup>30</sup> Of note, the effect of pIABC on in-hospital mortality did not differ between patients with STEMI or NSTEMI. There are, thus far, no data available on differential effects of pIABC on NSTEMI versus STEMI patients.

Interestingly, patients in the pIABC group had a higher rate of acute kidney injury. Yu et al. described similar results in their analysis of patients undergoing urgent CABG with or without preoperative IABC insertion.<sup>31</sup> However, contrary to Yu's results, these events were not predictive for postoperative mortality in our cohort.

The positive effects of pIABC on short-term survival did not translate into improved long-term survival and survival rates were similar in the pIABC group and the control group seven years postoperatively. The survival estimation of the pIABC group showed a decline between three and four years postoperatively. Lorusso et al. made similar observations in their long-term follow-up of cardiac surgery patients with or without pIABC.<sup>32</sup> Unfortunately, we have no information on the causes of death or on long-term medical heart failure treatment of our study population. This underlines the importance of monitoring and optimized medical therapy after AMI in the long term, especially for patients with impaired LVEF.<sup>33-35</sup>

There are some limitations of the current study. First, this is a retrospective analysis. The decisions for or against pIABC were made according to institutional guidelines. Nevertheless, deviations from these guidelines



**Figure 4.** Kaplan-Meier estimation for long-term survival. Vertical lines at one, two and three years postoperatively. pIABC: prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation.

cannot be excluded. Propensity score matching was applied in order to correct for baseline differences between the groups. However, a difference of average preoperative LVEF remained. Also, unknown confounders not eliminated by propensity score matching could have biased the results.

## Conclusion

According to this study, pIABC seems to be a useful and safe intervention for patients with AMI who need to undergo CABG in order to maintain perioperative circulatory stability and to reduce perioperative mortality. It should particularly be considered in patients with severely reduced LVEF. Prospective studies substantiating these results are needed.

## Acknowledgements

The authors thank Irina Oswald for excellent assistance during long-term follow-up. They also thank Elizabeth Martinson, PhD for language editing.

## Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## List of abbreviations

Abbreviation	Meaning
AKI	Acute kidney injury
AKIN	Acute kidney injury network
AMI	Acute myocardial infarction
CABG	Coronary artery bypass grafting surgery
CK	Creatine kinase
CK-MB	Creatine kinase, isoform MB
CO	Cardiac output
ECG	Electrocardiogram
ECLS	Extracorporeal life support
HR	Hazard ratio
IABP	Intra-aortic balloon pump
IQR	Interquartile range
LCOS	Low cardiac output syndrome
LVEF	Left-ventricular ejection fraction
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction
PCI	Percutaneous coronary intervention
pIABC	Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation
POD	Postoperative day
ScvO <sub>2</sub>	Central-venous oxygen saturation
SD	Standard deviation
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
SvO <sub>2</sub>	Mixed-venous oxygen saturation
TNI	Troponin I

## ORCID iD

Philippe Grieshaber  <https://orcid.org/0000-0003-4139-7983>

## References

- Nichols EL, McCullough JN, Ross CS, et al. Optimal timing from myocardial infarction to coronary artery bypass grafting on hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 162–171.
- Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 503–511.e3.
- Lehmann A, Kiessling A-H, Isgro F, et al. Levosimendan in patients with acute myocardial ischaemia undergoing emergency surgical revascularization. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 224–229.
- Grieshaber P, Roth P, Oster L, et al. Is delayed surgical revascularization in acute myocardial infarction useful or dangerous? New insights into an old problem. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 25: 772–779.

5. Kantrowitz A. Origins of intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 672.
6. Baskett RJ, Ghali WA, Maitland A, et al. The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1276–1287.
7. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287–1296.
8. Annamalai SK, Buiten L, Esposito ML, et al. Acute hemodynamic effects of intra-aortic balloon counterpulsation pumps in advanced heart failure. *J Card Fail* 2017; 23: 606–614.
9. Zhang J-M, Liu X-C, Liu Z-G, et al. Comparison of effects of extra-thoracic paraaortic counterpulsation to intraaortic balloon pump on circulatory support in acute heart failure. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 173.
10. Pilarczyk K, Bauer A, Boening A, et al. S3-Guideline: Recommendations for intra-aortic balloon pumping in cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: S131–S196.
11. Grieshaber P, Böning A. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: challenges in planning the ‘right’ trial. *Crit Care Med* 2014; 42: e246–247.
12. Grieshaber P, Niemann B, Roth P, et al. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: it is time for clear evidence. *Crit Care* 2014; 18: 662.
13. Christenson JT, Badel P, Simonet F, et al. Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome of redo CABG. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1237–1244.
14. Christenson JT, Simonet F, Badel P, et al. Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 934–939.
15. Christenson JT, Cohen M, Ferguson JJ 3rd, et al. Trends in intraaortic balloon counterpulsation complications and outcomes in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1086–1090; discussion 1090–1091.
16. Ranucci M, Castelvechio S, Biondi A, et al. A randomized controlled trial of preoperative intra-aortic balloon pump in coronary patients with poor left ventricular function undergoing coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2013; 41: 2476–2483.
17. Böning A, Rohrbach S, Kohlhepp L, et al. Differences in ischemic damage between young and old hearts—effects of blood cardioplegia. *Exp Gerontol* 2015; 67: 3–8.
18. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–147.
19. West SG, Cham H, Thoemmes F, et al. Propensity scores as a basis for equating groups: basic principles and application in clinical treatment outcome research. *J Consult Clin Psychol* 2014; 82: 906–919.
20. Deppe A-C, Weber C, Liakopoulos OJ, et al. Preoperative intra-aortic balloon pump use in high-risk patients prior to coronary artery bypass graft surgery decreases the risk for morbidity and mortality—a meta-analysis of 9,212 patients. *J Card Surg* 2017; 32: 177–185.
21. Thielmann M, Massoudy P, Neuhäuser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 2005; 128: 3526–3536.
22. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468–1475.
23. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, et al. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 629–631.
24. Allen BS, Buckberg GD, Fontan FM, et al. Superiority of controlled surgical reperfusion versus percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 864–879; discussion 879–884.
25. Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen BS, et al. Integrated myocardial management: background and initial application. *J Card Surg* 1995; 10: 68–89.
26. Gelsomino S, Renzulli A, Rubino AS, et al. Effects of 1:1, 1:2 or 1:3 intra-aortic balloon counterpulsation/heart support on coronary haemodynamics and cardiac contractile efficiency in an animal model of myocardial ischaemia/reperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 325–332.
27. Gelsomino S, Lucà F, Renzulli A, et al. Increased coronary blood flow and cardiac contractile efficiency with intraaortic balloon counterpulsation in a porcine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *ASAIO J* 2011; 57: 375–381.
28. Pierrakos CN, Bonios MJ, Drakos SG, et al. Mechanical assistance by intra-aortic balloon pump counterpulsation during reperfusion increases coronary blood flow and mitigates the no-reflow phenomenon: an experimental study. *Artif Organs* 2011; 35: 867–874.
29. Böning A, Buschbeck S, Roth P, et al. IABP before cardiac surgery: clinical benefit compared to intraoperative implantation. *Perfusion* 2013; 28: 103–108.
30. Miceli A, Duggan SMJ, Capoun R, et al. A clinical score to predict the need for intraaortic balloon pump in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 522–526.
31. Yu P-J, Cassiere HA, Dellis SL, et al. Propensity-matched analysis of the effect of preoperative intraaortic balloon pump in coronary artery bypass grafting after recent acute myocardial infarction on postoperative outcomes. *Crit Care* 2014; 18: 531.
32. Lorusso R, Gelsomino S, Carella R, et al. Impact of prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation on postoperative outcome in high-risk cardiac surgery patients: a multicentre, propensity-score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 585–591.
33. Joo S-J, Lee J-G, Kim H-Y, et al. Beta-blockers in patients with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction did not improve clinical outcomes. *Eur Heart J* 2017; 38. Epub ahead of print 1 August 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx493.5793.
34. Goodman SG, Nicolau JC, Requena G, et al. Longer-term oral antiplatelet use in stable post-myocardial infarction patients: insights from the long Term rIsk, clinical

- management and healthcare Resource utilization of stable coronary artery disease (TIGRIS) observational study. *Int J Cardiol* 2017; 236: 54–60.
35. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 271–279.

## **B.4 Operative Strategie -Totalarterielle versus nicht-totalarterielle Revaskularisation bei Patienten mit AMI**

### **B.4.1 Ergebnisse**

In einem Kollektiv von 436 hämodynamisch stabilen Patienten mit AMI, die sich zwischen 2008 und 2014 in unserer Klinik einer isolierten CABG unterzogen wurde untersucht, ob die totalarterielle Versorgung mittels BIMA oder einer Kombination aus IMA und A. radialis auch im Akut-Setting ohne relevante Zeitverzögerung oder vermehrte Blutungskomplikationen machbar ist und ob die totalarterielle Versorgung hinsichtlich des kurz- und mittelfristigen Outcomes möglicherweise auch im klinischen Kontext des AMI Vorteile gegenüber der Verwendung von Venengrafts bringt.

Nach *Propensity Score Matching* verblieben 250 Patienten in der Analyse (totalarterielle Revaskularisations-Gruppe; TAR: 98, Vena saphena magna-Gruppe; SV: 152).

Die Gesamtdauer der Eingriffe waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (TAR: 211min.; SV: 200min.;  $p=0.46$ ). Um zu untersuchen, ob die Erfahrung des Operateurs einen relevanten Einfluss auf die Eingriffsdauer hat, wurde diese (gemessen in Jahren seit der Facharztanerkennung) mit den OP-Zeiten korreliert. Die Gesamtdauer des Eingriffs (2.9min./Jahr Erfahrung), die HLM-Zeit (2.3min./Jahr Erfahrung) und die Aortenklemmzeit (1.5min./Jahr Erfahrung) zeigten eine statistisch signifikante, inverse Korrelation mit der Erfahrung des jeweiligen Operateurs, die jedoch nicht als klinisch relevant bewertet werden kann.

Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten waren in der TAR-Gruppe (57%) seltener erforderlich als in der SV-Gruppe (76%;  $p=0.001$ ). Thrombozytenkonzentrate wurden in beiden Gruppen gleich häufig transfundiert (TAR: 36%; SV: 37%;  $p=0.86$ ). Patienten der TAR-Gruppe mussten tendenziell seltener auf Grund von Blutungskomplikationen re-thorakotomiert werden (3.1%) als Patienten der SV-Gruppe (5.9%;  $p=0.30$ ). Sternale Wundheilungsstörungen traten nicht signifikant häufiger in der TAR-Gruppe (4.0%) gegenüber der SV-Gruppe 2.6%;  $p=0.52$ ) auf. Nebenbefundlich fand sich eine signifikant niedrigere perioperative Freisetzung kardialer Marker (CK, CK-MB, Troponin I) in der TAR-Gruppe. Die 30-Tages-Mortalität 4.5% in der TAR-Gruppe und 3.6% in der SV-Gruppe ( $p=0.68$ ). Das Langzeit-Follow-Up erfolgte über einen Median von 3.7 Jahren. Hier zeigte in den ersten sechs Jahren kein wesentlicher Unterschied der Kaplan-Meier-Schätzer beider Gruppen. Danach zeigt sich ein im weiteren Verlauf tendenziell besseres Überleben der TAR-Gruppe, so dass nach sieben Jahren das Überleben der TAR-Gruppe 75% und das Überleben der SV-Gruppe 62% beträgt<sup>287</sup>.

### **B.4.2 Zusammenfassung**

Totalarterielle Revaskularisation ist bei Patienten mit AMI sicher und effektiv durchführbar und führt nicht zu vermehrten perioperativen Komplikationen verglichen mit der Verwendung einer Kombination aus LIMA und Venengrafts. Das Verfahren kann von Operateuren jeglicher Erfahrungsstufe mit einem adäquaten Zeitaufwand angewandt werden. Das Überleben zeigt nach initial identischem Verlauf ab sechs Jahren eine Divergenz mit tendenziell besseren Überlebensraten der Patienten, die totalarteriell versorgt wurden.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Total arterial revascularization in patients with acute myocardial infarction – feasibility and outcomes

Philippe Grieshaber<sup>1\*</sup> , Lukas Oster<sup>2</sup>, Tobias Schneider<sup>1</sup>, Victoria Johnson<sup>3</sup>, Coskun Orhan<sup>1</sup>, Peter Roth<sup>1</sup>, Bernd Niemann<sup>1</sup> and Andreas Böning<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** In acute situations such as acute myocardial infarction (AMI) with indication for coronary artery bypass grafting (CABG), total arterial revascularization (TAR) is often rejected in favour of saphenous vein (SV) grafting, which is assumed to allow for quicker vessel harvesting, a simpler anastomosis technique, and thus quicker revascularization and fewer bleeding complications. The aim of this study was to evaluate whether reluctance to apply TAR in AMI is still justified from a technical point of view in the current era and whether superiority of TAR results is also evident in emergency patients with AMI undergoing CABG.

**Methods:** In this retrospective analysis of 434 consecutive patients undergoing CABG for AMI with either TAR or with a combination of one internal mammary artery and SV grafts between 2008 and 2014, procedural data, short-term and mid-term outcome were compared. Propensity score matching of the groups was performed.

**Results:** After propensity score matching, 250 patients were included in the analysis (TAR group:  $n = 98$ ; SV group  $n = 152$ ). The procedural time (TAR group: 211 min vs. SV group: 200 min,  $p = 0.46$ ) did not differ between the groups. Erythrocyte transfusion rates were higher in the SV group (76% vs. 57%;  $p < 0.001$ ). Rates of re-exploration for bleeding did not differ. Thirty-day mortality rates were comparable (TAR group: 3.4% vs. SV group: 4.5%,  $p = 0.68$ ). Kaplan-Meier analysis until 7 years postoperatively revealed a tendency for improved survival after TAR (75% vs. 62%; log-rank  $p = 0.12$ ).

**Conclusion:** TAR neither impairs rapid revascularization nor reduces its safety in patients with AMI. It may result in improved long-term outcome and should be preferred in the clinical setting of AMI.

**Keywords:** Acute myocardial infarction, Coronary artery disease, Coronary artery bypass grafting surgery, Revascularization, Total arterial revascularization

## Background

The use of arterial grafts for coronary artery bypass grafting surgery (CABG), particularly bilateral internal mammary arteries (BIMA), is recommended due to the superior patency of these grafts compared with saphenous vein grafts (SV grafts) [1]. In real-world practice, however, the utilization of total arterial revascularization (TAR) lags behind these recommendations [2–5]. Reasons for reluctance to conduct total arterial CABG even in stable patients include the increased technical demand, the

increased operation time, and fear of bleeding complications and impaired wound healing [6–8]. In patients undergoing CABG for acute myocardial infarction (AMI), large-scale data on TAR rates is limited, and rates ranging from 2 to 58% have been described [9, 10]. In the unstable situation of AMI, the above-mentioned arguments against total arterial CABG might play an even more important role for decision-making, as patients with AMI undergoing urgent or emergent surgery would be expected to benefit from short operation times and rapid revascularization afforded by use of venous grafting. Furthermore, AMI patients are frequently administered dual antiplatelet therapy (DAPT) preoperatively, resulting in increased risk of bleeding complications [11–13].

\* Correspondence: [Philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de](mailto:Philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de)

<sup>1</sup>Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, DE-35392 Giessen, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article

It is currently unclear whether these concerns about the use of TAR in patients with AMI are valid in the current era of surgical myocardial revascularization. Furthermore, the possible effect of total arterial CABG on long-term outcome in AMI patients has never been explicitly investigated.

## Methods

### Study population

We conducted a retrospective, single-centre study comparing patients undergoing total arterial CABG (total arterial revascularization group [TAR group]) or CABG with a combination of one internal mammary artery (IMA) and saphenous vein grafts (saphenous vein graft group [SV group]). Adult patients with a diagnosis of AMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST-segment-elevation myocardial infarction [STEMI]) within a period of 5 days or less before CABG without concomitant procedures (e.g. valve surgery) between 01/2008 and 12/2014 were included in the analysis. Patients with low cardiac output syndrome (LCOS) or cardiogenic shock at the time of surgery were excluded. The local ethics committee approved the study.

### Data collection, follow-up, definitions

Patients were identified according to the inclusion criteria from institutional patient records, and their baseline characteristics and perioperative data from the patient records and from data transferred to the nationwide quality assurance system (BQS Institute for Quality and Patient Safety, Hamburg, Germany) were analysed. Long-term follow-up was conducted via telephone interviews with the patients or their family physicians.

AMI was defined according to the Third Universal Definition of AMI [14]. The time of AMI was defined as the time of symptom onset. 'Complete revascularization' was defined using the concept of anatomical complete numeric revascularization' (bypassing of all vessels  $\geq 1$  mm with hemodynamically relevant stenosis, as assessed by coronary angiography) [15]. We quantified the surgeon's experience according to the years in practice since board certification as cardiac surgeon.

### Endpoints

We compared intraoperative parameters (duration of surgery, completeness of revascularization), perioperative need for invasive ventilation, perioperative transfusion requirements and bleeding complications, acute kidney injury as defined by KDIGO (Kidney disease: improving global outcomes) [16], sternal wound impairment requiring surgical therapy, postoperative duration of intensive care unit stay and hospitalization, as well as short- and mid-term survival between the groups.

### Management strategy

Patients who underwent cardiac catheterization for AMI are referred to our unit immediately after completion of the angiographic diagnosis and the heart team-based decision for CABG. The timing of surgery is determined by the surgeon on duty. CABG with the goal of complete revascularization is routinely performed on-pump with cardioplegic arrest using cold-blood cardioplegia (Buckberg) [17]. Acetylsalicylic acid is started 6 h postoperatively and continued lifelong at 100 mg/day. P2Y<sub>12</sub> inhibitors are started on the first postoperative day and are continued for 12 months.

### Statistics

An inferential statistical analysis was performed using SPSS Version 24 (IBM, Armonk, NY, USA), GraphPad Prism version 6 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA), and R version 3.1.2. Patient characteristics and outcomes were compared using Fisher's exact test, Student's t-test, or Wilcoxon-Mann-Whitney test, as appropriate. Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) unless stated otherwise.

In order to correct for potential confounding baseline parameters between the TAR group and the SV group, we carried out propensity score matching of the groups. Covariates included in the matching were age, gender, body-mass index, extent of coronary artery disease, preoperative left ventricular ejection fraction, diabetes mellitus (absence thereof, presence without insulin treatment, presence with insulin treatment), and EuroSCORE II. Nearest-neighbour matching in a 1:2 (TAR group vs. SV group) fashion was then performed. The maximum caliper between matched participants was set at 0.2. Long-term survival functions were determined using Kaplan-Meier estimation and compared using the log-rank test.

## Results

### Baseline data

A total of 434 patients were identified according to the inclusion criteria. Of these, 293 underwent CABG using a combination of one internal mammary artery and saphenous vein grafts, 3 underwent CABG with only vein grafts, and 138 underwent CABG using TAR. Baseline characteristics between the TAR group and the SV group differed significantly, with the TAR group having a lower proportion of female patients (17% vs. 29%;  $p = 0.011$ ), a lower mean age (59 years vs. 71 years;  $p < 0.01$ ), a lower rate of chronic kidney disease and a lower rate of patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction (Table 1). Consecutively, the operative risk estimation using EuroSCORE II was lower in the TAR group than in the SV group (3.4% vs. 7.2%;  $p < 0.01$ ) (Table 1). After propensity score matching, 250 patients (TAR group:  $n = 98$ , SV

**Table 1** Baseline characteristics of the unmatched (left) and matched (right) groups

Parameter	Unmatched study population			Matched study population		
	SV group * n = 296	TAR group * n = 138	p-value	SV group * n = 152	TAR group * n = 98	p-value
Female gender	85 (29)	24 (17)	0.011	33 (22)	21 (21)	0.96
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4.7	28 ± 4.8	0.31	28 ± 5.0	28 ± 4.9	0.99
Age, years	71 ± 9.2	59 ± 10	< 0.01	66 ± 9.6	63 ± 9.8	0.08
NSTEMI	202 (68)	95 (69)	0.90	105 (69)	70 (71)	0.69
STEMI	94 (32)	43 (31)		47 (31)	28 (29)	
Coronary artery disease						
1 vessel	11 (3.7)	1 (0.7)	< 0.01	9 (5.9)	1 (1.0)	0.12
2 vessel	42 (14)	25 (18)		21 (14)	18 (18)	
3 vessel	243 (82)	112 (82)		122 (80)	79 (81)	
Diabetes mellitus						
Without insulin	81 (27)	26 (19)	0.054	42 (27)	20 (20)	0.19
With insulin	50 (17)	15 (11)		29 (19)	11 (11)	
Chronic kidney disease						
Stage I (GFR > 89 ml/min)	3 (1.0)	0	0.034	2 (1.3)	0	0.13
	120 (41)	31 (22.5)		57 (38)	29 (30)	
Stage II (GFR 60-89 ml/min)	75 (25)	10 (7.2)		21 (14)	9 (9.2)	
Stage III (GFR 30-59 ml/min)	8 (2.7)	1 (0.7)		2 (1.3)	1 (1.0)	
	11 (3.7)	1 (0.7)		1 (1.0)	1 (1.0)	
Stage IV (GFR 15-29 ml/min)	11 (3.7)	0		6 (3.9)	0	
Stage V (GFR < 15 ml/min)			0.046			0.092
Chronic dialysis						
Arterial hypertension	281 (95)	129 (95)	0.35	145 (95)	90 (92)	0.25
Hypercholesterinemia	195 (66)	92 (67)	0.87	101 (66)	67 (68)	0.75
Cerebral arterial occlusive disease	42 (14)	10 (14)	0.24	21 (14)	11 (11)	0.55
Peripheral arterial occlusive disease						
Fontaine I	6 (2.0)	1 (0.7)	0.078	5 (3.2)	1 (1.0)	0.46
Fontaine II	31 (10)	11 (8.0)		17 (11)	10 (10)	
Fontaine III	5 (1.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (1.0)	
Fontaine IV	7 (2.4)	1 (0.7)		2 (1.3)	1 (1.0)	
Chronic obstructive pulmonary disease	32 (11)	11 (8.0)	0.36	16 (11)	8 (8.2)	0.54
PCI before CABG	32 (11)	20 (14)	0.72	12 (7.9)	12 (12)	0.36
Preoperative LVEF						
<20%	21 (7.4)	5 (3.7)	0.047	10 (6.9)	4 (4.2)	0.18
20–30%	27 (9.5)	4 (3.0)		8 (5.6)	3 (3.2)	
31–50%	99 (35)	45 (33)		57 (40)	29 (31)	
>50%	137 (48)	81 (60)		69 (48)	59 (62)	
EuroSCORE II	7.2 ± 8.1	3.4 ± 4.6	< 0.01	5.3 ± 6.1	4.8 ± 5.3	0.14

Abbreviations: CABG coronary artery bypass grafting, GFR glomerular filtration rate, LVEF left-ventricular ejection fraction, NSTEMI non-ST-segment elevation myocardial infarction, PCI percutaneous coronary intervention, SV saphenous vein grafts, STEMI ST-segment-elevation myocardial infarction, TAR total arterial revascularization  
<sup>a</sup>Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%)

group: *n* = 152) remained in the analysis. The differences in baseline characteristics were eliminated (Table 1). All results described in the following refer to the matched groups. All patients received antiplatelet therapy before

surgery, and 33% in the TAR group and 34% in the SV group (*p* = 0.71) were on DAPT at the time of surgery. Otherwise, tirofiban was used for bridging until 4 h before surgery (TAR group: 65% vs. SV group: 60%; *p* = 0.41).

**Intraoperative data**

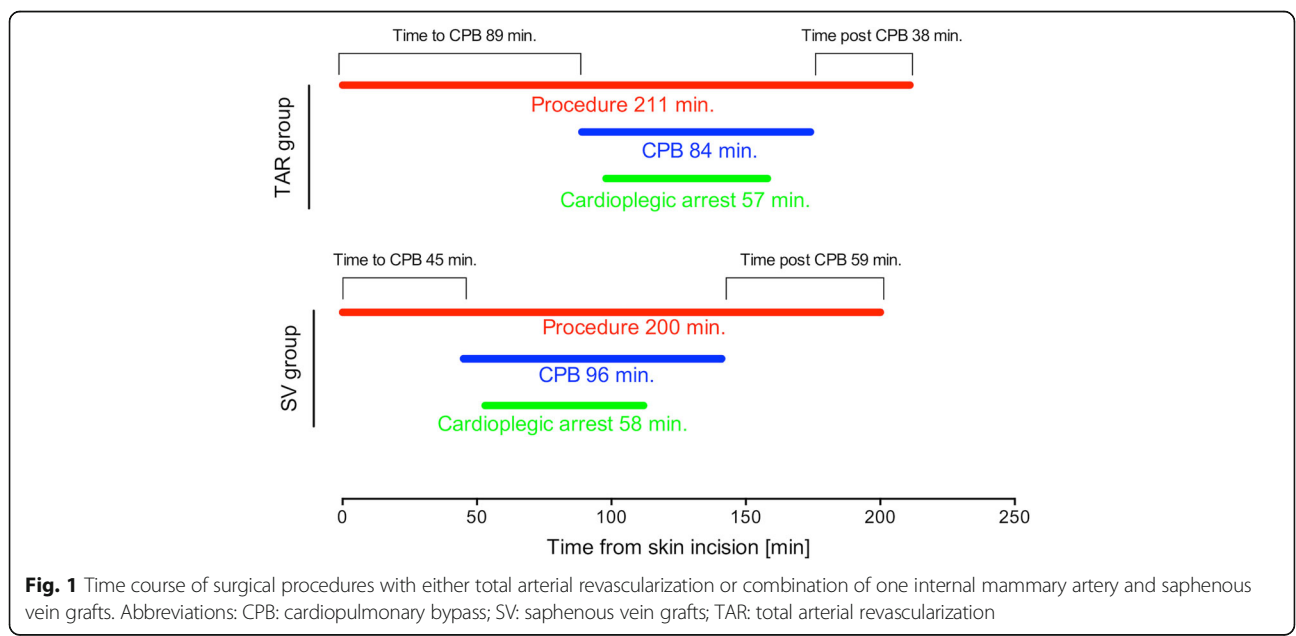
The procedures were conducted at a median of 72 h after symptom onset by eight surgeons with a mean experience of 6.5 ± 4.8 years since board certification. Surgeon experience differed significantly between the groups (TAR group: 7.2 ± 4.8 years vs. SV group: 6.0 ± 4.6 years; *p* = 0.042). In 86% of TAR procedures, BIMA grafting was applied, and 14% of patients received a combination of IMA and radial artery grafts. The total procedural times (TAR group: 211 ± 54 min vs. SV group: 200 ± 52 min; *p* = 0.46) did not differ significantly between the groups. The time on cardiopulmonary bypass (CPB) was significantly shorter in the TAR group (84 ± 36 min vs. 96 ± 43 min; *p* = 0.048) and the duration of cardioplegic arrest was similar in the two groups (TAR group: 57 ± 20 min vs. SV group: 58 ± 21 min; *p* = 0.79); however, the distribution of these phases was different, with a longer time to CPB in the TAR group (89 ± 20 min. vs. 45 ± 31 min.; *p* = 0.04) (Fig. 1). This discrepancy can be explained by procedural differences, as the harvesting of both IMA is performed sequentially, whereas the preparation of one IMA and vein grafts is usually carried out simultaneously. Interestingly, the time from the end of CPB to skin closure was significantly reduced in the TAR group (36 ± 10 min vs. 59 ± 15 min, *p* = 0.042). The number of coronary anastomoses did not differ between the groups, and complete revascularization was achieved in 99% (SV group) and 97% (TAR group; *p* = 0.69), respectively (Table 2).

The surgeon’s experience had a significant inverse correlation with the total duration of the procedure (2.9 min per year of experience), cardiopulmonary bypass time (2.3 min per year of experience), and cardioplegic arrest time (1.5 min per year of experience). There were no

significant differences in this relationship between TAR and SV groups (Fig. 2).

**Perioperative outcomes**

Fifty-seven percent of TAR group patients received erythrocyte transfusion compared with 76% of SV group patients (*p* = 0.001). Platelet transfusion occurred in 36% (TAR group) and 37% (SV group; *p* = 0.86), respectively. Fresh frozen plasma was transfused in 22% of TAR group patients and 30% of SV group patients (*p* = 0.21). In those patients who received transfusions, the median amount of transfused erythrocyte units was higher in the SV group compared with the TAR group (2 vs. 1 unit; *p* = 0.041). The amounts of platelet and fresh frozen plasma transfusions were comparable in both groups (Table 3). The rate of re-explorations due to bleeding was slightly lower in the TAR group than in the SV group (3.1% vs. 5.9%; *p* = 0.30) but this was not statistically significant. Interestingly, surgical revisions for sternal wound healing impairment were not significantly increased in the TAR group (4.0%) compared with in the SV group (2.6%; *p* = 0.52). Serum levels of troponin I and creatine kinase-isoform MB (CK-MB) increased postoperatively, which was followed by a decline until postoperative day 4. The biomarker levels of the TAR group were slightly lower than those of the SV group, but this difference was not statistically significant (Fig. 3). Postoperative intermittent atrial fibrillation occurred less frequently in the TAR group than on the SV group (10% vs. 19%, *p* = 0.059). Acute kidney injury occurred similarly in both groups. Duration of invasive ventilation and rates of tracheostomies for long-term ventilation were comparable in both groups. Consecutively, the median durations of postoperative intensive care unit



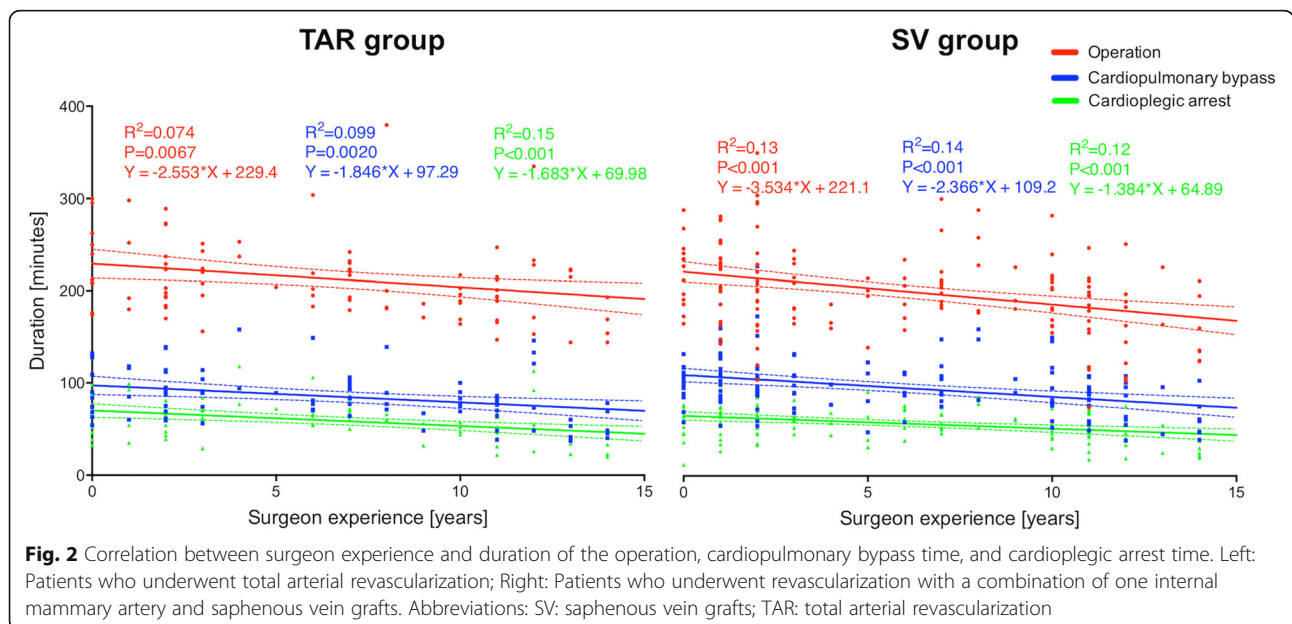
**Table 2** Preoperative and intraoperative data

Parameter	SV group * n = 152	TAR group * n = 98	p-value
<b>Antiplatelet therapy</b>			
ASA	137 (93)	86 (91)	0.44
Ticagrelor	9 (6.1)	10 (11)	0.20
Prasugrel	3 (2.0)	3 (3.2)	0.57
Clopidogrel	44 (30)	20 (22)	0.16
DAPT	51 (34)	32 (33)	0.71
Tirofiban	90 (60)	61 (65)	0.41
Vitamin K antagonists	6 (4.1)	1 (1.0)	0.082
Time interval symptom onset to operation (h)**	72 ± 5.1	72 ± 5.3	0.85
<b>Grafts</b>			
LIMA	147 (97)	98 (100)	< 0.001
RIMA	2 (1.3)	84 (86)	
Radial artery	0	18 (18)	
Saphenous vein	152 (100)	0	
<b>Coronary anastomoses</b>			
Total	3.8 ± 1.1	3.6 ± 1.0	0.11
Arterial grafts	1.5 ± 0.6	3.6 ± 1.0	< 0.001
Venous grafts	2.3 ± 1.0	0	< 0.001
<b>Target vessels</b>			
LAD	151 (99)	98 (100)	0.42
RCX	132 (89)	87 (89)	0.59
RCA	116 (76)	80 (82)	0.32
Complete revascularization [n; %]	149 (99)	95 (97)	0.69

Abbreviations: CABG coronary artery bypass grafting, DAPT dual antiplatelet therapy, LAD left anterior descending artery, LVEF left ventricular ejection fraction, NSTEMI non-ST-segment elevation myocardial infarction, PCI percutaneous coronary intervention, RCA right coronary artery, RCX Ramus circumflexus, SV saphenous vein grafts, STEMI ST-segment-elevation myocardial infarction, TAR total arterial revascularization

\*Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%)

\*\*Median ± SD



**Table 3** Perioperative outcomes

Parameter	SV group * n = 152	TAR group * n = 98	p-value
Transfusions			
Erythrocytes			
Rate	116 (76)	56 (57)	< 0.001
Amount (units)**	2 ± 2.6	1 ± 2.7	0.041
Platelets			
Rate	56 (37)	35 (36)	0.86
Amount (units)**	0 ± 1.0	0 ± 0.90	0.33
Fresh frozen plasma			
Rate	45 (30)	22 (22)	0.21
Amount (units)**	0 ± 2.0	0 ± 2.0	0.46
Re-thoracotomy for bleeding	9 (5.9)	3 (3.1)	0.30
Sternal wound healing impairment requiring surgical revision			
Superficial	2 (1.3)	3 (3.0)	
Deep	2 (1.3)	1 (1.0)	
Duration of invasive ventilation (hours)**	14 ± 58	10 ± 73	0.61
Postoperative tracheostomy	11 (7.2)	5 (5.1)	0.30
New onset atrial fibrillation	29 (19)	10 (10)	0.059
Stroke (>Rankin1)	3 (2.0)	0	0.1
Acute kidney injury			
KDIGO I	59 (40)	32 (33)	0.17
KDIGO II	11 (7.5)	4 (4.1)	
KDIGO III	6 (3.9)	5 (5.1)	
Postoperative dialysis	6 (3.9)	5 (5.1)	0.69
Postoperative length of ICU stay (hours)**	73 ± 81	46 ± 93	0.28
Postoperative length of hospital stay (days) **	10 ± 4.5	10 ± 3.4	0.58
30-day all-cause mortality	6 (4.5)	3 (3.4)	0.68

Abbreviations: ECLS extracorporeal life support, KDIGO Kidney disease: improving global outcomes, SV saphenous vein grafts, TAR total arterial revascularization

<sup>a</sup>Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%)

<sup>b</sup>Median ± SD

stay and postoperative hospitalization were similar in both groups. Other postoperative data were comparable between the groups (Table 3).

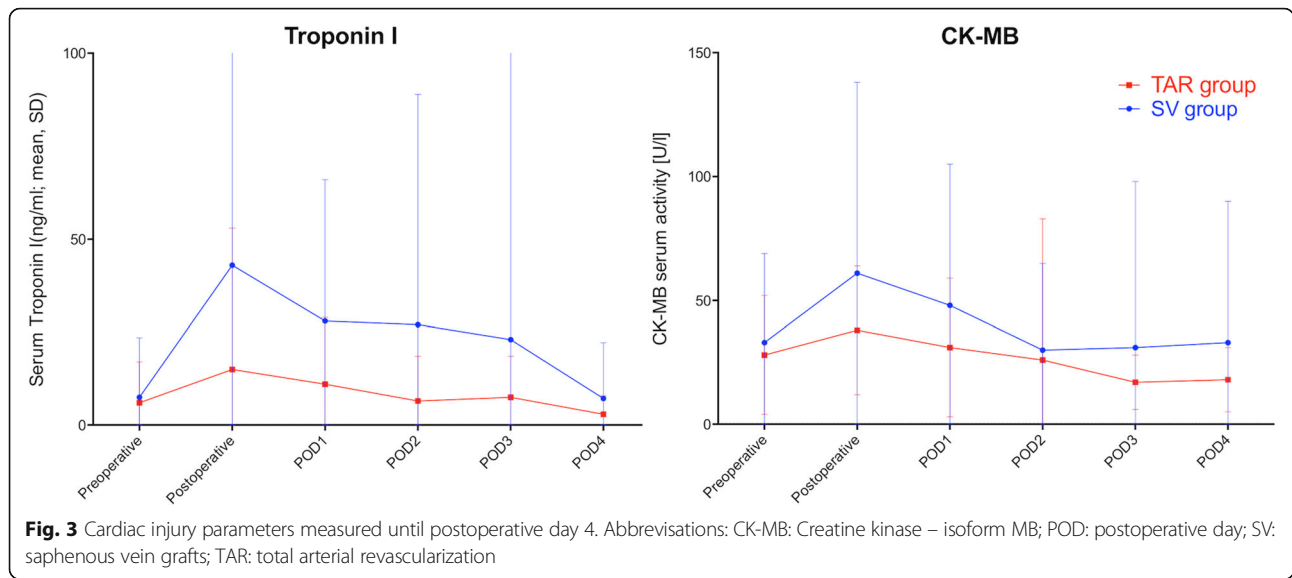
### Mortality and long-term follow up

Mortality at 30 days postoperatively was 4.5% in the SV group and 3.4% in the TAR group ( $p = 0.68$ ). Further follow-up was complete for 92% of patients with a median follow-up time of  $3.7 \pm 2.5$  years. Kaplan-Meier estimation of survival showed a tendency for improved survival in the TAR group (log-rank  $p = 0.12$ ) with survival curves beginning to diverge from 4 years postoperatively onwards. The overall survival probability at 7 years postoperatively was 75% in the TAR group and 62% in the SV group, respectively (Fig. 4). Symptom-driven repeat coronary angiography was reported by 17% of patients in the TAR group compared with 21% of patients in the SVG group ( $p = 0.45$ ).

Redo-CABG was performed in 2 patients (1.3%) in the SV group and 1 patient (1.0%) in the TAR group ( $p = 0.64$ ).

### Discussion

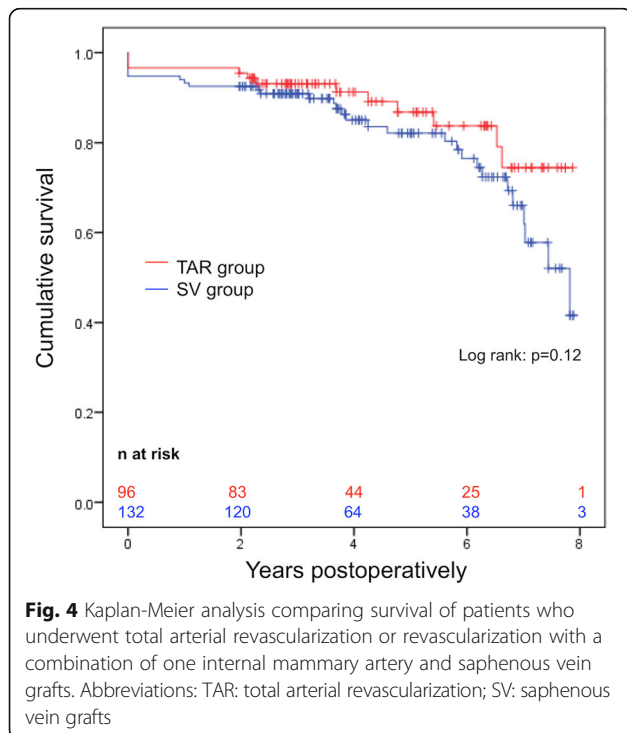
The main finding of this analysis is that CABG using TAR is feasible in patients with AMI as it provides revascularization quality and patient safety like that of CABG using a combination of IMA and SV without increasing the time required for revascularization. Perioperative outcomes did not differ significantly between the groups. Bleeding complications and transfusion requirements were not higher after TAR than after revascularization using IMA/SV; in contrast, the proportion of patients who did not receive any red blood cell transfusion was higher in the TAR group. Postoperative atrial fibrillation was less frequent in the TAR group, possibly due to reduced red blood cell transfusion as demonstrated by previous studies [18, 19].



Nevertheless, if transfusions were necessary, the amount of transfused erythrocyte units was rather high. This might be explained by the high rate of patients with DAPT at the time of surgery [11].

The mean time of surgeon experience was slightly higher in the TAR group, probably reflecting that more experienced surgeons tend to perform this more challenging technique in urgent or emergent clinical settings. Moreover, the increased surgeon experience in the TAR group might result in better surgical results, although recent data did not confirm this assumption for CABG procedures

[20–22]. Surprisingly, analysis of procedural duration revealed that the total duration of the surgical procedures involving total arterial CABG and CABG using vein grafts were similar. Our data show that the surgeon’s experience has a significant influence on the duration of the procedure but that the amount is of questionable relevance. The longer phase of graft preparation in the TAR group was balanced by a shorter post-CPB phase in the TAR group. The reduction in reperfusion time and post-CPB time might be partly explained by the greater experience of the surgeons involved, leading to more efficient management at the end of the operation; however, the shorter time could additionally be explained by more rapid bypass graft function of arterial grafts compared with vein grafts, possibly resulting in quicker hemodynamic stabilization. Data on flow properties of arterial bypass grafts compared those of with vein grafts in the immediate intraoperative phase are limited: Spence et al. showed in a canine model that mammary artery graft flow is not impaired by competitive flow from the native vessel [23]. As competitive flow from either the native vessel or collaterals is frequently observed in the early and late postoperative phase, resilience of the grafts may influence their immediate and long-term function [24]. Concerning the immediate function, Weber et al. described improved intraoperative pulsatility indices and a tendency for reduced perioperative myocardial infarctions when using IMA grafts compared with vein grafts [25]. We cannot substantiate our assumption of improved immediate bypass graft function, as flow measurements were not routinely carried out at our institution. Furthermore, although the postoperative increase in serum levels of cardiac biomarkers was somewhat less in the TAR group than in the SV group (possibly reflecting reduced cardiac injury resulting from improved bypass function), this difference was not statistically significant.



We were also surprised to observe that the most technically challenging phase of the procedure, the completion of the coronary anastomoses during cardioplegic arrest, required the same amount of time in the two groups, which is not in keeping with the reluctance to perform TAR due to more difficult and prolonged completion of coronary anastomoses. In fact, the present data should encourage surgeons to commit themselves early to TAR concepts, as these are feasible without loss of time in experienced hands.

Data from the postoperative follow-up period of up to 7 years did not show significant differences in survival between the groups; however, there was a tendency for improved survival in the TAR group from 4 years onwards. The rate of reported symptom-driven repeat coronary catheterizations were non-significantly lower in the TAR group. Unfortunately, there is no information available about the results of these coronary catheterizations and interventions performed. Redo-CABG occurred similarly in both groups. Previous studies have demonstrated that differences in graft patency between SV and IMA grafts become evident only after 4–8 years [26, 27, 28]. A survival benefit after TAR in the mid- or long-term has been shown in pooled analyses [29, 30]. Our observation is in accordance with the recently published work by Taggart et al. showing no significant survival benefit after bilateral IMA versus single IMA grafting after 5 years [31]. A longer-term follow-up of the patients will be required to confirm these observations.

Several limitations of this study should be mentioned. First, patients with LCOS prior to surgery were excluded from this analysis, as CABG in these patients frequently does not follow the standardized sequence of operative steps. These patients are often placed on CPB prior to graft harvesting, and BIMA preparation is all but ruled out in these emergency situations, and hence we did not consider these exceptional, very individual situations to be suitable for a generalizable analysis. Therefore, the results of this study cannot be applied to patients who present with LCOS before CABG. Second, CPB with cardioplegic arrest was used in all procedures. Alternative approaches include off-pump CABG or on-pump CABG with beating heart [32–34], which might reduce injury and inflammation associated with CPB and cardioplegic arrest. CPB with cardioplegic arrest, however, provides hemodynamic stability during the procedure with optimized exposure for accurate anastomosing. To date there are no data available showing superiority of one strategy over the other.

Although the logistical and technical aspects (procedural times, completeness of revascularization) of our study are not likely to be biased by the study design, outcome data of this retrospective, propensity-matched analysis should be considered with caution. Unknown confounders

might reduce comparability of the groups and bias outcome data.

## Conclusion

TAR should be considered the standard of care in hemodynamically stable patients with AMI undergoing CABG, as it is equally safe and rapid compared with the use of combinations of IMA and vein grafts. Reluctance to apply TAR in these patients due to fear of protracted revascularization and bleeding complications is no longer justified. Long-term outcome may be improved after TAR, but these observations remain to be confirmed in a longer-term study.

## Abbreviations

AMI: Acute myocardial infarction; BIMA: Bilateral internal mammary artery; CABG: Coronary artery bypass grafting surgery; CK-MB: Creatine kinase, isoform MB; CPB: Cardiopulmonary bypass; LCOS: Low cardiac output syndrome; NSTEMI: Non-ST-segment elevation myocardial infarction; OR: Odds ratio; SD: Standard deviation; STEMI: ST-segment-elevation myocardial infarction; SV: Saphenous vein grafts; TAR: Total arterial revascularization

## Acknowledgements

T The authors thank Irina Oswald for excellent assistance during patient follow-up and Dr. Elizabeth Martinson for language editing of the manuscript.

## Funding

This is an investigator-initiated project without external funding. The authors of this manuscript received external funding for other research projects from the following sources:

PG: The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation.

LO: none

TS: none

VJ: none

CO: none

PR: none

BN: The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation.

AB: The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation.

## Availability of data and materials

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

## Authors' contributions

PG initiated and led the study, coordinated data collection and analysis as well as drafting of the manuscript. LO and TS carried out data collection and data analysis and contributed in drafting the manuscript. PG, LO, TS, VJ, CO, PR, BN and AB drafted parts of the manuscript and all authors revised the manuscript critically and approved the manuscript finally.

## Ethics approval and consent to participate

The ethical committee of the Faculty of Medicine at Justus Liebig University Giessen, Germany approved the study. The trial was designed and conducted in accordance to the Declaration of Helsinki. All patients gave general consent to collection and analysis of their data for scientific purposes prior to operation.

## Consent for publication

Not applicable

### Competing interests

The authors of this manuscript have research support from The German Heart Foundation, the University Hospital Giessen and Marburg Research Fund, the Von-Behring-Röntgen-Foundation (PG, BN and AB). The authors declare that there are no conflicting financial or non-financial interests. All authors confirm that they had full control of the design and the methods of the study, the data analysis and the production of the written report.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Adult and Pediatric Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, DE-35392 Giessen, Germany.

<sup>2</sup>Department of Anaesthesiology, Sana Hospital Berlin-Lichtenberg, Berlin, Germany. <sup>3</sup>Department of Cardiology and Angiology, University Hospital Giessen, Giessen, Germany.

Received: 14 September 2017 Accepted: 20 December 2017

Published online: 05 January 2018

### References

- Kohl P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Committee EACTSCG, Sousa Uva M, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns R-J, Wagner H-O, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014;46:517–92. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu366>.
- Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, Westaby S, Leadley K, Dawkins KD, Mack MJ. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:130–40. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.094>.
- ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC, Gammie JS. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:273–81. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.029>.
- Itagaki S, Cavallaro P, Adams DH, Chikwe J. Bilateral internal mammary artery grafts, mortality and morbidity: an analysis of 1 526 360 coronary bypass operations. *Heart*. 2013;99:849–53. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303672>.
- Tabata M, Grab JD, Khalpey Z, Edwards FH, O'Brien SM, Cohn LH, Bolman RM. Prevalence and variability of internal mammary artery graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2009;120:935–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832444>.
- Deutsch O, Gansera L, Wunderlich M, Eichinger W, Gansera L. Does bilateral ITA grafting increase Perioperative complications? Outcome of 6,476 patients with bilateral versus 5,020 patients with single ITA bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;64:188–94. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558992>.
- Benedetto U, Altman DG, Gerry S, Gray A, Lees B, Pawlaczyk R, Flatler M, Taggart DP. Pedicled and skeletonized single and bilateral internal thoracic artery grafts and the incidence of sternal wound complications: insights from the arterial revascularization trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:270–6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.03.056>.
- Tavolacci M-P, Merle V, Josset V, Bouchart F, Litzler P-Y, Tabley A, Bessou J-P, Czernichow P. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: influence of the mammary grafting for diabetic patients. *J Hosp Infect*. 2003;55:21–5. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00116-6](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00116-6).
- Nichols EL, McCullough JN, Ross CS, Kramer RS, Westbrook BM, Klemperer JD, Leavitt BJ, Brown JR, Olmstead E, Hernandez F, Sardella GL, Frumiento C, Malenka D, DiScipio A. Optimal timing from myocardial infarction to coronary artery bypass grafting on hospital mortality. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:162–71. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.116>.
- Locker C, Mohr R, Paz Y, Kramer A, Lev-Ran O, Pevni D, Shapira I. Myocardial revascularization for acute myocardial infarction: benefits and drawbacks of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:771–6. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00732-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00732-X).
- Nagashima Z, Tsukahara K, Uchida K, Hibi K, Karube N, Ebina T, Imoto K, Kimura K, Umemura S. Impact of preoperative dual antiplatelet therapy on bleeding complications in patients with acute coronary syndromes who undergo urgent coronary artery bypass grafting. *J Cardiol*. 2017;69:156–61. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.02.013>.
- Mahla E, Pruessner F, Farzi S, Pregartner G, Raggam RB, Beran E, Toller W, Berghold A, Tantry US, Gurbel PA. Does platelet reactivity predict bleeding in patients needing urgent coronary artery bypass grafting during dual Antiplatelet therapy? *Ann Thorac Surg*. 2016;102:2010–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.003>.
- Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, Huber K, Ay C, Lordkipanidzé M, Caterina RD, Kohl P, Mahla E, Gersh BJ. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;2048872615585516. <https://doi.org/10.1177/2048872615585516>.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020–35. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826e1058>.
- Ong ATL, Serruys PW. Complete Revascularization. *Circulation*. 2006;114:249–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614420>.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:c179–84. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
- Böning A, Rohrbach S, Kohlhepp L, Heep M, Hagmüller S, Niemann B, Mühlfeld C. Differences in ischemic damage between young and old hearts—effects of blood cardioplegia. *Exp Gerontol*. 2015;67:3–8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.04.012>.
- Alameddine AK, Visintainer P, Alimov VK, Rousou JA. Blood transfusion and the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg*. 2014;29:593–9. <https://doi.org/10.1111/jocs.12383>.
- Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative Atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1747–56. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.045>.
- Yount KW, Yarboro LT, Narahari AK, Ghanta RK, Tribble CG, Kron IL, Kern JA, Ailawadi G. Outcomes of trainees performing coronary artery bypass grafting: does resident experience matter? *Ann Thorac Surg*. 2017;103:975–81. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.10.016>.
- Ch'ng SL, Cochrane AD, Wolfe R, Reid C, Smith CI, Smith JA. Procedure-specific cardiac surgeon volume associated with patient outcome following valve surgery, but not isolated CABG surgery. *Heart Lung Circ*. 2015;24:583–9. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.11.014>.
- Burt BM, ElBardissi AW, Huckman RS, Cohn LH, Cevasco MW, Rawn JD, Aranki SF, Byrne JG. Influence of experience and the surgical learning curve on long-term patient outcomes in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:1061–1068.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.07.068>.
- Spence PA, Lust RM, Zeri RS, Jolly SR, Mehta PM, Otaki M, Sun YS, Chitwood WR. Competitive flow from a fully patent coronary artery does not limit acute mammary graft flow. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:21–5.
- Glineur D, Hanet C. Competitive flow in coronary bypass surgery: is it a problem? *Curr Opin Cardiol*. 2012;27:620–8. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283583000>.
- Weber A, Tavakoli R, Genoni M. Superior flow pattern of internal thoracic artery over Saphenous vein grafts during OPCAB procedures. *J Card Surg*. 2009;24:2–5. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2008.00730.x>.
- Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:616–26. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00206-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00206-9).

27. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2149–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.064>.
28. Gansera B, Schmidler F, Angelis I, Kiask T, Kemkes BM, Botzenhardt F. Patency of internal thoracic artery compared to vein grafts - postoperative angiographic findings in 1189 symptomatic patients in 12 years. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55:412–7. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965372>.
29. Weiss AJ, Zhao S, Tian DH, Taggart DP, Yan TD. A meta-analysis comparing bilateral internal mammary artery with left internal mammary artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:390–400. <https://doi.org/10.3978/2399>.
30. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001;358:870–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06069-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06069-X).
31. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610021>.
32. Miyahara K, Matsuura A, Takemura H, Saito S, Sawaki S, Yoshioka T, Ito H. On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction has lower mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:521–6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.006>.
33. Gp V, Cs D, No T, Vh T, As E. Acute myocardial infarction: OPCAB is an alternative approach for treatment. *Heart Surg Forum*. 2001;4:147–50.
34. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Saito T, Toda K, Sawa Y. Optimal coronary artery bypass grafting strategy for acute coronary syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:357–63. <https://doi.org/10.1007/s11748-013-0358-6>.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## B.5 Operative Strategie - CABG mit oder ohne kardioplegischen Herzstillstand bei Patienten mit AMI

Die Daten zu dieser Fragestellung sind zur Präsentation beim Jahreskongress der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) eingereicht, aber noch nicht veröffentlicht.

### B.5.1 Methoden

Um zu vergleichen, ob bei Patienten mit AMI eine operative Strategie mit oder ohne kardioplegischen Herzstillstand vorteilhaft bezüglich des kurz- und mittelfristigen Überlebens der Patienten ist, wurden Daten aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen mit Daten aus der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz- und Diabetes-Zentrum Bad Oeynhausen zu einem Datensatz zusammengeführt. In Gießen wird primär die Strategie verfolgt, Patienten mit ONCAB-CA zu operieren. In Bad Oeynhausen werden Patienten primär mit OPCAB operiert. Falls die hämodynamische Stabilität dies nicht zulässt werden die Patienten entweder mit ONCAB-BH oder ONCAB-CA operiert. Neben dem Überleben stand im Fokus dieser Analyse, ob der kardioplegische Herzstillstand bei Patienten mit AMI eine relevante zusätzliche Myokardschädigung zum infarktbedingten Schaden verursacht oder möglicherweise protektive Effekte durch Kardioplegie des Infarktgebiets ermöglicht.

Für die Analyse wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

#### Einschlusskriterien

- Alter > 18Jahre
- NSTEMI oder STEMI  $\leq 5$  Tage vor OP (Zeitspanne Koronarangiographie bis OP)
- Isolierter CABG durchgeführt
- Präoperativ noch erhöhtes TNI ( $>Upper\ reference\ limit$ )
- OP-Zeitraum 01/2008-12/2015

#### Ausschlusskriterien

- Kombinationseingriff durchgeführt

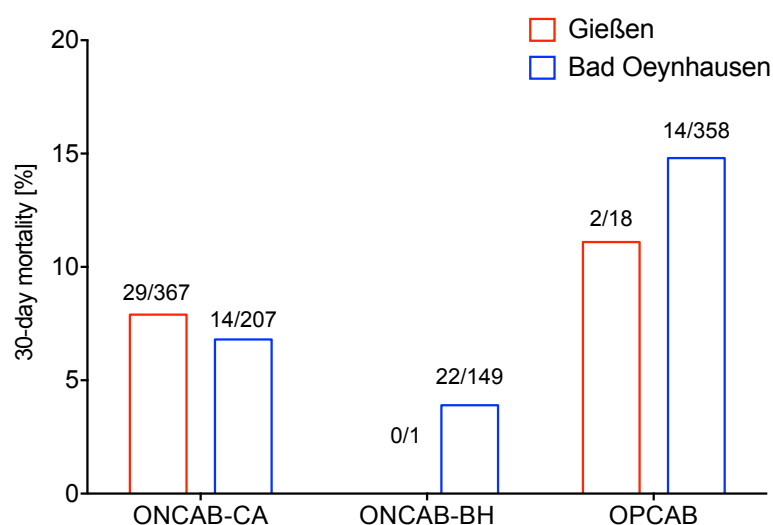
Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden 1155 Patienten identifiziert und in die Analyse eingeschlossen. In dieser Population wurden 622 Patienten mit kardioplegischem Herzstillstand (*Cardioplegic arrest*, CA-Gruppe) und 533 ohne kardioplegischen Herzstillstand (*No-CA-Gruppe*) operiert. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu verbessern, wurde ein *Propensity Score Matching* durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten nach folgenden Parametern gepaart: Geschlecht, Alter, *Body-Mass-Index* (BMI), Infarktkategorie (NSTEMI und STEMI), Hauptstammstenose, Gefäßbeteiligung (Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung), präoperativ erfolgte PCI, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus (nein; nicht-insulinpflichtig; insulinpflichtig), pulmonale Hypertonie, LVEF, periphere arterielle Verschlusskrankheit, cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, vorheriger Apoplex, glomeruläre Filtrationsrate, EuroSCORE II, präoperatives Laktat, präoperatives Serum-Troponin I, Zeitintervall von

Koronarangiographie bis OP. Das *Matching* erfolgte als *nearest-neighbour-matching* im Verhältnis 1:1, das maximale Kaliber des *Propensity Scores* für zusammengehörige Paare wurde bei 0.1 festgelegt.

Die Outcome-Parameter wurden zwischen den gepaarten Gruppen verglichen. Für normalverteilte Daten wurde der zweiseitige *Student's t-Test* verwandt, für nicht normalverteilte Daten wurde der *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test* verwandt. Für Kontingenzanalysen kategorialer Variablen wurde *Fisher's exact test* durchgeführt. Die Verläufe repetitiv gemessener Werte (perioperative kardiale Nekroseparameter) wurden mittels Mixed-Model-ANOVA (*Analysis of Variance*) zwischen den Gruppen verglichen. Statistische Signifikanz wurde bei  $P < 0.05$  angenommen.

## B.5.2 Ergebnisse

Die Verteilung und Mortalitätsraten der einzelnen Verfahren in den beiden Zentren sind in Abbildung 8 dargestellt. Hier zeigen sich einerseits die unterschiedliche Strategien, die in Gießen primär ONCAB-CA vorsieht, während in Bad Oeynhausen vorwiegend OPCAB angestrebt wird. Die Mortalitätsraten beider Verfahren sind bei allen Verfahren vergleichbar.



**Abbildung 8 30-Tages-Mortalität bei unterschiedlichen Operationsstrategien in Gießen und Bad Oeynhausen**

Abkürzungen: ONCAB-CA: Aortokoronare Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine und kardioplegischem Herzstillstand, ONCABG-BH: Aortokoronare Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine und ohne kardioplegischen Herzstillstand, OPCAB: Aortokoronare Bypass-Operation ohne Herz-Lungen-Maschine

Die Basischarakteristika der Studienpopulation zeigten geringe aber signifikante Unterschiede zwischen CA-Gruppe und No-CA-Gruppe hinsichtlich Ausprägung der KHK, Ausprägung chronischer Niereninsuffizienz sowie der Prävalenzen arterieller Hypertension und vorheriger Schlaganfälle. Die perioperative Risikoabschätzung gemäß EuroSCORE II zeigte ein erhöhtes Risikoprofil in der No-CA-Gruppe (Tabelle 2 links). Nach *Matching* verblieben 896 Patienten in der Analyse (CA-Gruppe: n=448,

No-CA-Gruppe: n=448). In der gematchten Population bestanden in den Basischarakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 2 rechts).

Parameter*	Unmatched study population n=1155			Matched study population n=896		
	Cardioplegic arrest n=622	No cardioplegic arrest n=533	p- value	Cardioplegic arrest n=448	No cardioplegic arrest n=448	p- value
Age [years]	67±11	68±11	0.22	67±11	67±11	0.77
Sex [female]	155(25)	110(21)	0.074	103(23)	95(21)	0.52
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	28±4.7	28±4.3	0.31	27±4.4	28±4.1	0.097
Initial presentation of AMI						
STEMI	212(34)	180(34)	0.91	155(35)	154(34)	0.94
NSTEMI	410(66)	353(66)		293(65)	294(66)	
Coronary artery disease						
1-vessel disease	15(2.4)	26(4.9)	0.034	10(2.2)	15(3.3)	0.46
2-vessel disease	86(14)	86(16)		64(14)	71(16)	
3-vessel disease	521(84)	421(79)		374(84)	362(81)	
Left main stenosis	282(45)	261(49)	0.22	213(48)	218(49)	0.74
PCI prior to CABG	111(18)	116(22)	0.095	85(19)	91(20)	0.61
Diabetes mellitus						
Without insulin	132(21)	93(17)	0.20	94(21)	80(18)	0.50
With insulin	104(17)	84(16)		67(15)	70(16)	
Chronic kidney disease stage						
No or Stadium I	278(45)	195(37)	0.040	197(45)	174(39)	0.25
Stadium II	242(39)	235(44)		183(42)	191(43)	
Stadium III	76(12)	79(15)		51(12)	67(15)	
Stadium IV	19(3.1)	20(3.8)		10(2.3)	13(2.9)	
Left-ventricular ejection fraction at admission						
≤ 20%	46(7.5)	34(6.4)	0.14	33(7.4)	28(6.3)	0.49
21 – 30%	59(9.6)	74(14)		49(11)	62(14)	
31 – 50%	227(37)	210(40)		164(37)	180(40)	
≥ 50%	279(46)	212(40)		197(45)	177(40)	
Troponin I at admission [µg/l]	14±37	15±35	0.85	14±40	14±132	0.77
Arterial hypertension	540(87)	429(81)	0.004	370(83)	363(81)	0.54
History of apoplex	57(9.2)	24(4.5)	0.002	24(5.4)	20(4.5)	0.54
EuroSCORE II	8.8±11	11±13	0.01	10±12	10±11	0.81

**Tabelle 2 Basischarakteristika**

\*Kontinuierliche Parameter: Mittelwert±Standardabweichung; Kategoriale Parameter: n(%)

Abkürzungen: AMI: Akuter Myokardinfarkt, CABG: Aortokoronare Bypass-Operation, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, PCI: Perkutane Koronarintervention, STEMI: ST-Hebungsinfarkt

Der präoperative Zustand der Patienten wurde mittels verschiedener klinischer, hämodynamischer und laborchemischer Parameter bestimmt. Hier zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare Werte. Die präoperativen Blutdruckwerte, Serum-Laktat und arterieller pH zeigen, dass im Mittel eine

hämodynamische Stabilität bei den Patienten bestand. Diese wird jedoch in 25% (CA-Gruppe) bzw. 29% (No-CA-Gruppe;  $p=0.20$ ) durch den Einsatz von Inotropika erreicht. Außerdem wurde in 30% (CA-Gruppe) bzw. 13% der Patienten (No-CA-Gruppe;  $p<0.01$ ) präoperativ eine IABP eingesetzt (Tabelle 3).

Parameter	Cardioplegic arrest n=448	No cardioplegic arrest n=448	p-value
Cardiopulmonary resuscitation <24h before surgery	35(7.8)	45(10)	0.24
Intubation before entering the operation room	36(8.0)	51(11)	0.091
Preoperative use of inotropes	111(25)	130(29)	0.20
Preoperative IABP	132(30)	59(13)	<0.01
Dual antiplatelet therapy	112(25)	95(21)	0.18
Preoperative laboratory investigations			
Hemoglobin [g/l]	131±18	135±20	<0.001
Hematocrit [%]	39±5.4	39±5.8	0.012
GFR [ml/min]	85±33	84±34	0.73
Lactate [mmol/l]	1.2±1.5	1.0±0.9	0.19
Blood pressure at induction of anesthesia [mmHg]			
Systolic	124±29	115±30	<0.01
Mean	85±18	79±20	<0.01
Heart rate at induction of anesthesia [/min]	81±19	83±20	0.16
Blood gases at induction of anesthesia			
pH	7.4±0.6	7.4±0.7	0.38
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	40±7.3	39±5.9	0.46
pO <sub>2</sub> [mmHg]	83±16	82±20	0.64

**Tabelle 3 Präoperativer klinischer Status, Hämodynamik und laborchemische Parameter**

\*Kontinuierliche Parameter: Mittelwert±Standardabweichung; Kategoriale Parameter: n(%)

Abkürzungen: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, IABP: Intraaortale Ballonpumpe

Die intraoperativen Daten (Tabelle 4) zeigen eine im Vergleich zur No-CA-Gruppe (201min.) verlängerte Operationsdauer in der CA-Gruppe (217min.;  $p<0.001$ ). Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation zwischen CA-Gruppe und den Patienten der No-CA-Gruppe, die mittels ONCAB-BH operiert wurden, unterschied sich nicht signifikant (103min. vs. 99min.;  $p=0.29$ ). In der CA-Gruppe bestand eine geringere Rate der LIMA-Verwendung (88% vs. 93%;  $p=0.018$ ), jedoch eine erhöhte Rate der RIMA- oder A. radialis-Verwendung (21.8% vs. 15.8%), so dass arterielle Grafts insgesamt vergleichbar häufig verwandt wurden. Die Anzahl der distalen Anastomosen war in der CA-Gruppe signifikant höher als in der No-CA-Gruppe (3.4 vs. 3.0;  $p<0.001$ ).

Parameter*	Cardioplegic arrest n=448	No cardioplegic arrest n=448	p-value
<b>Operative strategy</b>			
On-Pump CABG with cardioplegic arrest	448(100)	0	<0.001
On-Pump CABG beating heart	0	144(32)	
Off-Pump CABG	0	304(68)	
<b>Operation time [min]</b>	217±65	201±55	<0.001
<b>Extracorporeal circulation time, if applied [min]</b>	103±38	99±44	0.29
<b>Cardioplegic arrest time, if applied [min]</b>	60±22	n.a.	n.a.
<b>Minimal intraoperative Hemoglobin [g/l]</b>	91±9.7	94±10	0.01
<b>Minimal intraoperative Hematocrit [%]</b>	27±3.0	28±3.0	0.15
<b>Grafts</b>			
Left internal mammary artery	394(88)	415(93)	0.018
Right internal mammary artery	80(18)	61(14)	0.081
Radial artery	17(3.8)	8(1.8)	0.068
Greater saphenous vein	384(86)	380(85)	0.83
<b>Number of distal anastomoses</b>	3.4±1.1	3.0±0.9	<0.001

Tabelle 4 Intraoperative Daten

\*Kontinuierliche Parameter: Mittelwert±Standardabweichung; Kategoriale Parameter: n(%)

Abkürzungen: CABG: Aortokoronare Bypass-Operation

Die postoperativen Daten zeigen eine vergleichbare 30-Tages-Mortalität in beiden Gruppen (CA-Gruppe: 7.8%, No-CA-Gruppe: 6.9%;  $p=0.52$ ). Postoperative Schlaganfälle mit höhergradiger funktioneller Einschränkung ( $>$ Rankin II) traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (CA-Gruppe: 1.8%, No-CA-Gruppe: 2.4%;  $p=0.64$ ). Postoperatives akutes Nierenversagen (ANV) wurde in der CA-Gruppe seltener beobachtet als in der No-CA-Gruppe: Hier waren vor allem schwergradige ANV (AKIN III) reduziert (8.2% vs. 15.5%). Postoperative mechanische Kreislaufunterstützung war in der No-CA-Gruppe häufiger nötig als in der CA-Gruppe. Dies betraf sowohl die postoperative Implantation einer IABP (8.3% vs. 5.1%;  $p=0.063$ ) als auch die intraoperative (2.9% vs. 1.6%;  $p=0.036$ ) oder postoperative Implantation eines ECLS (Tabelle 5).

Parameter*	Cardioplegic arrest n=448	No cardioplegic arrest n=448	p-value
30-day mortality	35(7.8)	31(6.9)	0.52
Stroke>Rankin II	8(1.8)	11(2.4)	0.64
Acute kidney injury			
No	225(52)	208(47)	0.011
AKIN I	137(31)	131(29)	
AKIN II	39(8.9)	37(8.3)	
AKIN III	36(8.2)	69(15.5)	
Hemodialysis	44(10)	56(12.5)	0.22
Postoperative mechanical circulatory support			
Intra-aortic balloon pump			
Intraoperative implantation	32(7.1)	34(7.6)	0.79
Postoperative implantation	23(5.1)	37(8.3)	0.063
ECLS			
Intraoperative implantation	7(1.6)	13(2.9)	0.036
Postoperative implantation	5(1.1)	11(2.5)	0.041

Tabelle 5 Postoperative Outcomes

\*Kontinuierliche Parameter: Mittelwert±Standardabweichung; Kategoriale Parameter: n(%)

Abkürzungen: AKIN: Acute kidney injury network, ECLS: Extraorporeal life support.

Die perioperative Freisetzung der myokardialen Nekroseparameter Troponin I und CK-MB zeigte in beiden Gruppen vergleichbare Baseline-Werte. Postoperativ steigen Troponin I und CK-MB bis zum ersten postoperativen Tag an und fallen dann im weiteren Verlauf ab. Zwischen CA-Gruppe und No-CA-Gruppe zeigt die ANOVA keinen signifikanten Unterschied zwischen den Verlaufskurven (TNI:  $p=0.74$ ; CK-MB:  $P=0.86$ ; Abbildung 9).

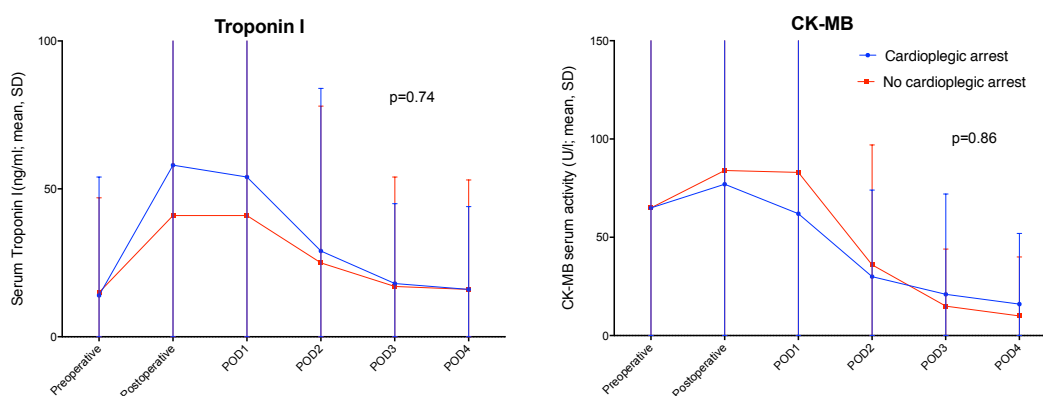


Abbildung 9 Perioperative Freisetzung myokardialer Nekroseparameter

Abkürzungen: POD: Postoperativer Tag

Die Patienten wurden ein Jahr nach Operation schriftlich mittels Zusendung eines Fragebogens kontaktiert. Das *Follow up* bezüglich Überlebens war für 96% (856/896) der Patienten vorhanden. Im Ein-Jahres-Überleben zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (CA-Gruppe: 86%; No-CA-Gruppe: 85%;  $p=0.62$ ). Schlaganfälle traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Die Patienten der CA-Gruppe gaben in einer höheren Zahl das Auftreten eines erneuten Myokardinfarkts an (4.9% vs. 0.9%;  $p=0.003$ ).

Parameter*	Cardioplegic arrest	No cardioplegic arrest	p-value
<b>Survival</b>	361/418(86)	373/438(85)	0.62
<b>Re-Myocardial infarction</b>	15/309(4.9)	3/323(0.9)	0.003
<b>Stroke &gt;Rankin II</b>	17/303(5.6)	16/315(5.1)	1.00

**Tabelle 6 Ein-Jahres-Follow up**

\* Kategoriale Parameter: n(%)

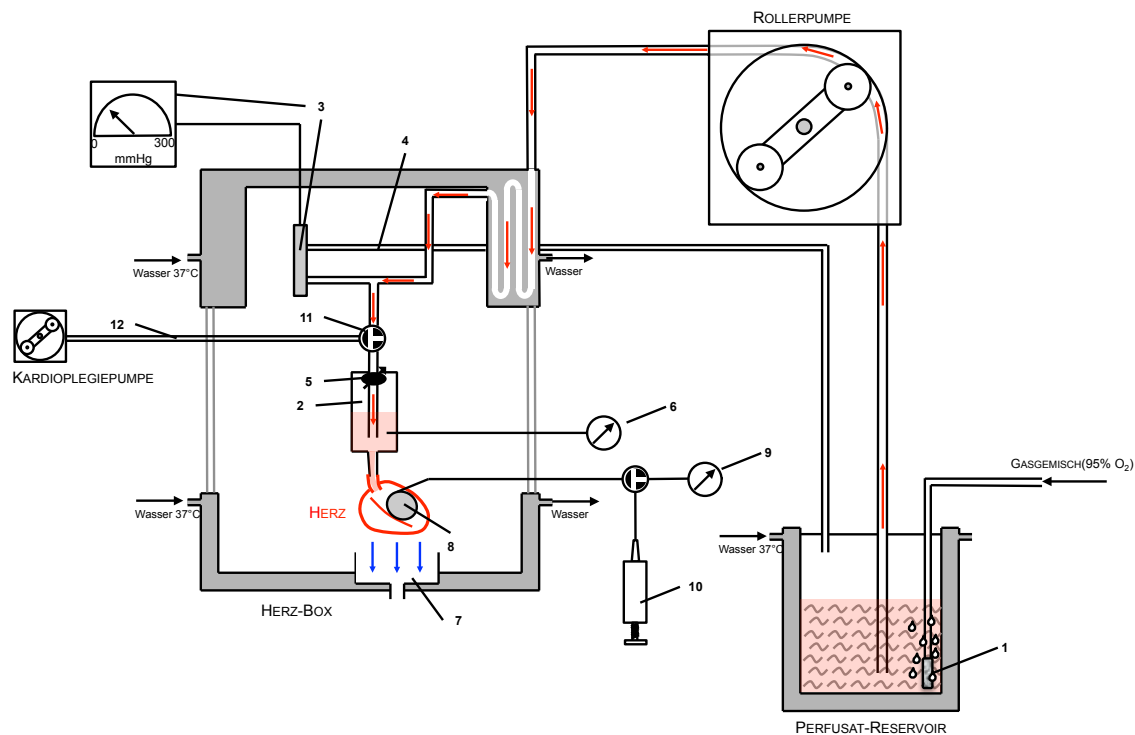
### B.5.3 Zusammenfassung

CABG bei AMI ist mit oder ohne Kardioplegie mit vergleichbaren Ergebnissen durchführbar. Die perioperative Myokardschädigung scheint durch die Wahl des Verfahrens nicht beeinflusst zu werden.

## **B.6 Myokardprotektion bei akut infarzierten isolierten Rattenherzen**

### **B.6.1 Myokardprotektion im Langendorff-Modell**

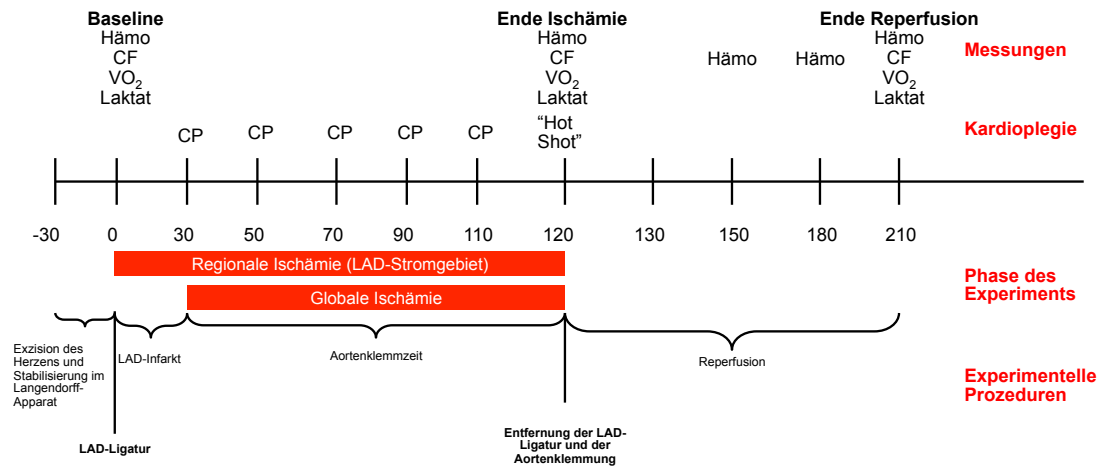
Für unsere Versuche wurde Rattenherzen exzidiert und unmittelbar in einen Langendorff-Apparat (Fa. Hugo Sachs, Hugstetten, Deutschland) eingespannt<sup>288</sup>. Dieser wurde in unserem Versuchsaufbau mit einem Perfusat auf der Basis boviner Erythrozytenkonzentrate mit Krebs-Henseleit-Puffer befüllt<sup>289</sup>. Der Langendorff-Apparat arbeitet mit einer Rollerpumpe und einem Druckbegrenzer, so dass die Perfusion unter konstanten Druckbedingungen mit 70mmHg stattfindet (Abbildung 10)



**Abbildung 10 Langendorff-Modell zur Perfusion isolierter Rattenherzen aus Boening et al.<sup>289</sup>**

Der Langendorff-Apparat wird mit Hilfe eines Wärmetauschers auf eine Temperatur von 36°C eingestellt. Das Perfusat wird über eine Fritte mit einem Gasgemisch aus 95% O<sub>2</sub> und 5% CO<sub>2</sub> begast (1). Das Perfusat wird über eine Rollerpumpe in den Aortenblock (2) gepumpt (rote Pfeile: Perfusionsrichtung). Der gewünschte konstante Perfusionsdruck wird über einen Druckbegrenzer (3) eingestellt. Wenn der Druck in der Perfusionsleitung den eingestellten Druck übersteigt, öffnet ein Umleitungsventil im Druckbegrenzer und leitet den überschüssigen Fluss zurück (4) zum Perfusat-Reservoir. Der Aortenblock enthält eine Flussmesssonde (5) und eine Druckmesssonde (6), über die der Koronarfluss und der Perfusionsdruck gemessen werden. Aus dem Herz tropfendes Koronarsinusblut (blaue Pfeile) wird über in einem Effluat-Kollektor (7) gesammelt. A elastischer Ballon im linken Ventrikel (8) ist mit einem Druckabnehmer (9) verbunden, um die Druckentwicklung der isovolumentrischen Kontraktion zu messen. Das Flüssigkeitsvolumen im Ballon wird über eine Spritze (10) modifiziert. Um eine Myokardischämie zu induzieren wird ein Dreiwegehahn (11) in der Perfusionsleitung so umgestellt, dass der Zufluss von Perfusat geblockt ist und statt dessen Kardioplegielösung über eine Kardioplegieleitung (12) in den Aortenblock geleitet werden kann.

Für die Versuche wurde der in Abbildung 11 dargestellte Ablauf angewandt. Dieser simulierte den zeitlichen und therapeutischen Ablauf bei Patienten, die wegen eines AMI chirurgisch myokardrevaskularisiert werden: Nach Exzision und Einbringen in den Langendorff-Apparat stabilisierten sich die Herzen hämodynamisch über eine Phase von ca. 20min. Danach wurde zur Induktion eines Vorderwandinfarkts eine Ligatur der LAD gesetzt. Nach 30min. regionaler Ischämie wurde die Aorta geklemmt (globale Ischämie) und kardioplegische Lösung appliziert. Die Kardioplegieapplikationen wurden alle 20min. wiederholt, bis eine Aortenklemmzeit von 90min. erreicht war. Danach wurde die Perfusion des Herzens wieder freigegeben (Reperfusion). Vor, während und nach der Ischämie wurden die mechanische Herzarbeit (isovolumentrische Kontraktion) und der myokardiale Metabolismus gemessen (Parameter, s. Tabelle 7).



**Abbildung 11 Versuchsaufbau der Perfusionsexperimente** aus Boening et al. <sup>289</sup>

Abkürzungen: CF: Koronarfluss, CP: Kardioplegie, LAD: Left anterior descending artery; Ramus interventricularis anterior, VO<sub>2</sub>: Myokardiale O<sub>2</sub>-Extraktion

Parameter	Messmethode	Bedeutung
CF: coronary flow (Koronarfluss)	Flussmessung im Aortenblock	Maß für die Koronardurchblutung
LVEDP: Left-ventricular end-diastolic pressure (linksventrikulärer enddiastolischer Druck)	Druckmessung über den intraventrikulären Ballon	Maß für die linksventrikuläre diastolische Relaxation
LVSP: Left-ventricular systolic pressure (linksventrikulärer systolischer Druck)	Druckmessung über den intraventrikulären Ballon	Maximaler systolischer linksventrikulärer Druck
LVpdP: Left-ventricular peak developed pressure (maximale linksventrikuläre Druckentwicklung)	Differenz zwischen LVSP und LVEDP	Maß für die maximale isovolumetrische linksventrikuläre systolische Druckentwicklung
dLVPdt <sub>max</sub> : Derived left-ventricular pressure by time <sub>max</sub> (Ableitung der positiven linksventrikulären Druckentwicklung über die Zeit)	Erste positive Ableitung des LVSP	Frühsystolische Anstiegssteilheit der linksventrikulären Druckkurve: Maß für die Kontraktionsgeschwindigkeit (velocity)
dLVPdt <sub>min</sub> : Derived left-ventricular pressure by time <sub>min</sub> (Ableitung der negativen linksventrikulären Druckentwicklung über die Zeit)	Erste negative Ableitung des LVSP	Diastolische Abfallsteilheit der linksventrikulären Druckkurve: Maß für die Relaxationsgeschwindigkeit
MVO <sub>2</sub> : Myocardial volume oxygen consumption (Myokardialer Sauerstoffverbrauch)	Messung der arteriellen (SO <sub>2art</sub> ) und der venösen (SO <sub>2ven</sub> ) Sauerstoffsättigung mittels Blutgasanalyse. Berechnung von MVO <sub>2</sub> :  $MVO_2 = CF * (SO_{2art} - SO_{2ven}) * (c / 760 * 100)$ c=Bunsen-Löslichkeitskoeffizient für Sauerstoff bei 37°C=0.0227ml O <sub>2</sub> /ml	Maß für den myokardialen Sauerstoffverbrauch
MVLac: Myocardial lactate production (Myokardiale Laktatproduktion)	Messung der arteriellen und der venösen Laktatkonzentration. Berechnung der Laktatproduktion:  $MVLac = CF * (Lac_{ven} - Lac_{art}) * 100$	Maß für myokardiale Laktatproduktion im Rahmen anaeroben Stoffwechsels

Tabelle 7 Während der Perfusionsexperimente erhobene Parameter

### **B.6.2 Warmblutkardioplegie oder Kaltblutkardioplegie – vergleichbare Myokardprotektion bei akut infarzierten Herzen?**

Im Rahmen des beschriebenen Versuchsaufbaus (Abbildung 11) wurde bei isolierten Rattenherzen im Langendorff-Modell ein akuter Myokardinfarkt der LAD induziert und die Herzen nach 30min. ungeschützter regionaler Ischämie in einen kardioplegischen Herzstillstand überführt. Dieser wurde entweder mittels Kaltblutkardioplegie nach Buckberg (Inf-Buck; n=8) oder mittels Warmblutkardioplegie nach Calafiore (Inf-Cala; n=8) induziert. Nach 90min. kardioplegischem Herzstillstand wurden während der Reperfusion mechanische und metabolische Parameter der isovolumentrischen Myokardkontraktion erfasst. Zusätzlich wurden als Kontrolle Herzen ohne vorherige Induktion eines Myokardinfarkts nach entsprechendem Protokoll mittels Calafiore-Kardioplegie (Non-Inf-Cala; n=8) oder Buckberg-Kardioplegie (Non-Inf-Buck; n=8) kardioplegiert und reperfundiert.

Die metabolischen und mechanischen Parameter zu Beginn waren in den vier Gruppen identisch. Durch Induktion des Myokardinfarkts durch LAD-Ligatur kam es zu einer Depression der mechanischen Herzleistung (LVpdP vor Infarkt: Inf-Cala  $82 \pm 6.3$  mmHg; Inf-Buck  $93 \pm 9.5$  mmHg, LVpdP nach Infarkt: Inf-Cala  $56 \pm 25$  mmHg; Inf-Buck  $66 \pm 26$  mmHg). Zu Beginn der Reperfusion zeigte sich in den infarzierten Herzen ein erhöhter LVEDP im Vergleich zu den nicht-infarzierten Herzen im Sinne einer vermehrten diastolischen Dysfunktion, die möglicherweise auf einen vermehrten Ischämie-Reperfusionsschaden hindeuten könnte. Diese Erhöhung war insbesondere in der Inf-Cala-Gruppe zu beobachten. Tendenziell war die isovolumentrische Druckentwicklung in den infarzierten Herzen zu Beginn der Reperfusion niedriger als in den nicht-infarzierten Herzen. Hier zeigte sich zwischen den beiden Kardioplegielösungen kein Unterschied. Nach 90min. Reperfusion bestand zwischen den vier Gruppen kein signifikanter Unterschied des LVpdP (Inf-Cala 56% Ausgangswert, Inf-Buck 54% Ausgangswert, Non-Inf-Cala 62% Ausgangswert, Non-Inf-Buck 65% Ausgangswert;  $p=0.64$ ) oder des  $dLVpdP_{max}$  (Inf-Cala 79% Ausgangswert, Inf-Buck 73% Ausgangswert, Non-Inf-Cala 83% Ausgangswert, Non-Inf-Buck 89% Ausgangswert;  $p=0.72$ ). Der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die myokardiale Laktatproduktion zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die planimetrische Analyse zeigte in beiden Infarkt-Gruppen eine identische Ausdehnung des Infarktareals (Inf-Cala 25%, Inf-Buck 2%;  $P=0.99$ )<sup>290</sup>.

Cite this article as: Boening A, Assling-Simon L, Heep M, Boengler K, Niemann B, Schipke J *et al.* Blood cardioplegia for cardiac surgery in acute myocardial infarction: rat experiments with two widely used solutions. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2018; doi:10.1093/icvts/ivy011.

## Blood cardioplegia for cardiac surgery in acute myocardial infarction: rat experiments with two widely used solutions

Andreas Boening<sup>a,\*</sup>, Lena Assling-Simon<sup>a</sup>, Martina Heep<sup>a</sup>, Kerstin Boengler<sup>b</sup>, Bernd Niemann<sup>a</sup>,  
Julia Schipke<sup>c</sup>, Christian Mühlfeld<sup>c</sup> and Philippe Grieshaber<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Giessen, Germany

<sup>b</sup> Department of Physiology, Justus Liebig University, Giessen, Germany

<sup>c</sup> Institute of Functional and Applied Anatomy, Hannover Medical School, Hannover, Germany

\* Corresponding author. Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Rudolf-Buchheim-Strausse 7, 35392 Giessen, Germany. Tel: +49-641-98544300; fax: +49-641-98544309; e-mail: andreas.boening@chiru.med.uni-giessen.de (A. Boening).

Received 16 August 2017; received in revised form 18 December 2017; accepted 6 January 2018

### Abstract

**OBJECTIVES:** Blood cardioplegia (BCP) can be used in different ways to protect the heart from ischaemia–reperfusion injury during cardiac surgery. Because there could be differences between warm and cold intermittent cardioplegia with or without warm reperfusion, we investigated the influence of 2 blood cardioplegia solutions on cardiac function, metabolism and infarct size in stable and infarcted rat hearts.

**METHODS:** The hearts of 32 male Wistar rats were excised and inserted into a blood-perfused isolated heart apparatus. In 16 hearts, an acute myocardial infarction was induced by ligation of the left anterior descending coronary artery at least 30 min before aortic clamping. After aortic clamping, either Calafiore or Buckberg BCP was administered. During reperfusion, coronary blood flow, left ventricular developed pressure and  $dp/dt$  max were recorded, and oxygen consumption and lactate production were determined. The infarct size after 90 min of reperfusion was measured by triphenyl tetrazolium chloride staining. The hearts of rats without infarction were investigated using transmission electron microscopy.

**RESULTS:** In hearts without infarction, haemodynamic recovery was similar for Calafiore and Buckberg solutions: left ventricular developed pressure [Cala 62% of baseline (BL), Buck 58% BL] and  $dp/dt$  max (Cala 83% BL, Buck 89% BL). Coronary flow, which was slightly less in infarcted hearts, also recovered similarly after the administration of the 2 BCP solutions (Cala 65% BL, Buck 68% BL). During reperfusion, lactate production was similar (Cala 0.85 ml/min, Buck 1.0 ml/min), and the cellular oedema index and mitochondrial swelling were comparable between the 2 groups. In hearts with infarction, left ventricular developed pressure (Cala 58% BL, Buck 56% BL) and  $dp/dt$  max (Cala 79% BL, Buck 72% BL) showed similar recovery for reperfusion with Calafiore or Buckberg BCP. In addition, coronary flow recovered similarly (Cala 54% BL, Buck 57% BL). During reperfusion, myocardial oxygen consumption was lower in the Cala (67% BL) than in the Buck (82% BL) group, but lactate production was similar between the Cala (1.1 ml/min) and the Buck (1.1 ml/min) groups. Myocardial infarct size was also similar in the Cala group (24%) and in the Buck group (26%).

**CONCLUSIONS:** In stable perfused rat hearts and in an *in vitro* model of acute myocardial infarction, the 2 BCP solutions offer equally good myocardial protection.

**Keywords:** Blood cardioplegia • Myocardial revascularization • Myocardial infarction • Ischaemia–reperfusion injury

### INTRODUCTION

Acute myocardial infarction can be treated by either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting (CABG) [1]. If CABG is the method chosen for myocardial revascularization, the procedure is usually carried out using a heart–lung machine [2]. In this case, different cardioplegia solutions are available for inducing cardiac arrest. The most commonly used blood cardioplegia (BCP) solutions are Buckberg and Calafiore [3–6]. The main differences between the 2 solutions are that (i) Buckberg BCP provides a strategy to arrest, perfuse and reperfuse

the heart with different compositions of the same solution, whereas Calafiore BCP simply keeps the heart from beating; (ii) Buckberg BCP contains several electrolytes that are mixed with blood in a 1:4 ratio, whereas Calafiore BCP only contains potassium and magnesium that are added to the cardioplegia blood flow via a perfusor; (iii) Buckberg BCP is first applied cold and then—at the end of the cardioplegia phase—warm ('hot shot'), whereas Calafiore BCP is applied warm at extracorporeal circulation temperature. There are 2 comparisons regarding the clinical application of these BCP solutions available in the literature [7, 8], which show certain differences between the groups treated with

one or the other BCP. Onorati *et al.* [8] compared a Calafiore-like BCP with a Buckberg BCP and found that in patients with Calafiore BCP, postoperative cardiac function was improved, the need for transfusions was reduced and the postoperative hospital stay was shorter. Hayashi *et al.* [7] described the 'beneficial myocardial protective effects' of a Calafiore-like solution that corresponded to better LV function, lower creatine kinase-MB levels, and less catecholamine support compared with patients receiving Buckberg's solution.

To our knowledge, however, no experimental data comparing the 2 BCP solutions have been reported. Because hearts in acute myocardial infarction are probably more prone to ischaemia-reperfusion damage during cardiac surgery than stable hearts with intact coronary circulation, we investigated rat hearts without and with infarctions. In addition, because there could be differences between warm and cold intermittent cardioplegia with or without warm reperfusion, we investigated the influence of these 2 widely used BCP solutions on cardiac function, metabolism and infarct size in an *in vitro* rat heart model of myocardial infarction.

## MATERIALS AND METHODS

### Experimental model

A Langendorff apparatus (Hugo Sachs, Hugstetten, Germany) was filled with freshly prepared filtered, heparinized bovine erythrocyte concentrates and warmed to a temperature of 36°C. Physiological conditions were maintained: The haemoglobin content of our perfusion solution was between 6.0 and 7.0 mg/dl. End-diastolic pressure was adjusted to 10–12 mmHg by adding or subtracting the volume from the balloon during the first perfusion period of 30 min. After starting the experiment by clamping the aorta, the volume was kept constant.

The model has already been described in more detail [9, 10]. After excision of the hearts and during the reperfusion period on the Langendorff apparatus, a myocardial infarction was created in the infarction group (16 hearts) by ligation of the left anterior descending coronary artery (LAD) for 30 min. A control group (16 hearts) did not undergo ligation. In each group, either cold (4°C) Buckberg BCP (Köhler Chemie, Bensheim, Germany) or warm (36°C) Calafiore BCP (hospital mixture) was administered in an antegrade fashion in each of the 8 hearts; this was repeated every 20 min until an aortic clamping time of 90 min was reached

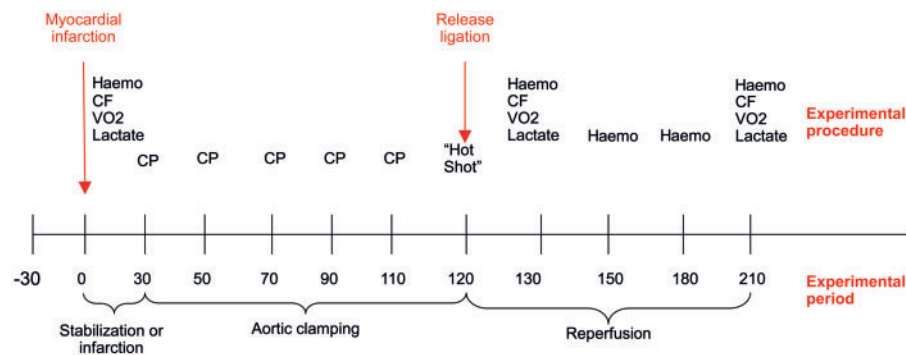
(Fig. 1). The ligature was removed before reperfusion of the heart. To mimic the clinical situation where reperfusion with BCP is combined with warm (36°C) extracorporeal circulation, the heart was suspended in a heated (36°C) chamber. Myocardial temperature was not monitored, but it is also not monitored in our clinical setting. Moreover, we tried to mimic the clinical reality with a cold human heart in a warm chest actively warmed by extracorporeal circulation to 36°C, and we rewarmed the rat heart slowly between the reinfusion periods.

During 90 min of reperfusion, functional parameters were recorded: coronary blood flow, left ventricular developed pressure and contractility ( $dp/dt$  max).

Isovolumetric measurement of left ventricular (LV) performance was carried out using a compliant latex balloon inserted in the LV across the mitral valve that was connected to a pressure transducer. The volume of the saline-filled balloon was kept constant during the entire experiment. LV performance was assessed by measurement of LV systolic pressure and LV end-diastolic pressure (mmHg; LV systolic pressure - LV end-diastolic pressure = LV developed pressure). Positive and negative first derivatives of LV systolic pressure ( $+dP/dt$  and  $-dP/dt$ ; mmHg/s) were recorded by a transducer amplifier module (TAM-A, Harvard Apparatus, Hugstetten, Germany) and calculated by the software 'Isoheart' (Harvard Apparatus). While aortic pressure was held at a constant 70 mmHg by a pressure controller, coronary flow (ml/min) was measured. The results were calculated as % of baseline (BL) to correct for initial differences (Table 1). BL haemodynamic measurements were taken after the 30-min stabilization period and before ligation of the LAD or aortic clamping.

After 10 min of reperfusion, oxygen consumption and lactate content in the cardiac inflow (aortic cannula) and outflow (coronary sinus blood) were measured. For sulphur dioxide (SO<sub>2</sub>) measurements, RapidLab 348 (Siemens, Eschborn, Germany) was used. For lactate measurements, Radiometer ABL800 Flex (Radiometer, Krefeld, Germany) was used.

Because we wanted to show a dynamic, time-dependent process instead of a transcardiac gradient, we calculated oxygen consumption and lactate production. Myocardial oxygen consumption was calculated according to the standard formula:  $MVO_2 = \text{coronary flow} \times (SO_{2art} - SO_{2ven}) \times (c/760) \times 100$ . The results were calculated as % of BL to compensate for initial differences. Myocardial lactate production was calculated according to the following formula:  $MVLac = \text{coronary flow} \times (Lac_{art} - Lac_{ven}) \times 100$ .



**Figure 1:** Timeline of the experiment in minutes showing the timing of actions and interventions for the application of Buckberg or Calafiore blood cardioplegia in rat hearts subjected to a 30-min myocardial infarction. 'Hot shot' refers to warm Buckberg cardioplegia at the end of the clamping time. CF: coronary flow; CP: cardioplegia; Hemo: haemodynamic measurements; VO<sub>2</sub>: oxygen consumption.

**Table 1:** Baseline values of haemodynamic parameters

	Buckberg infarction (n = 8)	Calafiore infarction (n = 8)	Buckberg intact (n = 8)	Calafiore intact (n = 8)
Coronary flow (ml/min)	4 ± 0.3	4 ± 0.4	3 ± 0.3	4 ± 0.3
MVO <sub>2</sub> (ml/min × 100 g)	12.5	14.3	n.m.	n.m.
MVLac (ml/min)	-0.34	0.04	n.m.	n.m.
LVDP (mmHg)	93 ± 9.5	82 ± 6.3	99 ± 9.3	87 ± 12.3
dLVP dtmax	2343 ± 228	2298 ± 179	3222 ± 367	2929 ± 514
dLVP dtmin	-1946 ± 163	-1824 ± 126	-1959 ± 192	-1782 ± 273

Values are presented as mean ± standard deviation.

dLVP: derivatives of left ventricular systolic pressure; LVDP: left ventricular developed pressure; MVLac: myocardial lactate production; MVO<sub>2</sub>: myocardial oxygen consumption; n.m.: not measured.

## Blood cardioplegia

Following euthanasia, the hearts of 32 (age: 3–4 months, weight: 225–350 g) male Wistar rats (Janvier, St Berthevin, France) were quickly excised, cannulated and inserted into the blood-perfused isolated heart apparatus. Sixteen hearts were perfused with cold Buckberg BCP and 16 hearts with warm Calafiore BCP.

Cold Buckberg BCP was administered in a 4:1 (blood:BCP) dilution. The initial BCP application was calculated as the amount of BL coronary flow + 30% (in ml/min); applications were repeated every 20 min (Table 2).

The initial dose of warm BCP consisted of 14 ml of blood and 150 µl of Calafiore BCP ( $2.9 \times 10^{-3}$  mol potassium chloride and  $1.3 \times 10^{-3}$  mol magnesium sulphate) together with a 150-µl Calafiore BCP bolus for 3 min; the subsequent doses were 10 ml of blood and 225 µl of Calafiore BCP for 2 min (Table 2). An additional flow of 30% was provided for both BCP solutions. After having measured coronary flow during BL conditions (Fig. 1), we added a 30% safety margin to the BL flow to ensure that sufficient BCP was administered.

All experiments were approved by the regional authorities and conformed to the German Animal Protection Law.

## Infarct size planimetry

After 90 min of reperfusion, the hearts of the infarction group were removed from the perfusion apparatus and frozen at -20°C for 30 min. Subsequently, hearts were cut into 7–8 slices and incubated in 1.2% triphenyl tetrazolium chloride for 20 min at 37°C. Heart slices were then fixed in 7% formalin at room temperature overnight. Digital images were taken for both sides of the heart slices with a M60 microscope (Leica, Wetzlar, Germany) at 2.5-fold magnification. Infarct size was determined by planimetry using the Leica Application Suite LAS version 4.6 (Leica).

## Electron microscopy

The non-infarcted hearts were fixed by vascular perfusion via the aortic cannula with 1.5% glutaraldehyde, 1.5% paraformaldehyde in 0.15 M HEPES buffer. The hearts were stored in the fixative at 4°C for at least 24 h. Thereafter, the left ventricle of the hearts was sampled by systematic uniform random sampling to give every part of the left ventricle an equal chance of entering the analysis [11]. The embedding procedure involved postfixation in

**Table 2:** Composition of blood cardioplegia (crystalloid components): Buckberg solution I was applied for cold induction, solution II for cold reinfusion and solution III for the 'hot shot'

Components Buckberg	Concentration (mmol/l)	Components Calafiore	Concentration (mmol/l)
K <sup>+</sup>	I: 17.5	K <sup>+</sup>	I: 21.5
	II: 6.1		II: 16.7
	III: 7.4		
Na <sup>+</sup>	I: 8.1	Cl <sup>-</sup>	I: 21.5
	II: 8.4		II: 16.7
	III: 7.8		
Cl <sup>-</sup>	I: 22.3	MgSO <sub>4</sub>	I: 8.7
	II: 13.8		II: 6.4
	III: 14.2		
Na <sup>+</sup> glutamate	I: 0		
	II: 0		
	III: 14.1		
Na <sup>+</sup> aspartate	I: 0		
	II: 0		
	III: 13.9		
THAM	I: 8.7		
	II: 9.1		
	III: 13.3		
Citric acid × H <sub>2</sub> O	I: 0.9		
	II: 0.9		
	III: 3.5		
Na <sup>+</sup> citrate × H <sub>2</sub> O	I: 5.2		
	II: 5.5		
	III: 19.8		
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> × 2H <sub>2</sub> O	I: 0.9		
	II: 0.9		
	III: 3.6		
Glucose × H <sub>2</sub> O	I: 184.8		
	II: 193.9		
	III: 204.5		

For Calafiore solution application, see text. The concentrations are given for the ready-to-use mixture of blood and cardioplegia (Buckberg: blood:cardioplegia = 4:1; Calafiore: blood:cardioplegia = 44:1 for the initial dose and 94:1 for the subsequent doses).

Cl: chloride; H<sub>2</sub>O: water; K: potassium; MgSO<sub>4</sub>: magnesium sulphate; Na: sodium; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: monosodium phosphate; THAM: tris-(hydroxy-methyl)amino methane.

osmium tetroxide, *en bloc* staining in half-saturated uranyl acetate, dehydration in an ascending acetone series and finally embedding in epoxy resin. Semi- and ultrathin sections were cut using an ultramicrotome and stained with toluidine blue or lead

citrate and uranyl acetate, respectively. Using electron microscopy and morphometry, 2 parameters were assessed to quantify the degree of ischaemia-reperfusion injury of the cardiomyocytes: a cellular oedema index, which rises when cardiomyocytes swell [9, 10], and the volume-to-surface ratio of mitochondria (VS ratio), which provides a suitable parameter to evaluate ischaemia-induced swelling of mitochondria [12].

## Statistical analysis

Haemodynamic parameters obtained at different time points after the end of cardioplegia or opening of the aortic clamp were expressed relative to BL and analysed using SPSS statistical software version 24 (IBM, Ehningen, Germany). Intergroup differences regarding haemodynamic parameters and the results of cardiac metabolism (response variables) over time were analysed using 2-factor mixed analysis of variance models with 'time' (categorical) as within-subjects factor and 'group' (categorical: 'Buckberg infarction', 'Calafiore infarction', 'Buckberg non-infarction' and 'Calafiore non-infarction') as between-subjects factor. Tukey's *post hoc* test was used if any difference was observed. Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation. Statistical significance was assumed at a level of  $P < 0.05$ .

## RESULTS

No significant difference was observed in haemodynamic recovery between the groups. In rat hearts with or without anterior myocardial infarction, haemodynamic recovery was similar for the 2 BCP solutions: left ventricular developed pressure (Inf-Cala 56% BL, Inf-Buck 54% BL, Non-inf-Cala 62% BL, Non-inf-Buck 65% BL;  $P = 0.64$ ) and  $dp/dt_{max}$  (Inf-Cala 79% BL, Inf-Buck 73% BL, Non-inf-Cala 83% BL, Non-inf-Buck 89%;  $P = 0.72$ ) showed similar recovery after 90 min of reperfusion (Fig. 2). In addition, coronary flow recovered similarly (Inf-Cala 54% BL, Inf-Buck 55% BL, Non-inf-Cala 65% BL, Non-inf-Buck 68% BL;  $P = 0.46$ ) after Calafiore or Buckberg BCP (Fig. 3). While LV end-diastolic pressure was low after both BCP solutions in the hearts without infarction, it rose during the ischaemia period after both BCP solutions in the infarcted hearts (Fig. 3).

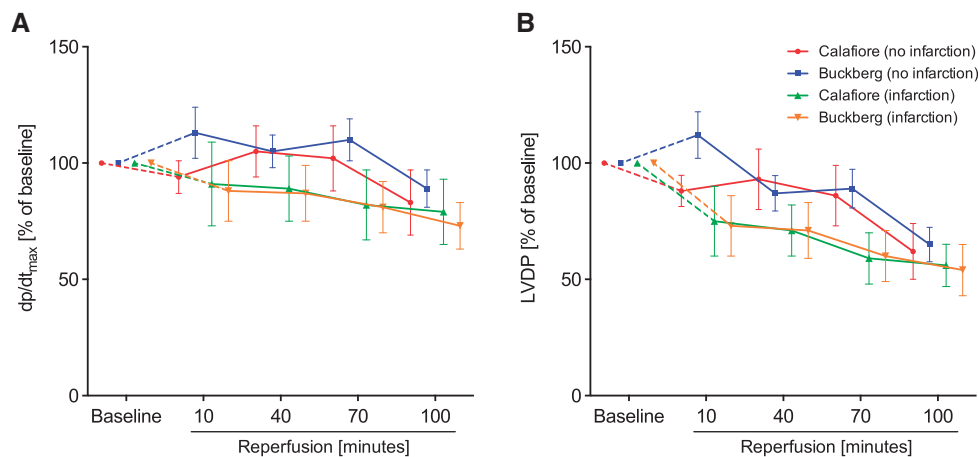
During reperfusion, myocardial oxygen consumption was slightly lower in the Calafiore (13.7 ml/min; 67% BL) than in the Buckberg group (16.0 ml/min; 82% BL), although this was not a significant difference ( $P = 0.47$ ), and lactate production was similar in the 2 BCP groups (both 1.1  $\mu$ mol/min). In hearts without infarction, lactate production was similar in the Calafiore (0.85 ml/min) and Buckberg groups (1.0  $\mu$ mol/min;  $P = 0.74$ ). The creation of a myocardial infarction was successful in each heart: after LAD ligation, we saw a reduction of functional parameters in the infarction group (Table 3). The size of the infarction was evaluated after 90 min of reperfusion: myocardial infarct size was similar between the Calafiore (25%) and Buckberg groups (25%;  $P = 0.99$ ) (Fig. 4).

Hearts of both cardioplegia groups without infarction showed subtle signs of ischaemia-reperfusion injury (Fig. 5). These subtle alterations were similar after the 2 BCP treatments, and the ultrastructure of cardiomyocytes was almost normal in these groups. The morphometric evaluation of mitochondrial swelling (volume-to-surface ratio of mitochondria; Cala  $0.15 \pm 0.03$ , Buck  $0.12 \pm 0.01$ ) and of the cellular oedema index (Cala  $0.68 \pm 0.24$ , Buck  $0.53 \pm 0.01$ ) substantiated this qualitative observation. Hearts with infarction could not be subjected to electron microscopy because of the special staining for the determination of the infarct size.

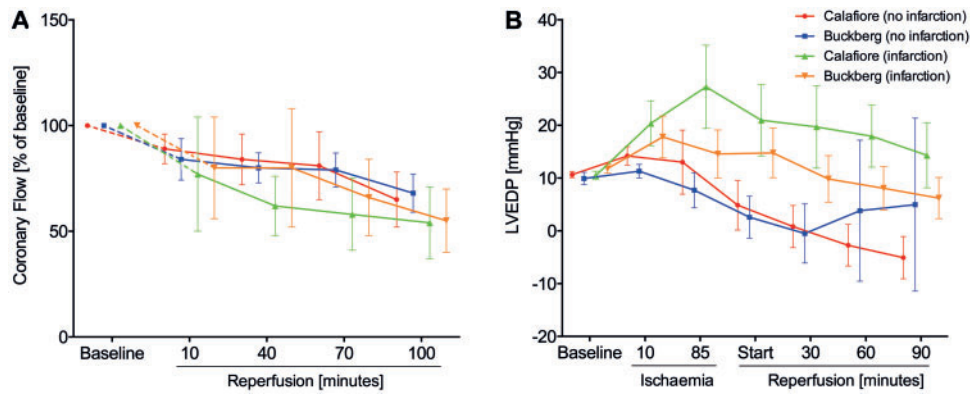
## DISCUSSION

We found that in an *in vitro* adult rat heart model, haemodynamic performance and metabolic parameters can be maintained using either Calafiore or Buckberg BCP solutions, whether after acute myocardial infarction or without induced cardiac injury. In hearts without infarction, haemodynamic, metabolic and structural recovery was similar for the 2 types of BCP. The same applies to rat hearts with acute myocardial infarction.

To our knowledge, this is the first *in vitro* comparison of these 2 types of cardioplegia solutions. Experimental comparisons between 2 different blood cardioplegia forms are very rare, because a blood-perfused isolated heart model is needed. We previously attempted to test different types of BCP in a rat heart model with crystalloid perfusion, but efforts failed in most of the cases because the hearts did not recover after the clamping period. It is not clear why our experiments with a combination of



**Figure 2:** Haemodynamic recovery of cardiac function is similar after the application of Buckberg or Calafiore blood cardioplegia. The results for  $dp/dt_{max}$  (A) and LVDP (B) are shown. LVDP: left ventricular developed pressure.



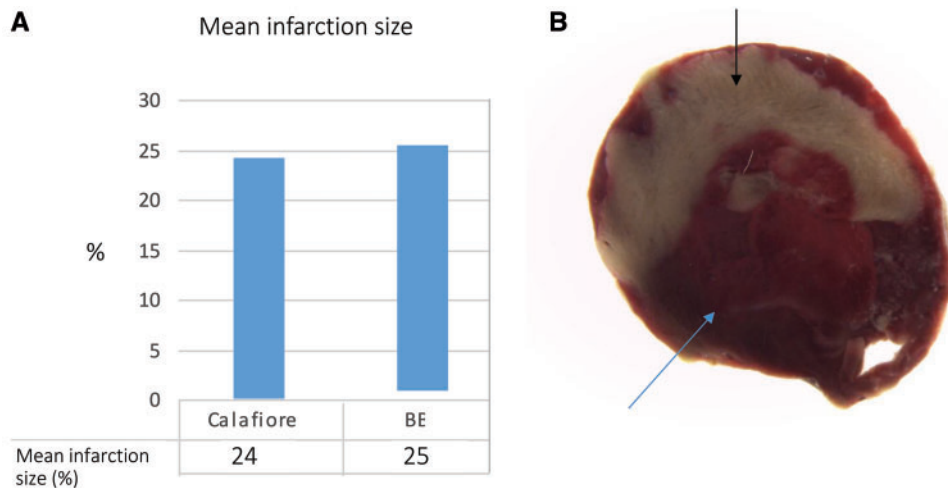
**Figure 3:** (A) Coronary flow is similar after Buckberg or Calafiore blood cardioplegia. (B) LVEDP rose during the ischaemic period more in the infarcted hearts than in the non-infarcted hearts. LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure.

**Table 3:** Changes of haemodynamic parameters before and after the induction of myocardial infarction by coronary ligation

	Calafiore before infarction (n = 8)	Calafiore after infarction (n = 8)	Buckberg before infarction (n = 8)	Buckberg after infarction (n = 8)
LVDP (mmHg)	82 ± 6.3	56 ± 25	93 ± 9.5	66 ± 26
dLVP dtmax	2298 ± 179	1625 ± 661	2343 ± 228	1668 ± 602
dLVP dtmin	-1824 ± 126	-1177 ± 489	-1946 ± 163	-1323 ± 518

Values are presented as mean ± standard deviation.

dLVP: derivatives of left ventricular systolic pressure; LVDP: left ventricular developed pressure.

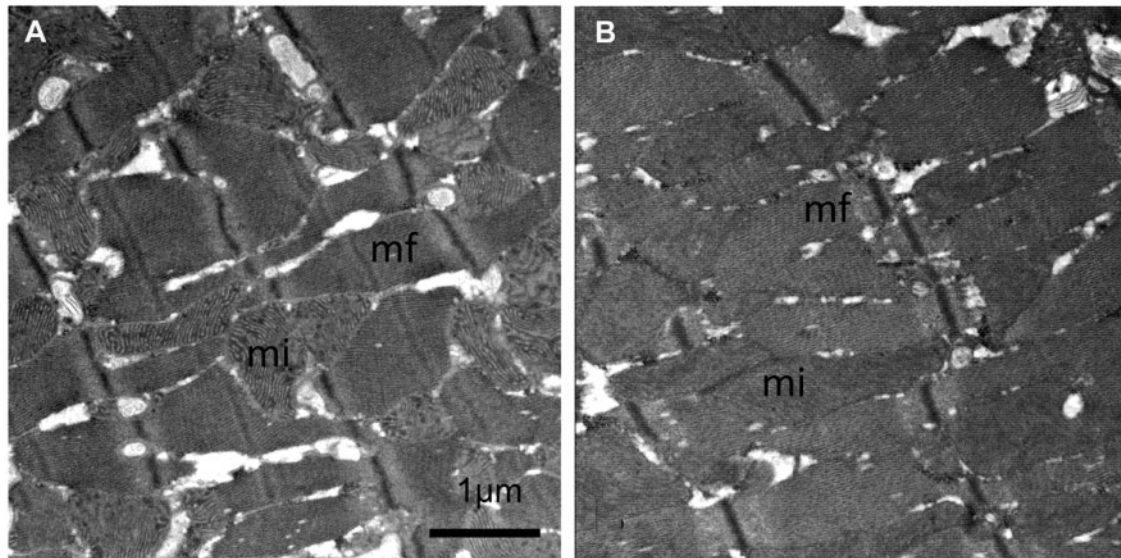


**Figure 4:** Size of the myocardial infarction in slices of rat hearts after left anterior descending coronary artery ligation for 30 min, aortic clamping with Calafiore or Buckberg cardioplegia for 90 min and reperfusion for 90 min. (A) Comparison of the results of planimetry of the infarcted areas. (B) Typical appearance of the infarcted area (pale tissue, black arrow) compared with the non-infarcted area (red tissue, blue arrow) after coronary artery ligation. BJ = Buckberg BCP.

crystalloid perfusion and BCP were unsuccessful; we used the same protocol, the same ischaemia time and the same method of cardioplegia. However, there were 2 differences between the crystalloid-perfused and the blood-perfused models: one was the perfusion solution, and the other was the coronary flow situation. During crystalloid perfusion, we used a constant-flow model with varying pressure levels; during blood perfusion, we used a constant-pressure model with varying flows.

In a blood-perfused model employed in this study, we found the recovery to be excellent; on the other hand, this makes it difficult to compare 2 cardioplegia strategies, because the deterioration from BL and the difference during reperfusion are only minor in each of the groups tested.

The 2 types of cardioplegia have been investigated clinically [7]; however, the authors used a different cardioplegia strategy (intermittent antegrade combined with continuous retrograde



**Figure 5:** Electron microscopy of adult rat hearts after 90 min of ischaemia with Buckberg cardioplegia (A) and after 90-min aortic clamping with Calafiore cardioplegia (B). mi and mf are placed in the respective cell components. mf: myofibrils; mi: mitochondria.

application) in very hypertrophied hearts. Therefore, the modifications of this study [7] cannot be compared with our strategy. Another group [8] compared the 2 cardioplegia solutions and found advantages (less myocardial damage and better systolic and diastolic function) for the Calafiore BCP solution over the Buckberg BCP solution. This difference in myocardial function cannot be confirmed in our experimental setting, whether with or without myocardial infarction.

The difference between the Calafiore and Buckberg solutions is substantial in many ways. Calafiore BCP is easy to produce, because it only requires blood and a syringe containing a solution with a mixture of potassium and magnesium. The production of Buckberg BCP is more difficult and more expensive, and instead of mixing it in our pharmacy, we purchase it from a company. In addition, the application of Buckberg cardioplegia is more difficult as there are different solutions and temperatures for induction and maintenance of cardiac arrest and for reperfusion of the heart. On the other hand, only the Buckberg solution addresses the problem of reperfusion with the 'hot shot' at the end of the cardioplegia time, while induction and maintenance of cardiac arrest are achieved with cold Buckberg cardioplegia. With regard to the temperature of cardioplegia, it is conceivable that the lack of a difference between the warm and cold solutions in our experiments is associated with the fact that the myocardium in the cold cardioplegia was continually allowed to warm up and then cool down throughout the ischaemia, which may have impacted the efficacy of the protection. We do not believe that rewarming is an issue, however, because in a previous study [9], we investigated Calafiore BCP at cold and warm temperatures and found the warm application to have advantages. Although this is counter-intuitive, other studies in clinical settings have also shown advantages for warm cardioplegia [11, 12]. In spite of the differences in the composition of the BCP solution, the 2 forms of cardioplegia show comparably good effects in protecting hearts from ischaemia-reperfusion injuries [13]. Ericsson *et al.* [14] found that warm or cold BCP provided similar myocardial protection in a pig myocardial infarction model. In contrast to our experiments, the BCP was given continuously. Although BCP

had some similarities to Buckberg BCP used, several adjuncts of Buckberg BCP were not given in Ericsson *et al.*'s study.

We have shown in our experiments described herein that similar myocardial protection with Calafiore and Buckberg BCP applies to not only uninjured hearts but also hearts with an acute myocardial infarction.

Buckberg [15] described not only a cardioplegic solution but also an elaborate strategy for controlled reperfusion of the heart to prevent akinetic cardiac scars following acute infarction. This strategy was examined experimentally [16] and was also found to be successful clinically [17]. Bhaya *et al.* [17] compared antegrade cardioplegia and combined application (antegrade and retrograde) using an integrated approach in a non-randomized patient cohort partially undergoing combination procedures, but notably there were no patients with acute myocardial infarction. Furthermore, their study did not compare Buckberg and Calafiore cardioplegia, and the follow-up was limited to 5 days post-surgery, which did not permit any conclusion about the long-term benefits of the integrated approach.

Thus far, the elaborate reperfusion concepts imposed by Buckberg *et al.* mentioned here are not routinely applied in the broad majority of cardiovascular surgical procedures for acute myocardial infarction. Instead, there is still much debate about the ideal protection strategy, especially in this challenging clinical context [1, 12, 18]. Many cardiac surgeons—if at all using cardioplegic arrest for CABG in acute myocardial infarction—prefer a simple approach using cardioplegia and reperfusion comparable to that used for CABG in non-infarcted hearts, which shows similar results (until 6 years postoperatively) for warm or cold blood cardioplegia in elective or emergency CABG [19]. It was our aim to simulate this real-world scenario in our experiments.

## Limitations

Although we have tried to mimic the clinical setting regarding temperature, application and composition of both types of BCP, our experimental setting is artificial in that it uses isolated rat hearts. Moreover, myocardial infarction is created in a beating

and perfused heart for only 30 min and not a working heart over a longer period of time. We made every effort to occlude the LAD at the same level on the anterior wall of the heart. Of course, the length, size and distribution area of the LAD can vary, and we were not able to take this into account. The infarct size of the rat hearts could not be measured before reperfusion.

Despite these limitations, there is no other experimental model that comes closer to the clinical setting. With our model, we were able to exclude patient characteristics that can influence the findings in clinical settings. Moreover, the end-points used in the clinical setting are often too general or non-invasive to be able to observe slight differences and changes in the myocardium of patients.

In our model, we used a buffered bovine erythrocyte suspension instead of whole rat blood, and we cannot be sure how this influenced our findings. In addition, the hearts are not perfused by rat blood but by blood from other species as described previously [20].

## CONCLUSION

In stable rat hearts, even after acute myocardial infarction, both Calafiore and Buckberg BCP solutions offer good myocardial protection.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to acknowledge the editorial assistance, formatting and language editing services of Elizabeth Martinson.

**Conflict of interest:** none declared.

## REFERENCES

- [1] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V *et al.* 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517–92.
- [2] Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K *et al.* Cardiac surgery in Germany during 2014: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:258–69.
- [3] Buckberg GD. Cardioplegia solutions—unproven herbal approach versus tested scientific study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:52–5.
- [4] Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G *et al.* Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:398–402.
- [5] Calafiore AM, Teodori G, Bosco G, Di Giammarco G, Vitolla G, Fino C *et al.* Intermittent antegrade warm blood cardioplegia in aortic valve replacement. *J Card Surg* 1996;11:348–54.
- [6] Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:127–39.
- [7] Hayashi Y, Ohtani M, Hiraishi T, Kobayashi Y, Nakamura T. 'Initial, continuous and intermittent bolus' administration of minimally-diluted blood cardioplegia supplemented with potassium and magnesium for hypertrophied hearts. *Heart Lung Circ* 2006;15:325–31.
- [8] Onorati F, Santini F, Dandale R, Ucci G, Pechlivanidis K, Menon T *et al.* 'Polarizing' microplegia improves cardiac cycle efficiency after CABG for unstable angina. *Int J Cardiol* 2013;167:2739–46.
- [9] Böning A, Hagmüller S, Heep M, Rohrbach S, Niemann B, Mühlfeld C. Is warm or cold calafiore blood cardioplegia better? Hemodynamic, metabolic, and electron microscopic differences. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:683–9.
- [10] Böning A, Rohrbach S, Kohlhepp L, Heep M, Hagmüller S, Niemann B *et al.* Differences in ischemic damage between young and old hearts—effects of blood cardioplegia. *Exp Gerontol* 2015;67:3–8.
- [11] Fan Y, Zhang A-M, Xiao Y-B, Weng Y-G, Hetzer R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:912–9.
- [12] Abah U, Roberts PG, Ishaq M, De Silva R. Is cold or warm blood cardioplegia superior for myocardial protection? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012;14:848–55.
- [13] Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, Deslauriers R, Tian G, Salerno TA *et al.* Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:787–95.
- [14] Ericsson AB, Takeshima S, Vaage J. Warm or cold continuous blood cardioplegia provides similar myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1999;68:454–9.
- [15] Buckberg GD. When is cardiac muscle damaged irreversibly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92(3 Pt 2):483–7.
- [16] Sjostrand F, Allen BS, Buckberg GD, Okamoto F, Young H, Bugyi H *et al.* Studies of controlled reperfusion after ischemia. IV: electron microscopic studies: importance of embedding techniques in quantitative evaluation of cardiac mitochondrial structure during regional ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:513–24.
- [17] Bhaya M, Sudhakar S, Sadat K, Beniwal R, Joshi D, George JF *et al.* Effects of antegrade versus integrated blood cardioplegia on left ventricular function evaluated by echocardiographic real-time 3-dimensional speckle tracking. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:877–84.
- [18] Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7:491–8.
- [19] Zeriuoh M, Heider A, Rahmanian PB, Choi Y-H, Sabashnikov A, Scherner M *et al.* Six-years survival and predictors of mortality after CABG using cold vs. warm blood cardioplegia in elective and emergent settings. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:180.
- [20] Podesser BK, Schirnhöfer J, Bernecker OY, Kröner A, Franz M, Semsroth S *et al.* Optimizing ischemia/reperfusion in the failing rat heart—improved myocardial protection with acute ACE inhibition. *Circulation* 2002;106(12 suppl 1):I-277.

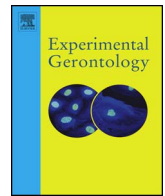
### **B.6.3 Unterscheidet sich die durch Kaltblutkardioplegie vermittelte Myokardprotektion zwischen adulten und seneszenten Rattenherzen?**

Um dem demographischen Wandel und dem damit verbundenen zunehmenden Auftreten seneszenten Patienten gerecht zu werden, müssen Fragestellungen, die auf eine optimierte Versorgung dieser vulnerablen Patientengruppe abzielen, in den Fokus rücken. Dies trifft auch auf die chirurgische Myokardrevaskularisation bei AMI zu. Gerade für ältere Patienten ist eine optimierte kardiale Erholung nach der Operation erforderlich, um eine rasche Mobilisation zu ermöglichen und Folgekomplikationen zu vermeiden.

Um zu untersuchen, ob sich die Effekte von Kaltblutkardioplegie nach Buckberg in Abhängigkeit vom Patientenalter unterscheiden, wurden adulte (Alter 3 Monate; n=8) und seneszente (Alter 24 Monate; n=24) Rattenherzen dem oben beschriebenen experimentellen Ablauf (Abbildung 11) unterzogen. Vor Beginn des Infarkts zeigte sich die mechanische Herzleistung in den seneszenten Herzen gegenüber den adulten Herzen tendenziell reduziert (LVpdP adult  $93 \pm 9.5 \text{ mmHg}$ , seneszent  $73 \pm 7.5 \text{ mmHg}$ ;  $p=0.16$ ; dLVPdt<sub>max</sub> adult  $2343 \pm 229 \text{ mmHg/s}$ , seneszent  $2048 \pm 158 \text{ mmHg/s}$ ;  $p=0.31$ ). Der Koronarfluss wurde auf Grund der signifikanten Gewichtsunterschiede zwischen seneszenten ( $2.1 \pm 0.25 \text{ g}$ ) und adulten Herzen ( $2.6 \pm 0.30 \text{ g}$ ;  $p=0.022$ ) auf das Herzgewicht normalisiert. Hier zeigte sich zu Beginn ein signifikant reduzierter Koronarfluss in der seneszenten gegenüber der adulten Gruppe ( $1.6 \pm 0.4 \text{ ml}/[\text{min} \cdot \text{g}]$  vs.  $2.0 \pm 0.3 \text{ ml}/[\text{min} \cdot \text{g}]$ ;  $p=0.04$ ).

Nach Infarktinduktion, Aortenklemmung und 90min. Reperfusion zeigten die seneszenten Herzen eine bessere mechanische Erholung als die adulten Herzen (LVpdP adult  $43 \pm 7.3 \text{ mmHg}$ , seneszent  $60 \pm 3.4 \text{ mmHg}$ ;  $p=0.03$ ; dLVPdt<sub>max</sub> adult  $1562 \pm 135 \text{ mmHg/s}$ , seneszent  $1967 \pm 186 \text{ mmHg/s}$ ;  $p=0.10$ ). Die metabolischen Parameter waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die planimetrisch bestimmte Infarktausdehnung war in der seneszenten Gruppe tendenziell geringer als in der adulten Gruppe (21% vs. 26%;  $p=0.45$ ).

Um den Einfluss des Gewichts der Tiere und der Herzen auf die myokardiale Funktion vor und nach dem Experiment zu evaluieren, wurden Körpergewicht und Herzgewichte mit den entsprechenden funktionellen Parametern korreliert: Hier zeigte sich signifikante inverse Korrelationen zwischen Herzgewicht und LVpdP zu Beginn ( $p=0.012$ ;  $R=-0.62$ ) sowie zwischen Körpergewicht und LVpdP zu Beginn ( $p=0.0064$ ;  $R=-0.65$ ). Dies legt eine reduzierte myokardiale Funktion mit zunehmendem Herz- oder Körpergewicht nahe. Interessanterweise zeigten sich tendenziell positive Korrelationen zwischen Herzgewicht und LVpdP nach Reperfusion ( $p=0.055$ ;  $R=0.49$ ) sowie zwischen Körpergewicht und LVpdP nach Reperfusion ( $p=0.0047$ ;  $R=0.5$ ). Dies bestätigt eine verbesserte Erholung mit zunehmendem Körper- oder Herzgewicht<sup>289</sup>.



## Buckberg's blood cardioplegia for protection of adult and senile myocardium in a rat in vitro model of acute myocardial infarction



Andreas Boening<sup>a</sup>, Lena Assling-Simon<sup>a</sup>, Martina Heep<sup>a</sup>, Kerstin Boengler<sup>b</sup>, Bernd Niemann<sup>a</sup>, Philippe Grieshaber<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Germany

<sup>b</sup> Department of Physiology, Justus Liebig University, Giessen, Germany

### ARTICLE INFO

Section Editor: Werner Zwerschke

#### Keywords:

Blood cardioplegia  
Myocardial revascularization  
Myocardial infarction  
Ischemia-reperfusion injury  
Myocardial protection

### ABSTRACT

**Background:** In patients undergoing surgical myocardial revascularization for acute myocardial infarction, excellent myocardial protection can be achieved by blood cardioplegia. We investigated the influence of age on cardiac function, metabolism, and infarct size using Buckberg's blood cardioplegia (BCP).

**Methods:** The hearts of male Wistar rats ("adult", age 3 months, n = 8; "senile", age 24 months, n = 8) were excised and mounted on a blood-perfused isolated heart apparatus. An acute myocardial infarction was induced by coronary artery ligation for 30 min before aortic clamping and infusion of Buckberg's BCP. Throughout the experiment, functional parameters were recorded: coronary blood flow (normalized by heart weight), left ventricular peak developed pressure (LVpDP), and positive and negative derived left ventricular pressure over time (dLVPdt<sub>max</sub> and dLVPdt<sub>min</sub>). Oxygen consumption (MVO<sub>2</sub>) and lactate production of the hearts were calculated. The infarct size after 90 min of reperfusion (in % of the area at risk) was measured with triphenyl tetrazolium chloride staining of the myocardium.

**Results:** The baseline coronary flow normalized by heart weight was significantly lower in the senile hearts (1.6 ± 0.4 ml/(min \* g)) compared with the adult hearts (2.0 ± 0.3 ml/(min \* g); p = 0.04). After 90 min of aortic clamping, hemodynamic function of senile hearts recovered better than that of adult hearts: LVpDP (adult 57% of baseline [BL]; senile 88% BL; p = 0.044) and dLVPdt<sub>max</sub> (adult 74% BL, senile 102% BL; p = 0.12). In contrast, myocardial infarct size was similar between the adult (26%) and senile (21%; p = 0.45) hearts, and coronary flow recovered to a similar extent (55% BL and 58% BL, respectively). During reperfusion, MVO<sub>2</sub> (80% BL and 81% BL) and lactate production (1.2 and 1.3 μmol/min) were similar in the two groups.

**Conclusion:** After acute myocardial infarction in a rat model, hearts recovered function after reperfusion with Buckberg's BCP solution. Hearts from aged animals recovered better than those from younger animals.

### 1. Introduction

In patients undergoing myocardial revascularization for acute myocardial infarction, excellent myocardial protection can be achieved by blood cardioplegia (BCP). Buckberg described one of the currently most used and best-investigated BCP solutions several years ago (Buckberg, 1987, 2001). To date, there is little knowledge about the effects of cardioplegia in senescent hearts; a positive effect of the addition of magnesium to cardioplegia solutions was shown by Tsukube et al. (1997), and McCully et al. (2006) showed reduced functional recovery after ischemia in senescent than in adult hearts. We previously investigated the influence of age on cardiac function, metabolism, and

ultrastructure using Buckberg's BCP and found that this solution can achieve good myocardial protection in adult as well as senile hearts (Böning et al., 2015). Thus far, an experimental acute myocardial infarction setting has not been used to investigate myocardial protection by cardioplegia in senile hearts. Thus, we examined whether Buckberg's BCP is equally effective in adult and senile infarcted hearts.

### 2. Material and methods

#### 2.1. Experimental model

We applied an experimental model simulating the clinical setting of

**Abbreviations:** ANOVA, Analysis of variance; BCP, blood cardioplegia; BL, Baseline; dLVPdt<sub>max</sub> and dLVPdt<sub>min</sub>, maximum and minimum derived left ventricular pressure over time; LAD, Left anterior descending artery; LVpDP, Left ventricular peak developed pressure; LVSP, Left ventricular systolic; MVO<sub>2</sub>, Myocardial oxygen consumption

\* Corresponding author at: Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Giessen, Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35392 Giessen, Germany.

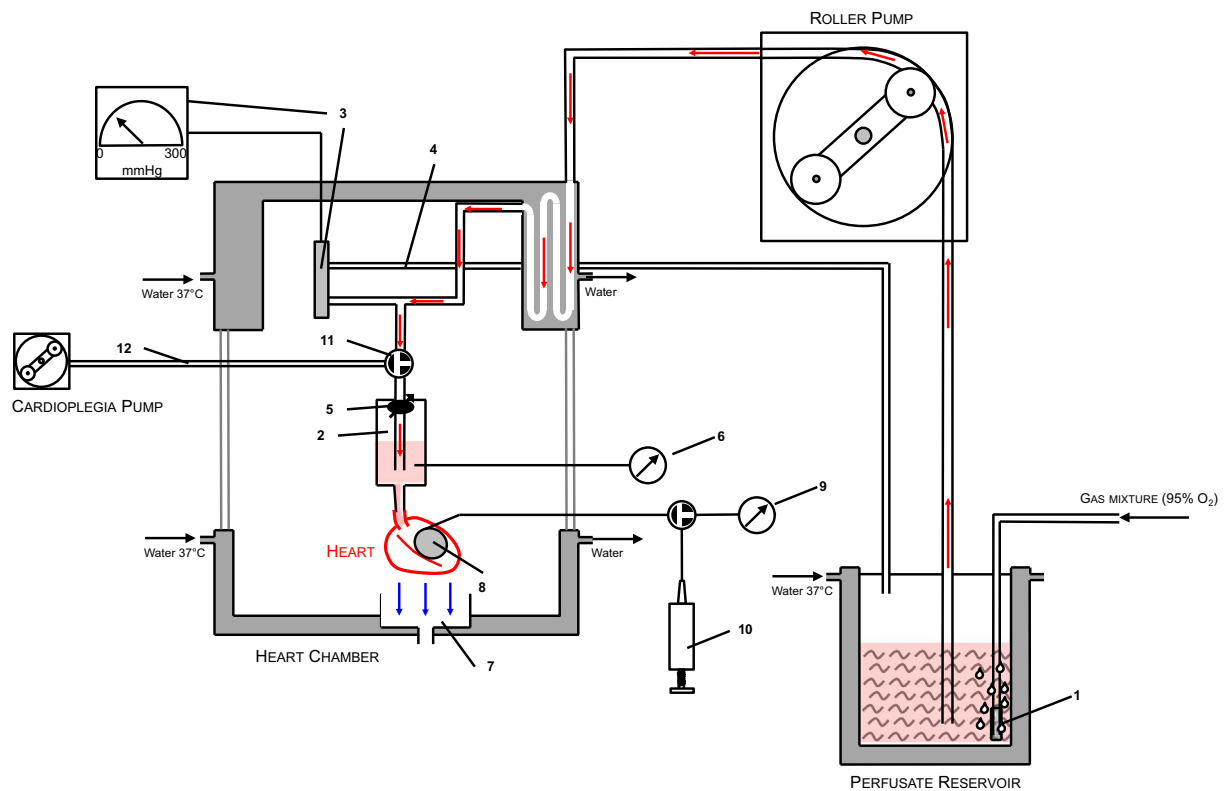
E-mail address: [philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de](mailto:philippe.grieshaber@chiru.med.uni-giessen.de) (P. Grieshaber).

<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.02.003>

Received 2 October 2017; Received in revised form 27 January 2018; Accepted 2 February 2018

Available online 10 February 2018

0531-5565/ © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.



**Fig. 1.** Schematic drawing of the experimental setup using a Langendorff apparatus (UG-SR Type 844, Hugo Sachs, Hugstetten, Germany). The walls of the perfusate reservoir and the heart chamber are warmed to 36 °C using a heat exchanger. The perfusate is oxygenated with a gas mixture containing 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> using a frit (1). The perfusate is pumped to the aortic block (2) by a roller pump (Hugo Sachs, Hugstetten, Germany; blood flow indicated by red arrows). The desired constant perfusion pressure of 70 mm Hg is adjusted at the pressure controller (3). If the pressure in the perfusion line exceeds the adjusted pressure, the pressure controller opens a valve deviating excessive flow back to the perfusate reservoir (4). In order to achieve a constant pressure of 70 mm Hg in the apparatus, the roller pump flow is increased until the pressure reaches 70 mm Hg. Then, the pump flow is further increased by 20%. Excessive pressure is deviated by the pressure controller. This way, the pressure is held constant and cannot fall below 70 mm Hg. The aortic block contains a flow probe (5) measuring the coronary flow and a pressure probe measuring the perfusion pressure (6). Coronary sinus blood dropping out of the heart (blue arrows) is collected in the effluate collector (7). A compliant balloon in the left ventricle (8) is connected to a pressure transducer (9) to measure isovolumetric left ventricular pressure work. The balloon volume is adjusted using a fine syringe (10). For induction of myocardial ischemia, a three-way stopcock in the perfusion line (11) is switched so that the arterial perfusion is blocked and cardioplegic solution can be pumped in the aortic block via the cardioplegia line (12). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

a patient suffering from acute myocardial infarction who needs to undergo coronary artery bypass grafting surgery with cardioplegic arrest. A Langendorff apparatus (IH-SR Type 844, Hugo Sachs, Hugstetten, Germany) was filled with a perfusate and warmed to 36 °C (Fig. 1).

The perfusate (with hemoglobin concentrations 6–7 g/l) consisted of freshly prepared, filtered, heparinized bovine erythrocyte concentrates present in Krebs-Henseleit buffer. To prepare the perfusate (with hemoglobin concentrations 6–7 g/l), 250 ml of the Krebs-Henseleit buffer (composition see Table 1) were mixed with 5 g of bovine serum albumin, 1 international unit of insulin and 250 ml of bovine erythrocyte concentrate. The perfusate was gassed with a gas mixture containing 5% CO<sub>2</sub> and 95% O<sub>2</sub> (Carbogen, Linde, Pullach, Germany) in order to obtain physiological pH before utilization. The

model has already been described in more detail (Böning et al., 2014, 2015).

After excision, the hearts were cannulated on the Langendorff apparatus and perfusion was initiated. Then, hemodynamic stabilization of the hearts was observed for 30 min. Thereafter, a myocardial infarction was created by ligation of the left anterior descending coronary artery (LAD) for 30 min (regional ischemia of the LAD territory). During the stabilization period and the regional ischemia period the hearts were considered to be stable if they were in stable rhythm (no ventricular arrhythmias), had stable left ventricular peak developed pressure (LVpDP) values and – except the infarction area – were looking well perfused. During this experimental series, no heart had to be discarded due to insufficient stability in either of these phases. After 30 min of regional ischemia, the aorta was “clamped” by blocking the arterial blood flow to the heart using a three-way stopcock in the aortic block (global ischemia). Using the sidearm of this stopcock (Fig. 1), cold (4 °C) Buckberg’s BCP was then administered into the coronary arteries via the aortic root. The flow rate of BCP application was calculated as the amount of baseline coronary flow + 30% (in ml/min) and BCP was administered for 4 min (Cold induction, total volume = 4 min × [baseline coronary flow + 30%]). BCP application was repeated every 20 min for 2 min each (reinfusion, total volume = 2 min × [baseline coronary flow + 30%]) until an aortic clamping time of 90 min was reached (Fig. 2). After 90 min, the “hot shot” (warm reinfusion; 36 °C warm BCP) was infused for 2 min according to the reinfusion delivery scheme.

Buckberg’s BCP was prepared using the erythrocyte solution used

**Table 1**

Composition of the Krebs-Henseleit buffer used to produce the perfusate. During preparation, the Krebs-Henseleit buffer was gassed with a gas mixture containing 5% CO<sub>2</sub> and 95% O<sub>2</sub>.

Components	Concentration (mmol/l)
NaCl	115.3
NaHCO <sub>3</sub>	26.9
KCl	3.89
MgSO <sub>4</sub>	1.3
CaCl <sub>2</sub>	2.5
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1.3
Glucose	15
NaEDTA	0.54

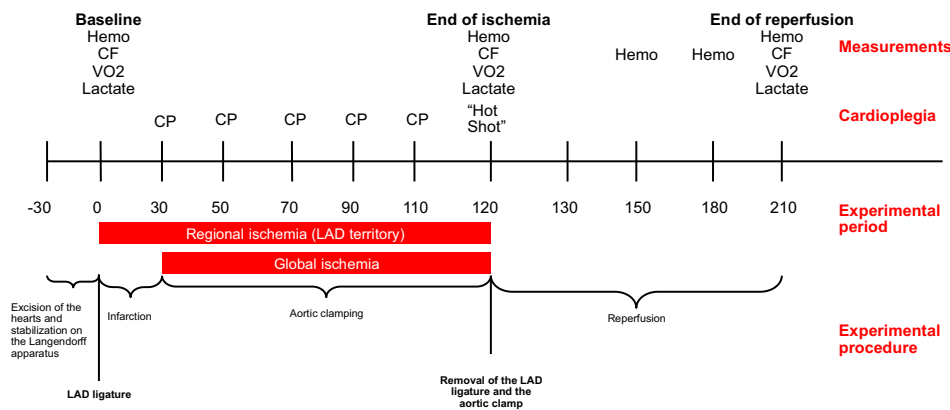


Fig. 2. Experimental setup. Timeline of the experiments with time points of measurements, indication of ischemia periods (red boxes) and interventions for Buckberg's BCP application in adult and senile rat hearts subject to 30 min LAD myocardial infarction (CP = cardioplegia, CF = coronary flow, LAD: Left anterior descending artery, VO<sub>2</sub> = myocardial oxygen consumption, Hemo = hemodynamic measurements). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 2

Composition of Buckberg's blood cardioplegia. Buckberg's solution I was applied for cold induction, solution II for cold reinfusion, and solution III for the "hot shot". The concentrations are given for the ready-to-use 4:1 mixture of blood and cardioplegia.

Components	Concentration (mmol/l)
K <sup>+</sup>	I: 17.46
	II: 6.11
	III: 7.40
Na <sup>+</sup>	I: 8.06
	II: 8.45
	III: 7.78
Cl <sup>-</sup>	I: 22.34
	II: 13.79
	III: 14.23
Na <sup>+</sup> -glutamate	I: 0
	II: 0
	III: 14.07
Na <sup>+</sup> -aspartate	I: 0
	II: 0
	III: 13.96
Trometamole	I: 8.73
	II: 9.15
	III: 13.31
Citric acid × H <sub>2</sub> O	I: 0.9
	II: 0.96
	III: 3.46
Na <sup>+</sup> -citrate × H <sub>2</sub> O	I: 5.2
	II: 5.46
	III: 19.82
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> × 2H <sub>2</sub> O	I: 0.94
	II: 0.98
	III: 3.56
Glucose × H <sub>2</sub> O	I: 184.84
	II: 193.86
	III: 204.52

for perfusion of the heart and a commercially available solution (Köhler Chemie, Bensheim, Germany) in a 4:1 ratio (Table 2). The cardioplegia was oxygenated using a gas mixture containing 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> until application. The mean hemoglobin concentration of the mixed BCP was 5.1 ± 0.3 g/l in both groups (p = 0.98).

After application of the 'hot shot', the LAD ligature was removed and perfusate flow to the aortic block re-established. The hearts were reperfused with the same perfusate as used before ischemia. To mimic the clinical situation where BCP is combined with warm (36 °C) extracorporeal circulation, the heart was maintained surrounded by air in a heated (36 °C) chamber. During 90 min of reperfusion, functional parameters were recorded: coronary blood flow, LVpdP, and velocity of contractility (dLVPdt<sub>max</sub>) and relaxation (dLVPdt<sub>min</sub>).

Isovolumetric measurement of left ventricular (LV) performance was carried out using a compliant latex balloon connected to a pressure transducer that was inserted into the LV across the mitral valve. The LV

balloon was filled with saline. The end-diastolic pressure was adjusted to 10–12 mm Hg by adding or subtracting volume from the balloon during the first perfusion period of 30 min. After starting the experiment by clamping the aorta, the balloon volume was kept constant.

LV performance was assessed by measurement of LV systolic pressure (LVSP) and LV end-diastolic pressure (mm Hg, LVSP – LV end-diastolic pressure = LV-peak developed pressure [LVpdP]). Positive and negative first derivatives of LSVP (dLVPdt<sub>max</sub> and dLVPdt<sub>min</sub>, mm Hg/s) were recorded by a transducer amplifier module (TAM-A, Harvard Apparatus, Holliston, USA) and calculated by the software "Isoheart" (Harvard Apparatus). While aortic pressure was held constant (70 mm Hg) by a pressure regulator (i.e. an adjustable flow resistor in the perfusion line limiting the blood pressure reaching the aortic block; Fig. 1), coronary flow (ml/min) was measured and reported normalized by the heart weight. No cardiac pacing was applied. The results were calculated as percent of baseline to correct for baseline differences.

After 10 min of reperfusion, oxygen and lactate content in the cardiac inflow (aortic block) and outflow (coronary sinus blood from the effluate collector) were measured. Myocardial oxygen consumption was calculated according to a standard formula: MVO<sub>2</sub> = coronary flow × (SO<sub>2art</sub> – SO<sub>2ven</sub>) × (c/760) × 100 (11). The results were calculated as % of baseline to compensate for baseline differences.

Myocardial lactate production was calculated using the formula MVLac = coronary flow × (Lac<sub>art</sub> – Lac<sub>ven</sub>) × 100.

## 2.2. Animals

The hearts of 8 adult (age: 3–4 months, mean body weight: 486 ± 22 g; mean heart weight: 2.1 ± 0.25 g) and 8 senile (age: 24 months, mean body weight: 629 ± 17 g, p < 0.001; mean heart weight: 2.6 ± 0.30 g, p = 0.022) male Wistar rats (Janvier, St. Berthevin, France) were quickly excised, cannulated and inserted into the blood-perfused isolated heart apparatus. The ratios between heart and body weight were comparable in adult (231 ± 25) and senile rats (241 ± 35; p = 0.48).

The experiments were announced to the regional authorities (Regional board Giessen) as required by German Animal Protection Law.

## 2.3. Infarct size planimetry

After 90 min of reperfusion, the hearts of the infarction group were removed from the perfusion apparatus and frozen at –20 °C for 30 min. Subsequently, hearts were cut into 12–14 slices and incubated in 1.2% triphenyl tetrazolium chloride for 20 min at 37 °C. Heart slices were then fixed in 7% formalin at room temperature overnight. Digital images were taken from both sides of the heart slices with a M60 microscope (Leica, Wetzlar, Germany) at 2.5-fold magnification. Infarct

size was determined by planimetry using the Leica Application Suite LAS version 4.6 (Leica).

#### 2.4. Statistical analysis

Hemodynamic parameters obtained at baseline and at different time points after the end of the ischemia period (during reperfusion) were expressed as baseline ratio and analyzed using SPSS statistical software version 24 (IBM, Armonk, USA). Intergroup differences regarding hemodynamic parameters and results of cardiac metabolism (response variables) over time were analyzed using linear mixed ANOVA (analysis of variance) models with fully crossed fixed effects “time” (categorical: 5 time points for hemodynamic measurements and 3 time points for metabolic measurements) and “group” (categorical: “Buckberg adult” and “Buckberg senile”). Scheffé’s post hoc test was performed in order to identify overall differences of those parameters between the groups. For more detailed group comparison of these parameters at the different time points, Student’s *t*-tests were performed for each parameter at each time point. Data are shown as mean  $\pm$  SD. Linear regression analysis was performed to analyze correlations between body weight and heart weight with LVpdP at baseline or LVpdP after 90 min. of reperfusion. Statistical significance was assumed at a level of  $p < 0.05$ .

### 3. Results

At baseline, the hemodynamic performance (LVpdP, dLVPdt<sub>max</sub> and dLVPdt<sub>min</sub>) of senile hearts was slightly reduced compared with adult hearts (Table 3). Although the absolute values of coronary flow (4.3  $\pm$  0.3 ml in both groups;  $p = 1.00$ ) were similar in both groups, the baseline coronary flow normalized by heart weight was significantly lower in the senile hearts (1.6  $\pm$  0.4 ml/(min \* g)) compared with the adult hearts (2.0  $\pm$  0.3 ml/(min \* g);  $p = 0.04$ ; Table 3).

Following aortic clamping and reperfusion, hemodynamic function of senile hearts recovered better than that of adult hearts: LVpdP (adult 57% of baseline (BL), senile 88% BL;  $p = 0.044$ ; Fig. 3A), contraction

velocity (dLVPdt<sub>max</sub>: adult 74% BL, senile 102% BL;  $p = 0.12$ ; Fig. 3C) and relaxation (dLVPdt<sub>min</sub>: adult 55% BL, senile 77% BL;  $p = 0.15$ ; Fig. 3D) showed better results after 90 min of reperfusion. The absolute values showed a significantly higher LVpdP of the senile compared with the adult hearts (60  $\pm$  3.4 mm Hg vs. 43  $\pm$  7.3 mm Hg;  $p = 0.03$ ). The other hemodynamic parameters showed non-significantly improved recovery after reperfusion in the senile hearts (Table 3). The absolute coronary flow values normalized by heart weight were lower in the senile hearts compared with the adult hearts at all measured time points. In contrast, relative coronary flow recovery (relative to the BL values) was similar in the adult (55% BL) and senile (58% BL;  $p = 0.95$ ) groups, respectively (Fig. 3B.). The mean heart rates during reperfusion were comparable in both groups (adult: 93% BL, senile 89% BL;  $p = 0.92$ ).

If analyzed globally for all examined animals, the heart weights ( $p = 0.012$ ,  $R = -0.62$ ; Fig. 4A) and the body weights ( $p = 0.0064$ ,  $R = -0.65$ ; Fig. 4B) correlated inversely with the LVpdP at baseline, indicating reduced myocardial function with increasing weights. Interestingly, LVpdP after 90 min. of reperfusion showed a trend to positive correlation with heart weight ( $p = 0.055$ ,  $R = 0.49$ ; Fig. 4A) and correlated significantly with body weight ( $p = 0.047$ ,  $R = 0.5$ ; Fig. 4B), suggesting improved myocardial recovery with increasing weights. The regression analyses for the groups (senile and adult) showed significant inverse correlations between body weight and LVpdP at baseline ( $p = 0.032$ ,  $R = -0.72$ ) as well as with LVpdP after 90 min. of reperfusion ( $p = 0.0396$ ,  $R = -0.72$ ) only in the senile group (Fig. 4B).

Myocardial infarct size (Fig. 5) was somewhat smaller in the senile group (21%) than in the adult group (26%;  $p = 0.45$ ) although this was not a statistically significant difference.

The creation of a myocardial infarction was successful in each heart as documented by the size of the infarction, which was evaluated after reperfusion. During reperfusion, lactate production (1.2 vs. 1.3  $\mu$ mol/min;  $p = 0.19$ ) and MVO<sub>2</sub> (80% BL and 81% BL;  $p = 0.88$ ) were similar in the adult and senile groups (Table 3, Fig. 6).

### 4. Discussion

This study investigated the recovery of adult and senile hearts in an in vitro rat model of myocardial infarction followed by temporary cardioplegic arrest using Buckberg’s BCP and subsequent reperfusion. The hemodynamic performance at baseline was reduced in the senile group compared to the control group, as shown in previous studies (Böning et al., 2015; Besse et al., 2004). In contrast to our expectations, we found that the hemodynamic function recovered better in the senile than in the adult hearts. The reason for this astonishing result is unclear, especially taking into account that in non-infarcted hearts, adult and senile hearts had a similar reaction to Buckberg’s cardioplegia (Böning et al., 2015). The infarct size tended to be smaller in senile hearts, but this was not significant. However, given that senile myocardium is more susceptible to unprotected ischemia compared with adult myocardium (Böning et al., 2015), equal or even slightly reduced infarct sizes in the senile group suggest that the myocardial protection was at least equally effective compared with the adult group. It is also possible that there is a “survival of the fittest” bias in favor of senescent hearts: only the fittest rats survive to 24 months under confinement conditions, whereas nearly all rats survive to 3 to 4 months. On the other hand, the antioxidative capabilities of erythrocytes in blood cardioplegia (Winterbourn and Stern, 1987; Brown et al., 1989) have been shown to reduce ischemia-reperfusion injury (Lapenna et al., 1994). In infarcted myocardium, this effect might be particularly relevant in senile myocardium compared with premature or adult myocardium. Lancaster et al. showed increased protective effects after induction of antioxidative enzymes in infarcted aged compared with adult rat hearts (Lancaster et al., 2011). However, experimental or clinical data addressing the specific effect of erythrocytes and their interaction with infarcted senile myocardium is not available. Further research is needed

**Table 3**

Hemodynamic and metabolic measurements. Values are presented as means  $\pm$  Standard deviations (dLVPdt<sub>max</sub> and dLVPdt<sub>min</sub>: maximum and minimum derived left ventricular pressure over time; LVpdP: left ventricular peak developed pressure).

Parameter	Adult (n = 8)	Senile (n = 8)	p-Value
Coronary flow/heart weight (ml/[min * g])			
Baseline	2.0 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.4	0.04
End of ischemia	1.8 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.2	0.19
End of reperfusion	1.3 $\pm$ 0.3	0.86 $\pm$ 0.1	0.24
LVpdP (mm Hg)			
Baseline	93 $\pm$ 9.5	73 $\pm$ 7.5	0.16
End of ischemia	63 $\pm$ 12	80 $\pm$ 5.1	0.21
End of reperfusion	43 $\pm$ 7.3	60 $\pm$ 3.4	0.03
dLVPdt <sub>max</sub> (mm Hg/s)			
Baseline	2343 $\pm$ 229	2048 $\pm$ 158	0.31
End of ischemia	1927 $\pm$ 289	2240 $\pm$ 147	0.35
End of reperfusion	1562 $\pm$ 135	1967 $\pm$ 186	0.10
dLVPdt <sub>min</sub> (mm Hg/s)			
Baseline	-1946 $\pm$ 163	-1555 $\pm$ 113	0.07
End of ischemia	-1493 $\pm$ 196	-1528 $\pm$ 139	0.89
End of reperfusion	-1038 $\pm$ 65	-1135 $\pm$ 55	0.27
Myocardial oxygen consumption (ml/[min * 100 g])			
Baseline	13 $\pm$ 2.8	13 $\pm$ 1.5	0.92
End of ischemia	16 $\pm$ 3.2	14 $\pm$ 2.8	0.64
End of reperfusion	9.9 $\pm$ 2.2	10 $\pm$ 1.4	0.87
Myocardial lactate production ( $\mu$ mol/min)			
Baseline	-0.34 $\pm$ 0.42	0.55 $\pm$ 0.13	0.08
End of ischemia	1.0 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.26	0.93
End of reperfusion	1.2 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.17	0.86

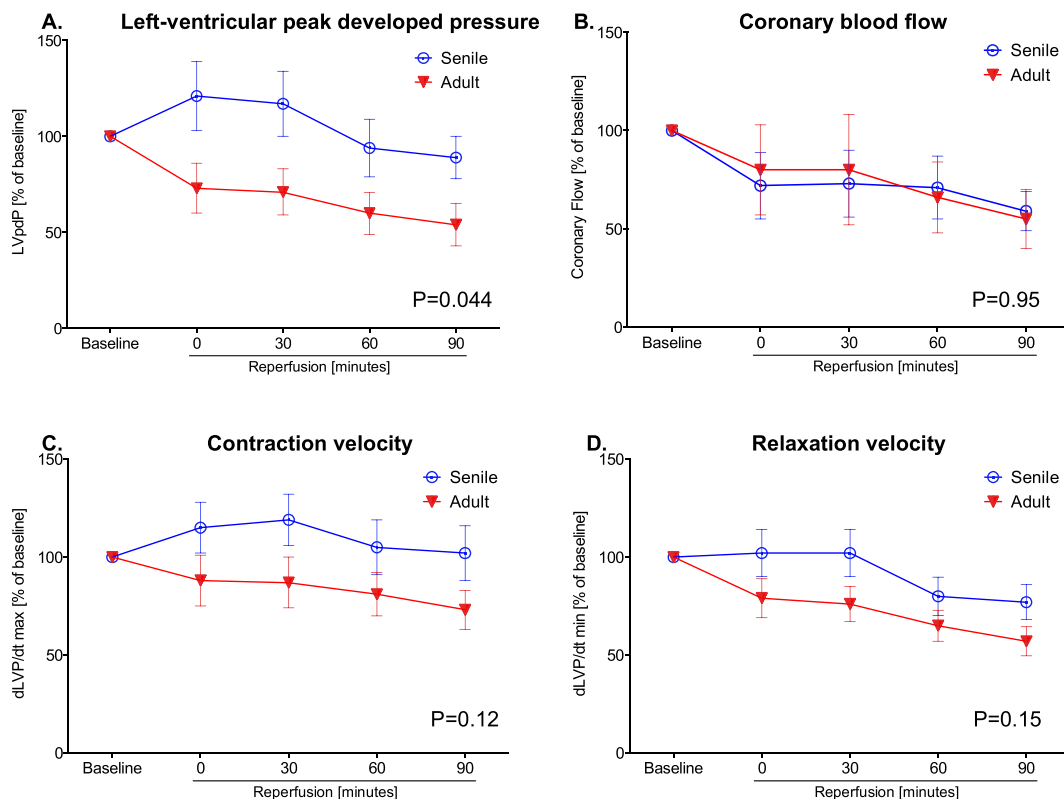
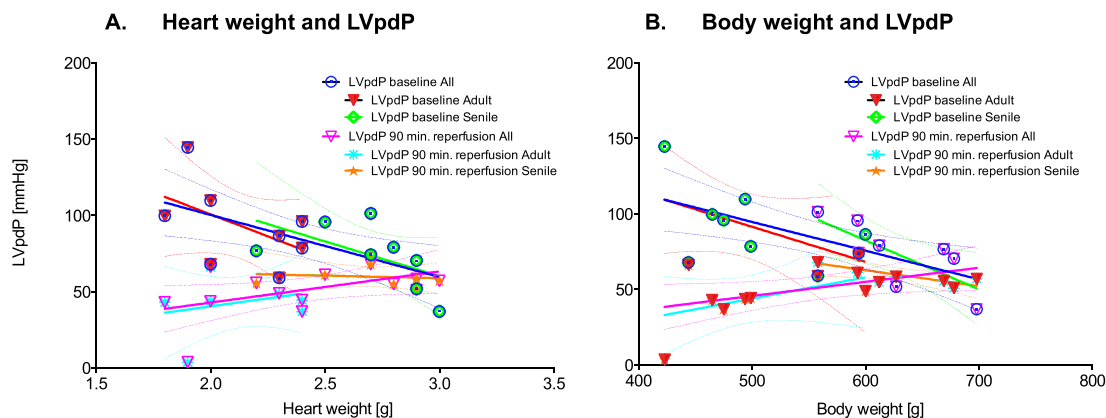


Fig. 3. Hemodynamic measurements. Hemodynamic recovery of cardiac function after Buckberg's BCP is better in senile than in adults rat hearts. p-Values are derived from mixed-ANOVA analysis and Scheffé's post hoc testing indicating overall differences between the groups. (dLVPdt<sub>max</sub> and dLVPdt<sub>min</sub>: maximum and minimum derived left ventricular pressure over time, LVpdP: Left-ventricular peak developed pressure).



Parameter	Correlation with heart weight			Correlation with body weight		
	Equation	P-Value	R	Equation	P-Value	R
LVpdP baseline All	$Y = -41 \cdot X + 182$	0,0117	-0.62	$Y = -0,19 \cdot X + 190$	0,0064	-0.65
LVpdP baseline Adult	$Y = -58 \cdot X + 216$	0,1942	-0.51	$Y = -0,23 \cdot X + 207$	0,1986	-0.51
LVpdP baseline Senile	$Y = -45 \cdot X + 197$	0,1504	-0.56	$Y = -0,32 \cdot X + 277$	0,0323	-0.75
LVpdP 90 min. All	$Y = 20 \cdot X + 1,8$	0,0554	0.49	$Y = 0,093 \cdot X - 0,94$	0,0467	0.5
LVpdP 90 min. Adult	$Y = 21 \cdot X - 1,4$	0,5210	0.27	$Y = 0,14 \cdot X - 26$	0,2700	0.45
LVpdP 90 min. Senile	$Y = -3,3 \cdot X + 69$	0,7765	-0.12	$Y = -0,11 \cdot X + 126$	0,0396	-0.72

Fig. 4. Correlations between body and heart weights and hemodynamic measurements. The panels show LVpdP at baseline and LVpdP after 90 min of reperfusion depending on the heart weight (A.) and the body weight (B.). The lines represent linear regression derived from the data points. Correlations were calculated for all animals (n = 16) and for the adult (n = 8) and senile (n = 8) groups separately, respectively. (LVpdP: Left-ventricular peak developed pressure).

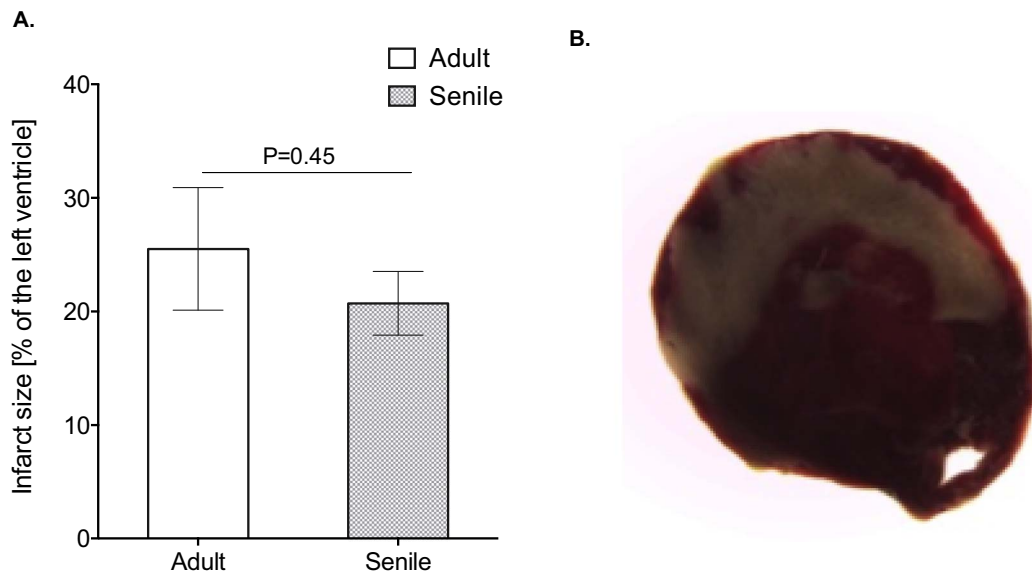


Fig. 5. Myocardial infarction size. A. Size of the myocardial infarction in adult and senile rat hearts after LAD ligation for 30 min, 90 min aortic clamping with Buckberg cardioplegia, and 90 min reperfusion. B. Typical infarcted area (lighter coloration) after coronary artery ligation.

to elaborate on this aspect and to investigate possibly underlying mechanisms.

The results of the group comparison were confirmed by an additional analysis where we correlated the body and heart weights with the hemodynamic performance at the beginning and the end of the experiment. Here, increased body and heart weight were associated with decreased LVpdP at baseline but with increased recovery after reperfusion. Subgroup analyses of the age groups showed no significant correlations, probably due to too small sample sizes. Because age and weight correlate, this effect can either be weight-associated or age-associated. It seems unlikely that the improved recovery results from functional reserves associated with increased heart or body weight because one would expect reduced efficiency of perfusion and cardioplegia delivery with increasing myocardial mass (Menasché et al., 1994). However, also the baseline coronary blood flow normalized by heart weight was significantly lower in the senile hearts. This indicates a chronic state of reduced myocardial perfusion in senile compared with adult hearts. Chronic myocardial hypoperfusion resulting in ‘hibernating myocardium’ might alter the susceptibility of the myocardium against acute ischemia-reperfusion injury. Milei et al. have described increased tolerance of hibernating myocardium to cardioplegic ischemia-reperfusion injury (Milei et al., 2004). Additionally, the improved recovery in senile hearts might result from other age-specific features of the myocardial response to Buckberg’s BCP, as stated above.

The metabolic results (lactate production and oxygen consumption) were similar in adult and senile hearts. Because coronary flow normalized by heart weight was lower in the senile hearts, this finding further strengthens the assumption of more hibernating myocardium in the senile hearts.

In contrast to our findings, Caldarone et al. (1995) concluded from their experiments using cold blood cardioplegia that contractility in senescent hearts is poorly preserved compared with adult hearts. These different findings may result from the composition of cold cardioplegic solutions used by Caldarone et al., which were a simple mixture of blood, potassium, and magnesium similar to Calafiore’s BCP solution (Calafiore et al., 1995). Recent data from our group (Böning et al., 2014) show that cold Calafiore’s BCP results in minor protective effects compared with warm BCP.

Similar to Caldarone et al. (1995) and McCully et al. (2006) found reduced post-ischemic functional recovery and mitochondrial oxygen consumption. The divergent findings of our experiments may be due to the fact that in McCully’s experiments the species (rabbits) and the cardioplegia (Calafiore-like BCP) were different than in our experiments.

Buckberg (1987, 2001) (Buckberg et al., 1995) has emphasized that blood cardioplegia should be treated as a drug, with its ingredients investigated scientifically, and not as a kind of herbal treatment. We think this investigation also needs to consider the different properties of

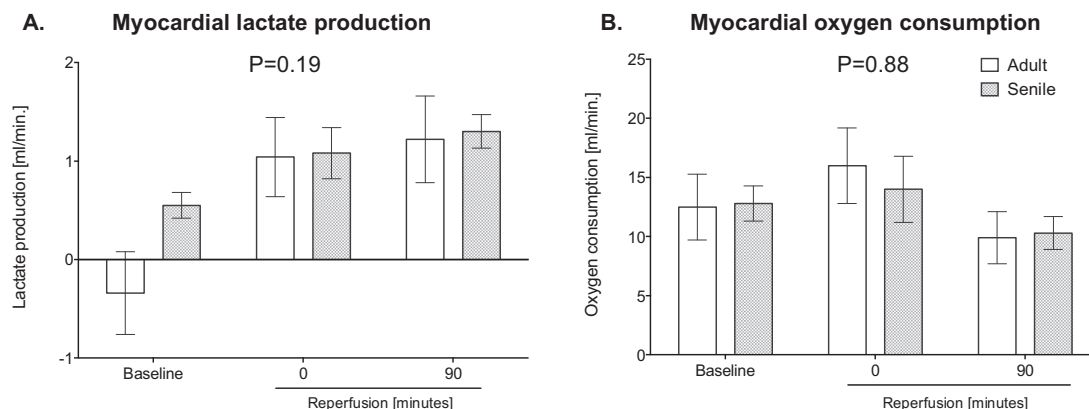


Fig. 6. Metabolic measurements. Lactate production and oxygen consumption of adult and senile rat hearts with acute myocardial infarction after reperfusion with Buckberg’s BCP.

the recipients. This is why we set up our experiments using Buckberg's BCP. We found that this BCP obviously induces differential effects in adult and senile infarcted hearts, respectively.

Limitations of the present study should be mentioned. The validity of our results is based on the premise that the boundary conditions in both groups were comparable. This includes concentrations of electrolytes (particularly potassium, magnesium, calcium) and erythrocytes in the cardioplegic solutions. Also myocardial perfusion and distribution of cardioplegia, which is possibly influenced by the different weights of adult and senile hearts, might distort the results between the groups. However, we even observed improved recovery in hearts with higher weights, as discussed above. We did not measure electrolyte and erythrocyte concentrations but assume, that these were comparable in both groups. Furthermore, these results were obtained in healthy rat hearts of different ages; thus, it is unclear whether the results can be transferred to humans with pre-existing heart disease.

If transferred to the clinical setting, this study targets the increasing population of elderly patients undergoing cardiac surgical procedures (Sen et al., 2012). If these patients need to undergo emergency surgery for acute myocardial infarction, therapeutic decisions to minimize the perioperative risk are critical. Our results suggest, that Buckberg's BCP provides effective myocardial protection in elderly patients with acute myocardial infarction. We compared the use of cold blood cardioplegia between adult and senile infarcted hearts. The clinical question, if warm or cold blood cardioplegia should be used in these patients cannot be elucidated from this study. Further studies are warranted to describe the possibly differential effects of warm versus cold blood cardioplegia in acutely infarcted hearts in different age ranges.

## 5. Conclusion

After acute myocardial infarction, Buckberg's BCP solution leads to effective myocardial protection in a rat model of myocardial infarction, especially in aged hearts.

## Acknowledgements

We would like to acknowledge the editorial assistance, formatting, and language editing of Elizabeth Martinson, PhD.

## Conflict of interest

None.

## Declaration

I declare that the material within has not been and will not be

submitted for publication elsewhere, that authors do not have any commercial relationship that might lead to a conflict of interests, and finally, that all authors were fully involved in the study and preparation of the manuscript and that each of the authors has read and concurs with the content in the final manuscript.

## References

- Besse, S., Tanguy, S., Boucher, F., Le Page, C., Rozenberg, S., Riou, B., et al., 2004. Cardioprotection with cariporide, a sodium-proton exchanger inhibitor, after prolonged ischemia and reperfusion in senescent rats. *Exp. Gerontol.* 39, 1307–1314.
- Böning, A., Hagmüller, S., Heep, M., Rohrbach, S., Niemann, B., Mühlfeld, C., 2014. Is warm or cold calafiore blood cardioplegia better? Hemodynamic, metabolic, and electron microscopic differences. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 62, 683–689.
- Böning, A., Rohrbach, S., Kohlhepp, L., Heep, M., Hagmüller, S., Niemann, B., et al., 2015. Differences in ischemic damage between young and old hearts — effects of blood cardioplegia. *Exp. Gerontol.* 67, 3–8.
- Brown, J.M., Grosso, M.A., Terada, L.S., Beehler, C.J., Toth, K.M., Whitman, G.J., et al., 1989. Erythrocytes decrease myocardial hydrogen peroxide levels and reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 256, H584–8.
- Buckberg, G.D., 1987. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 93, 127–139.
- Buckberg, G.D., 2001. Cardioplegia solutions? Unproven herbal approach versus tested scientific study. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 13, 52–55. <http://dx.doi.org/10.1053/stcs.2001.22737>.
- Buckberg, G.D., Beyersdorf, F., Allen, B.S., Robertson, J.M., 1995. Integrated myocardial management: background and initial application. *J. Card. Surg.* 10, 68–89.
- Calafiore, A.M., Teodori, G., Mezzetti, A., Bosco, G., Verna, A.M., Di Giammarco, G., et al., 1995. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 59, 398–402.
- Caldarone, C.A., Krukenkamp, I.B., Burns, P.G., Gaudette, G.R., Schulman, J., Levitsky, S., 1995. Blood cardioplegia in the senescent heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 109, 269–274.
- Lancaster, T.S., Jefferson, S.J., Korzick, D.H., 2011. Local delivery of a PKCε-activating peptide limits ischemia reperfusion injury in the aged female rat heart. *Am. J. Phys. Regul. Integr. Comp. Phys.* 301, R1242–9.
- Lapenna, D., Mezzetti, A., De Gioia, S., Pierdomenico, S.D., Verna, A.M., Daniele, F., et al., 1994. Blood cardioplegia reduces oxidant burden in the ischemic and reperfused human myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* 57, 1522–1525.
- McCully, J.D., Toyoda, Y., Wakiyama, H., Rousou, A.J., Parker, R.A., Levitsky, S., 2006. Age- and gender-related differences in ischemia/reperfusion injury and cardioprotection: effects of diazoxide. *Ann. Thorac. Surg.* 82, 117–123.
- Menasché, P., Tronc, F., Nguyen, A., Veyssié, L., Demirag, M., Larivière, J., et al., 1994. Retrograde warm blood cardioplegia preserves hypertrophied myocardium: a clinical study. *Ann. Thorac. Surg.* 57, 1429–1435.
- Milei, J., Fraga, C.G., Grana, D.R., Ferreira, R., Ambrosio, G., 2004. Ultrastructural evidence of increased tolerance of hibernating myocardium to cardioplegic ischemia-reperfusion injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 2329–2336.
- Sen, B., Niemann, B., Roth, P., Aser, R., Schönburg, M., Böning, A., 2012. Short- and long-term outcomes in octogenarians after coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 42 (5), e102–7.
- Tsukube, T., McCully, J.D., Metz, K.R., Cook, C.U., Levitsky, S., 1997. Amelioration of ischemic calcium overload correlates with high-energy phosphates in senescent myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 273, H418–25.
- Winterbourn, C.C., Stern, A., 1987. Human red cells scavenge extracellular hydrogen peroxide and inhibit formation of hypochlorous acid and hydroxyl radical. *J. Clin. Invest.* 80, 1486–1491.

## C. Diskussion und Perspektiven

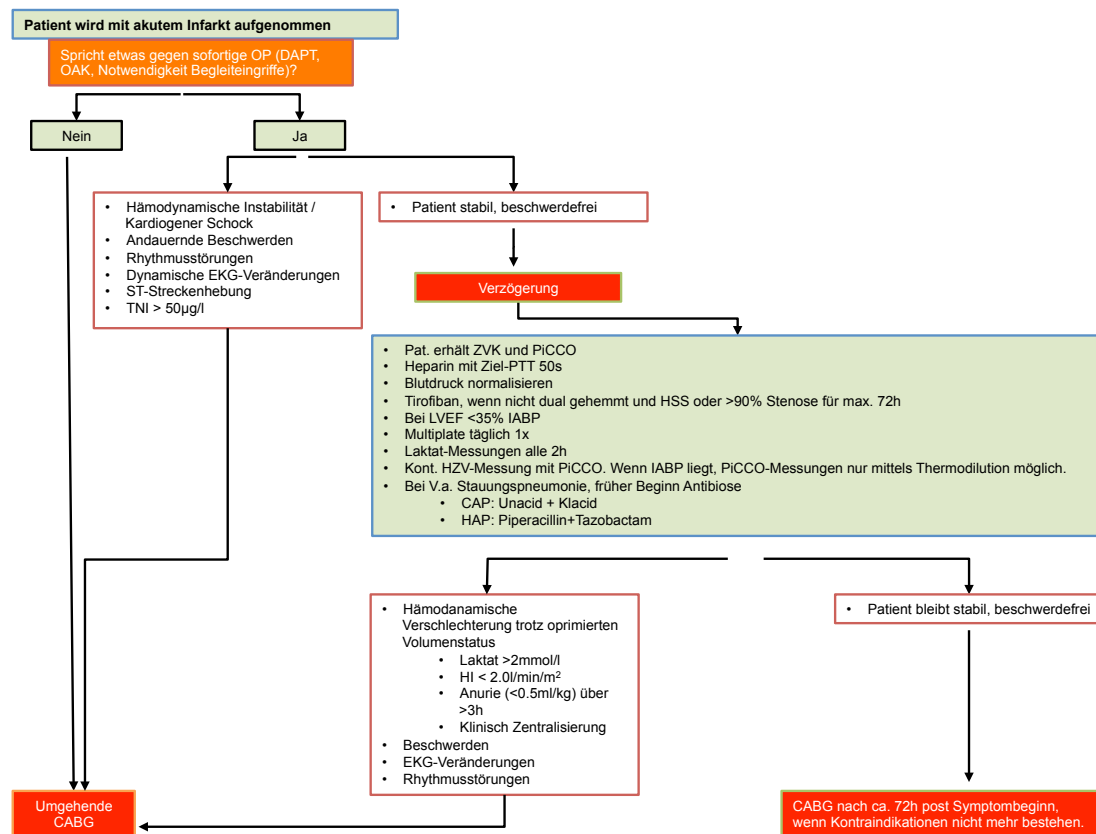
Die chirurgische Myokardrevaskularisation mittels CABG ist bei stabiler KHK eine prognoseverbessernde Therapieoption, die heute mit großer Sicherheit und Routine durchgeführt werden kann. Bei AMI ist die Rolle der chirurgischen Myokardrevaskularisation noch nicht ausreichend charakterisiert. Die chirurgische Myokardrevaskularisation ist ein komplexer therapeutischer Vorgang. Den Erfolg beeinflussen neben der eigentlichen Wiederherstellung der Koronarperfusion verschiedene prä-, intra- und postoperative Maßnahmen zur Präkonditionierung und Protektion des Myokards. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Fragestellungen im Zusammenhang mit Myokardprotektion und Myokardpräkonditionierung bei stabiler KHK mit ischämischer Kardiomyopathie sowie bei AMI untersucht.

Unsere retrospektive Analyse zur Präkonditionierung mit Levosimendan an einem Hochrisikopatientenkollektiv legt nahe, dass eine medikamentöse Präkonditionierung mit Levosimendan keinen positiven Effekt auf das kurz- und mittelfristige Überleben von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF hat. Innerhalb dessen scheinen aber differenzielle Effekte einer Präkonditionierung mit Levosimendan bei Patienten mit ICM gegenüber Patienten mit einer sekundär valvulär bedingten Kardiomyopathie zu bestehen. Der Einsatz von Levosimendan zur Präkonditionierung bei Patienten mit ICM scheint nach unseren Ergebnissen nicht sinnvoll. Diese Arbeit steht im Widerspruch zu vorigen Arbeiten, die meist positive Effekte von Levosimendan zeigten<sup>186,187,291,292</sup>. Jedoch bestätigen neuere, prospektiv-randomisierte Studien mit großen Patientenzahlen, dass der Effekt von Levosimendan offenbar geringer ist, als angenommen: Mehta et al. zeigten in einer RCT bei Patienten mit unserer Studie ähnlichen Einschlusskriterien, dass der prophylaktische Einsatz von Levosimendan nicht zu einer Reduktion des postoperativen LCOS, Nierenversagen oder der Mortalität führt<sup>293</sup>. Cholley et al. zeigten fast zeitgleich in einer RCT mit Patienten mit ICM, die einer CABG unterzogen wurden, dass prophylaktisches Levosimendan weder postoperative LCOS noch die Mortalität bis 180 Tage postoperativ reduzierte. Entsprechend unserer Studie zeigte sich auch hier ein erhöhter postoperativer Katecholaminbedarf sowie eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern in der Levosimendan-Gruppe<sup>294</sup>.

Diese Daten zeigen, dass der routinemäßige prophylaktische Einsatz von Levosimendan bei Patienten mit ICM derzeit nicht empfohlen werden kann. Weiterhin offene Fragen bestehen bezüglich des adäquaten Monitoring, der Dosierung und der Kriterien zur Auswahl geeigneter Patienten. Grundsätzlich muss weiterhin untersucht werden, ob die Anwendung eines Calcium-*Sensitizers* in Zusammenhang mit kardioplegischem Herzstillstand überhaupt sinnvoll ist. Dies erscheint angesichts der bekannten nachteiligen Effekte von zellulärer Calcium-Überladung in der Pathogenese von Ischämie-Reperfusionsschäden fraglich. Experimentelle Daten zeigen, dass Calcium-*Sensitizer* eine postischämische diastolische Dysfunktion verstärken können<sup>295</sup>. Als Konsequenz unserer Ergebnisse wurde in unserer Klinik daher ein Vorgehen standardisiert, dass die Präkonditionierung mit Levosimendan nur noch bei hochgradig eingeschränkter Kontraktilität vor Klappeneingriffen vorsieht. Zur Präkonditionierung bei ischämischer Kardiomyopathie wird primär eine prophylaktische IABP-Implantation, möglichst am Vortag der Operation, angestrebt.

Bezüglich der chirurgischen Therapie bei AMI wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit mehrere Erkenntnisse gewonnen: Unsere Arbeit zum Timing der Operation legt nahe, dass bei hämodynamisch stabilen Patienten mit AMI die sofortige Operation (<48h nach Einsetzen der Symptome) mit einer vergleichbaren Sicherheit durchführbar ist, wie die verzögerte Operation. Im Langzeitverlauf wiesen die Patienten, die umgehend operiert wurden, ein besseres Überleben auf. Dieser Unterschied könnte auf die verbesserte Präservierung der Myokardvitalität bei früher Revaskularisation zurückzuführen sein. Es existieren jedoch bislang keine Daten zum Langzeitverlauf der Ventrikelfunktion oder Myokardvitalität in Abhängigkeit vom OP-Zeitpunkt, so dass diese Vermutung spekulativ ist. Wir evaluieren in einer aktuellen Studie den perioperativen Verlauf der Kontraktilität, gemessen mittels Echokardiographie und versuchen so, mögliche Einflüsse des OP-Zeitpunkts auf die Erholung der Kontraktilität nachzuweisen. Prospektive Studien mit objektiven und vitalitätsmessenden Verfahren wie Kardio-MRT wären wünschenswert, sind jedoch wahrscheinlich bei Patienten im Notfall-Setting nur eingeschränkt realisierbar.

Eine neue Erkenntnis, die aus dieser Arbeit abgeleitet werden kann, ist, dass die verzögerte Revaskularisation bei AMI-Patienten in 12% der Fälle dazu führt, dass die Patienten während der Wartezeit ein LCOS entwickeln, damit mit schlechteren Voraussetzungen in die OP gehen und ein allein durch die Verzögerung reduziertes Outcome erleben. Damit muss, wenn das Timing isoliert als risikomodifizierender Parameter betrachtet wird, die Verzögerungsstrategie als gefährlich und nicht sinnvoll bewertet werden. In unserer Klinik wurde auf Grund dieser Ergebnisse ein Algorithmus etabliert, der bei AMI-Patienten primär auf eine umgehende Operation abzielt und eine verzögerte OP nur bei schwerwiegenden Gründen gegen eine sofortige OP und unter engmaschigem intensivmedizinischem Monitoring erlaubt (Abbildung 12). Allerdings muss bemerkt werden, dass bei Patienten, die umgehend operiert werden, vereinzelt auffällt, dass es postoperativ zu einer überschießenden inflammatorisch-vasoplegischen Reaktion kommt, die oftmals schwer zu beherrschen ist. Wie dieses Phänomen genau charakterisiert werden sollte, wie relevant es für das Outcome der Patienten ist und in wie weit dieses Phänomen mit der infarktbedingten Inflammation zusammenhängt, ist bislang ungeklärt. Hier führen wir derzeit eine weitere Analyse durch, die eine klinische Definition, die Relevanz und die Vorhersage der inflammatorisch-vasoplegischen Reaktion nach CABG bei AMI hervorbringen soll. Eine weiterhin herausfordernde Fragestellung ist die nach der bestmöglichen Therapie bei Patienten mit AMI und kardiogenem Schock: Wie oben geschildert werden Patienten mit AMI-bedingtem kardiogenem Schock primär interventionell behandelt. Hierfür sind jedoch regelhaft Mortalitätsraten von 50-60% beschrieben<sup>158-160</sup>. Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock werden in der Regel nur dann mittels CABG behandelt, wenn eine interventionelle Therapie auf Grund (z.B. auf Grund komplexer Anatomie) nicht möglich ist. Trotz der Selektion ausgeprägter erkrankter Patienten zeigen sich nach CABG geringere Mortalitätsraten von 18-35%<sup>161-163</sup>. PCI und CABG bei kardiogenem Schock sind noch nie direkt verglichen worden. Wir planen daher derzeit eine RCT (CABG-SHOCK III), die die beiden Verfahren bei infarktbedingtem kardiogenem Schock vergleichen soll.



**Abbildung 12 Algorithmus zum Timing der chirurgischen Myokardrevaskularisation bei Patienten mit AMI in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen**

**Abkürzungen:** CABG: Aortokoronare Bypass-Operation, CAP: Ambulant erworbene Pneumonie, DAPT: Duale Thrombozytenaggregationshemmung, EKG: Elektrokardiogramm, HAP: Nosokomiale Pneumonie, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, OAK: Orale Antikoagulanzen, OP: Operation, PTT: Prothrombin-Zeit, TNI: Troponin I

Unsere Analyse zur prophylaktischen IABP bei AMI zeigte, dass prophylaktische IABP bei stabilen Patienten mit AMI mit reduzierter Krankenhaussterblichkeit assoziiert ist. Dies scheint insbesondere bei Patienten mit präoperativ hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion relevant zu sein. Die geringere perioperative Ausschüttung kardialer Marker lässt die Aussage zu, dass prophylaktische IABP bei AMI-Patienten vor CABG als myokardprotektiv bezeichnet werden kann. Die Daten führten dazu, dass wir standardisiert bei Patienten mit AMI mit LVEF $\leq$ 30% präoperativ prophylaktisch eine IABP implantieren. Jedoch gehen diese Daten natürlich nicht über die Aussagekraft einer retrospektiven Studie hinaus, so dass hier dringend prospektiv-randomisierte Daten benötigt werden. Eine entsprechende Studie ist unsererseits schon seit mehreren Jahren in Planung. Bislang konnten jedoch keine ausreichenden Fördermittel für diese multizentrisch angelegte RCT akquiriert werden.

Bezüglich intraoperativer Strategien zur bestmöglichen Versorgung und zum Schutz des infarzierten Myokards untersuchten wir einerseits die Machbarkeit und den Effekt von totalarterieller Revaskularisation

im speziellen Kontext des AMI. Zum Anderen wurde untersucht, ob ein operatives Vorgehen mit oder ohne kardioplegischem Herzstillstand bei Patienten mit AMI vorteilhaft ist.

Unsere Analyse zeigte, dass totalarterielle Revaskularisation auch bei AMI ohne relevante Verlängerung der Eingriffsdauer möglich ist. Blutungskomplikationen treten hierbei nicht häufiger auf und der Transfusionsbedarf war sogar niedriger als bei Verwendung einer Kombination aus LIMA und Venengrafts. Die statistisch signifikante, aber klinisch nicht relevante Assoziation zwischen Erfahrung des Operateurs und einer verkürzten OP-Dauer legt nahe, dass die totalarterielle Revaskularisation bei AMI auch von weniger erfahrenen Chirurgen gut durchgeführt werden kann. Aktuelle Daten belegen, dass das Outcome nach elektiven CABG-Prozeduren nicht von der Erfahrung des Operateurs abhängig ist<sup>296-298</sup>. Die reduzierte perioperative Freisetzung kardialer Marker in der TAR-Gruppe ist ein bemerkenswerter Befund, der möglicherweise durch eine bessere unmittelbare Funktion der arteriellen Bypässe gegenüber den venösen Bypassen bedingt sein könnte. Jedoch existieren zur unmittelbaren Funktion verschiedener Bypass-Grafts und deren Einfluss auf die Langzeithaltbarkeit und die Ausprägung des myokardialen Ischämie-Reperfusionsschadens noch keine Daten, so dass hier weitere Studien erforderlich sind. Die Outcome-Daten, die sind auf Grund der kleinen Gruppengröße und des möglicherweise trotz *Propensity Score Matching* bestehenden Selektions-Bias sicherlich vorsichtig zu interpretieren. Dennoch sind unsere Daten konkordant mit vorherigen Studien an elektiven CABG-Patienten, die zeigten, dass Differenzen in der Bypass-Offenheit zwischen Venengrafts und IMA-Grafts erst nach vier bis acht Jahren offenbar werden<sup>259,260,299</sup>. Weiterhin zeigte die *Arterial Revascularization Trial* (ART) von Taggart et al. bei elektiven CABG-Patienten nach fünf Jahren keinen Unterschied im Überleben nach Revaskularisation unter Verwendung beider versus einer Brustwandarterie(n)<sup>258</sup>. Ein längerfristiges *Follow up* unserer Patienten sollte hier weitere Aufschlüsse geben.

In einer gemeinsamen Analyse mit dem Herz- und Diabetes-Zentrum Bad Oeynhausen untersuchten wir erstmals die Auswirkung der Entscheidung für oder gegen Verwendung eines kardioplegischen Herzstillstands bei Patienten mit AMI auf das längerfristige Überleben und die perioperative Myokardschädigung. In der CA-Gruppe zeigte sich eine vergleichbare perioperative Freisetzung kardialer Nekroseparameter im Vergleich zur No-CA-Gruppe. Dies könnte als Hinweis gedeutet werden, dass der kardioplegische Herzstillstand keinen zusätzlichen Myokardschaden bei infarziertem Myokard induziert und eventuell eine Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens nach Revaskularisation ermöglicht. Dieser Effekt könnte jedoch auch durch die erhöhte Rate präoperativer IABP-Anwendung bei den Patienten der CA-Gruppe (30% vs. 13%;  $p < 0.01$ ) mitbedingt sein. In Einklang mit früheren Studien, die OPCAB mit ONCAB verglichen, zeigt sich auch in dieser Analyse eine reduzierte Anzahl distaler Bypass-Anastomosen bei Patienten, die nicht unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Mögliche Überlebensvorteile durch eine höhere Rate an kompletter Revaskularisation bei ONCAB zeigten sich jedoch erst ab einem längeren Follow up-Zeitraum von ca. 5 Jahren<sup>300-302</sup>. Die 30-Tages Mortalität war in der vorliegenden Analyse in beiden Gruppen vergleichbar und deutlich niedriger als in der präoperativen Risikoabschätzung mittels EuroSCORE II. Hier könnte relevant sein, dass der EuroSCORE II den präoperativen Zustand bei AMI-Patienten nur unzureichend abbildet. Infarktpatienten werden primär nur

über den Parameter „*recent myocardial infarction*“ abgegrenzt<sup>286</sup>. Dieser Parameter bewertet jedoch alle Patienten mit einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage gleichsam. Weitere spezifische präoperative Charakteristika, die die Therapieentscheidungen bei AMI-Patienten beeinflussen sind nur indirekt über die Parameter „*Angina pectoris CCS IV*“, „*Critical preoperative state*“ und „*Preoperative LVEF*“ abgebildet. Hieraus folgt, dass der EuroSCORE II als Risikoschätzer bei Patienten mit AMI nur bedingt geeignet ist und an größeren Kollektiven geeignete Risikomodelle spezifisch für AMI-Patienten entwickelt werden müssen.

Unsere Analyse zeigte einen vermehrten Bedarf an postoperativer Kreislaufunterstützung bei den Patienten der No-CA-Gruppe. Dies kann darauf hindeuten, dass eine verbesserte kardiale Erholung im Sinne eines reduzierten Ischämie-Reperfusionsschadens in der CA-Gruppe erreicht wurde. Dieser Befund steht in Einklang mit den Erkenntnissen von Buckberg, die eine unmittelbar deutlich verbesserte Regeneration der Kontraktilität nach Anwendung von Kardioplegie in einem Tiermodell des Vorderwand-AMI sahen<sup>217,228</sup>. In diesem Zusammenhang könnte auch der Befund der reduzierten ANV-Raten in der CA-Gruppe zu sehen sein.

Trotz der Unterschiede in postoperativem Bedarf der Kreislaufunterstützung war das Überleben nach 30 Tagen und nach einem Jahr in beiden Gruppen vergleichbar. Zusammenfassend scheinen somit beide Verfahren hinsichtlich ihrer Sicherheit und Effektivität in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr gleichwertig zu sein. Insbesondere die regelhaft diskutierten Vorteile des einen oder anderen Verfahrens (Schlaganfallrisiko, Nierenversagen, Myokardschädigung) scheinen im Setting des AMI keinen Einfluss auf das kurz- und mittelfristige Outcome zu haben.

Eine wesentliche Limitation der Studie ist, dass die Fragebögen von den Patienten selbst ausgefüllt wurden und hierdurch die Plausibilität der Antworten nicht sicher nachvollziehbar ist. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Angaben über einen erneuten Myokardinfarkt zu nennen. Die in der CA-Gruppe angegebenen erhöhten Raten, die sich nicht im Überleben widerspiegeln erfordern eine detailliertere Analyse. Weiterhin geben die Daten keine Auskunft über das funktionelle Outcome (Herzinsuffizienz-Symptomatik) und die objektivierte Entwicklung der Kontraktilität nach Revaskularisation.

Unsere Arbeiten zu Wahl der Bypass-Grafts und zur operativen Strategie geben Hinweise, dass eine totalarterielle Versorgung der Patienten mit AMI möglich ist und dass ein operatives Vorgehen sowohl mit als auch ohne kardioplegischen Herzstillstand in Outcomes resultiert, die besser sind, als die präoperative Risikoabschätzung mittels EuroSCORE II erwarten lässt.

Die Versorgungsrealität, die exemplarisch in verschiedenen Arbeiten abgebildet ist, zeigt jedoch, dass sowohl in den USA (2017) als auch in Deutschland (2007) totalarterielle Versorgung bei AMI-Patienten selten angewandt wird<sup>170,303,304</sup>. Um ein aktuelles Bild der chirurgischen Versorgung bei AMI in Deutschland zu zeigen, hat unsere Arbeitsgruppe in Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Koronare Herzerkrankung“ der DGTHG ein deutschlandweites Register (*German Registry for Treatment of Myocardial Infarction in Cardiac Surgery*; GERMIN-SURG) initiiert. In diesem Register sind bislang 13 Zentren aktiv und es wurden innerhalb eines Jahres 193 Patienten (Stand 16.06.2018) eingeschlossen ([www.germin-surg.de](http://www.germin-surg.de)). Ein weiteres Folgeprojekt unserer Arbeitsgruppe fokussiert auf die prä- und postoperative sowie langfristige Entwicklung der Kontraktilität nach chirurgischer Myokardrevaskularisation. Hierzu existieren bislang keine Daten. In unserem Projekt werden Patienten mit

AMI präoperativ, intraoperativ, fünf Tage, drei Monate sowie ein Jahr postoperativ echokardiographiert um zu untersuchen, inwieweit sich durch chirurgische Myokardrevaskularisation eine Verbesserung der Kontraktilität und regionaler Wandbewegungsstörungen erreichen lässt.

Die experimentellen Daten zur Protektion infarzierten Myokards zeigen, dass sowohl mit Kaltblut-Kardioplegie nach Buckberg als auch mit Warmblut-Kardioplegie nach Calafiore im isolierten Rattenherzmodell eine Myokardprotektion erreicht werden kann, die kurzfristig zu einer funktionellen und metabolischen Erholung des Myokards führt, die vergleichbar mit der Erholung nach Myokardprotektion nicht-infarzierter Herzen ist. Dies ist nach unserem Wissensstand die erste Untersuchung, die bei akutem Myokardinfarkt diese zwei häufig angewandten Blutkardioplegielösungen direkt vergleicht. Onorati zeigte für Patienten mit instabiler Angina pectoris aber ohne akuten Myokardinfarkt, die CABG unterzogen wurden, eine bessere funktionelle Erholung und weniger Myokardschädigung nach Calafiore-Kardioplegie verglichen mit Buckberg-Kardioplegie<sup>305</sup>. Unsere Arbeit zeigt eine vergleichbare Erholung der systolischen Funktion nach Buckberg- bzw. Calafiore-Kardioplegie. Jedoch war die diastolische Funktion in der Buckberg-Gruppe tendenziell besser. Dies steht im Einklang mit Arbeiten, die zeigten, dass die Substratanreicherung mit Glutamat oder Arginin, die ein Teil der Buckberg-Lösung ist, eine verbesserte postischämische diastolische Funktion des Myokards bedingt<sup>306,307</sup>. Unsere Ergebnisse unterstützen die Befunde, dass Kaltblutkardioplegie möglicherweise keinen relevanten Vorteil bezüglich kontraktile Erholung und Ausprägung des Ischämie-Reperfusionsschadens gegenüber Warmblutkardioplegie bringt<sup>220,222,308-310</sup>. Die Tendenz, auch in Akutsituationen wie dem AMI einfache und schnelle Strategien, wie die Warmblutkardioplegie zur Myokardprotektion zu benutzen, scheint angesichts der hier gezeigten Daten jedoch vertretbar<sup>311</sup>. Dennoch erlauben unsere Versuche keine Aussage zur langfristigen Sicherheit und Effektivität. Die Rattenherzen bildeten trotz funktionell guter Erholung einen morphologisch klar abgrenzbaren Myokardinfarkt aus. In Folgeversuchen muss geklärt werden, ob diesbezüglich die Protektion verbessert werden kann, z.B. durch Injektion von Kardioplegie direkt in das Infarktgebiet. Auch ist das experimentelle Setting gesunder Rattenherzen nicht direkt auf den klinischen Kontext übertragbar, da sich u.a. in einem vorerkrankten Herz in einem unterschiedlichen Maß Kollateralkreisläufe ausgebildet haben, durch die die Verteilung der Kardioplegie beeinflusst wird.

Die Versuche mit adulten und seneszenten Rattenherzen zeigten eine verbesserte postischämische Erholung der seneszenten Herzen verglichen mit den adulten Herzen, obgleich die Funktion der seneszenten Herzen erwartungsgemäß präoperativ im Vergleich zu den adulten Herzen reduziert war<sup>235,312</sup>. Dieser erstaunliche Befund ist möglicherweise durch einen Selektionsvorteil der seneszenten Rattenherzen erklärbar (*Survival of the fittest*). Weiterhin ist bekannt, dass Myokardprotektion durch Anstoßung antioxidativer Signalwege insbesondere im senilen Myokard verbessert werden kann. Möglicherweise ist die verbesserte Erholung also ein Effekt der vor allem im seneszenten Myokard relevanten antioxidativen Eigenschaften der Erythrozyten in der Blutkardioplegie<sup>313</sup>. Dieser spezifische Aspekt der Myokardprotektion mit Blutkardioplegie ist bislang noch nicht charakterisiert worden und muss in Folgeexperimenten herausgearbeitet werden. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre, dass seneszente Herzen einer alterungsbedingten chronischen ischämischen Präkonditionierung unterliegen und somit protektive

Signalwege bei subletaler Ischämie ausgeprägter aktiviert werden können. Diesbezüglich existieren jedoch keine Daten. In unseren Versuchen spricht für dieses Argument, dass der Koronarfluss normiert auf das Herzgewicht bei den seneszenten Herzen im Vergleich zu den adulten Herzen bereits bei Baseline signifikant reduziert war. Es ist jedoch bekannt, dass die Effektivität extern applizierter ischämischer Präkonditionierung mit zunehmendem Alter abnimmt. Möglicherweise ist dies teilweise mit einer intrinsischen Präkonditionierung erklärbar, die durch externe Stimuli nicht weiter aktiviert werden kann<sup>314-316</sup>. Auch dieser Aspekt des altersabhängig unterschiedlichen Ansprechens auf Blutkardioplegie muss in weiteren Versuchen untersucht werden. Unsere Ergebnisse, transferiert auf den klinischen Kontext zunehmend älterer Patienten, die wegen AMI koronarrevaskularisiert werden müssen, zeigen jedoch zunächst, dass mit Buckberg-Kardioplegie auch bei seneszenten Herzen eine effektive Myokardprotektion erreicht werden kann.

Zusammenfassend wurden in den hier gezeigten Analysen verschiedene Erkenntnisse gewonnen, die zur Optimierung der operativen Therapie bei Patienten mit chronischer KHK und ischämischer Kardiomyopathie sowie bei Patienten mit AMI beitragen können. Außerdem zeigten sich die Ergebnisse als anstoßgebend für neue Hypothesen und Studienansätze, die aktuell im Stadium der Planung oder bereits der Durchführung sind.

## D. Literatur

1. WHO. The top 10 causes of death. *WHO* Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. (Accessed: 23rd April 2018)
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 1.13 (2012).
3. Dawber, T. R. *et al.* Some Factors Associated with the Development of Coronary Heart Disease—Six Years' Follow-Up Experience in the Framingham Study. *Am. J. Public Health Nations Health* 49, 1349–1356 (1959).
4. Kannel, W. B., Dawber, T. R., Kagan, A., Revotskie, N. & Stokes, J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 55, 33–50 (1961).
5. Wilson, P. W. F. *et al.* Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 97, 1837–1847 (1998).
6. Anderson, K. M., Wilson, P. W., Odell, P. M. & Kannel, W. B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 83, 356–362 (1991).
7. Montalescot, G. *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery diseaseThe Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 34, 2949–3003 (2013).
8. Fentanes, E. *et al.* Treatment in a Preventive Cardiology Clinic Utilizing Advanced Practice Providers (APPs) Effectively Closes Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Management Gaps Amongst a Primary Prevention Population Compared with a Propensity-Matched Primary Care Cohort: A Team Based Care Model and its Impact on Lipid and Blood Pressure Management. *Clin. Cardiol.* (2018). doi:10.1002/clc.22963
9. Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2017.
10. Marea, A. O. & Fitzgerald, D. J. Aspirin and coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 92, 1175–1181 (2004).
11. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - III: Reduction in venous

- thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 308, 235–246 (1994).
12. Carrel, A. VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann. Surg.* 52, 83–95 (1910).
  13. Vineberg, A., Munro, D. D., Cohen, H. & Buller, W. Four years' clinical experience with internal mammary artery implantation in the treatment of human coronary artery insufficiency including additional experimental studies. *J. Thorac. Surg.* 29, 1–32; discussion, 32–36 (1955).
  14. Kolessov, V. I. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 54, 535–544 (1967).
  15. Buxton, B. F. & Galvin, S. D. The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2, 419–426 (2013).
  16. Wilkins, L. W. & Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 68, 939–950 (1983).
  17. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-Year Survival in the Veterans Administration Randomized Trial of Coronary Bypass Surgery for Stable Angina. *N. Engl. J. Med.* 311, 1333–1339 (1984).
  18. Twelve-year followup of survival in the randomized European coronary surgery study: Varnauskas E, European Coronary Surgery Study Group: *N Engl J Med* 319:332–337, 1988. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 3, 243 (1989).
  19. Yusuf, S. *et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *The Lancet* 344, 563–570 (1994).
  20. Grüntzig, A. R., Senning, Å. & Siegenthaler, W. E. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N. Engl. J. Med.* 301, 61–68 (1979).
  21. Stary, H. C. *et al.* A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 85, 391–405 (1992).
  22. Yu, X.-H., Fu, Y.-C., Zhang, D.-W., Yin, K. & Tang, C.-K. Foam cells in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 424, 245–252 (2013).

23. Stary, H. C. *et al.* A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 14, 840–856 (1994).
24. Kockx, M. M. *et al.* Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 97, 2307–2315 (1998).
25. Stary, H. C. *et al.* A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92, 1355–1374 (1995).
26. Schoenhagen, P., Ziada, K. M., Vince, D. G., Nissen, S. E. & Tuzcu, E. M. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of ‘dilated’ versus ‘obstructive’ coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38, 297–306 (2001).
27. Schoenhagen, P. *et al.* Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation* 101, 598–603 (2000).
28. Burke, A. P. *et al.* Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 281, 921–926 (1999).
29. Burke, A. P. & Virmani, R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Med. Clin. North Am.* 91, 553–572 (2007).
30. Burke, A. P. *et al.* Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.* 336, 1276–1282 (1997).
31. Kolodgie, F. D. *et al.* Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22, 1642–1648 (2002).
32. Spaan, J. *et al.* Coronary structure and perfusion in health and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* 366, 3137–3153 (2008).
33. Uren, N. G. *et al.* Relation between Myocardial Blood Flow and the Severity of Coronary-Artery Stenosis. *N. Engl. J. Med.* 330, 1782–1788 (1994).
34. Kolh, P. *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of

- the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 46, 517–592 (2014).
35. Topol, E. J. & Nissen, S. E. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 92, 2333–2342 (1995).
36. Fischer, J. J. *et al.* Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am. J. Cardiol.* 90, 210–215 (2002).
37. Tonino, P. A. L. *et al.* Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N. Engl. J. Med.* 360, 213–224 (2009).
38. Pijls, N. H. J. *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 177–184 (2010).
39. van Nunen, L. X. *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 386, 1853–1860 (2015).
40. Pellicano, M. *et al.* Fractional flow reserve to guide and to assess coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 38, 1959–1968 (2017).
41. Kelkar, A. A. *et al.* Mechanisms Contributing to the Progression of Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Possible Modulating Effects of Paracrine Activities of Stem Cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 2038–2047 (2015).
42. Follath. Ischemic vs non-ischemic heart failure – is there a difference? *Ther. Umsch.* 57, 321–323 (2000).
43. Briceno, N., Schuster, A., Lumley, M. & Perera, D. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation. *Heart* 102, 397–406 (2016).
44. Maron, B. J. *et al.* Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council

- on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113, 1807–1816 (2006).
45. Felker, G. M., Shaw, L. K. & O'Connor, C. M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 210–218 (2002).
  46. Sutton, M. G. S. J. & Sharpe, N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation* 101, 2981–2988 (2000).
  47. Elsässer, A. *et al.* Hibernating Myocardium: An Incomplete Adaptation to Ischemia. *Circulation* 96, 2920–2931 (1997).
  48. Slezak, J. *et al.* Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 87, 252–265 (2009).
  49. Heusch, G. & Schulz, R. Hibernating myocardium: a review. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 28, 2359–2372 (1996).
  50. Ferrari, R. *et al.* Left ventricular dysfunction due to the new ischemic outcomes: stunning and hibernation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 28 Suppl 1, S18-26 (1996).
  51. Borgers, M. Hibernating myocardium: Programmed cell survival or programmed cell death? *Exp. Clin. Cardiol.* 7, 69–72 (2002).
  52. Borgers, M. *et al.* Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: Chronic hibernation? *Cardiovasc. Pathol.* 2, 237–245 (1993).
  53. Schinkel, A. F. L., Bax, J. J. & Poldermans, D. Clinical assessment of myocardial hibernation. *Heart* 91, 111–117 (2005).
  54. Souto, A. L. M., Souto, R. M., Teixeira, I. C. R. & Nacif, M. S. Myocardial Viability on Cardiac Magnetic Resonance. *Arq. Bras. Cardiol.* 108, 458–469 (2017).
  55. Bhat, A., Gan, G. C. H., Tan, T. C., Hsu, C. & Denniss, A. R. Myocardial Viability: From Proof of Concept to Clinical Practice. *Cardiol. Res. Pract.* 2016, 1020818 (2016).
  56. Schelbert, E. B. & Messroghli, D. R. State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology* 278, 658–676 (2016).
  57. Jamiel, A., Ebid, M., Ahmed, A. M., Ahmed, D. & Al-Mallah, M. H. The role of myocardial viability in contemporary cardiac practice. *Heart Fail. Rev.* 22, 401–413 (2017).

58. Hölschermann, H., Tillmanns, H. & Bode, C. [Pathophysiology of acute coronary syndrome]. *Hamostaseologie* 26, 99–103 (2006).
59. Thygesen, K. *et al.* Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 126, 2020–2035 (2012).
60. Reimer, K. A., Lowe, J. E., Rasmussen, M. M. & Jennings, R. B. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 56, 786–794 (1977).
61. Jennings, R. B. & Ganote, C. E. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ. Res.* 35 Suppl 3, 156–172 (1974).
62. Kaul, S. *et al.* The importance of defining left ventricular area at risk in vivo during acute myocardial infarction: an experimental evaluation with myocardial contrast two-dimensional echocardiography. *Circulation* 75, 1249–1260 (1987).
63. Galis, Z. S., Sukhova, G. K., Lark, M. W. & Libby, P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.* 94, 2493–2503 (1994).
64. Galis Zorina S., Muszynski Maria, Sukhova Galina K., Simon-Morrissey Elissa & Libby Peter. Enhanced Expression of Vascular Matrix Metalloproteinases Induced In Vitro by Cytokines and in Regions of Human Atherosclerotic Lesionsa. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 748, 501–507 (1994).
65. Rajavashisth, T. B. *et al.* Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation* 99, 3103–3109 (1999).
66. Sukhova, G. K. *et al.* Evidence for Increased Collagenolysis by Interstitial Collagenases-1 and -3 in Vulnerable Human Atheromatous Plaques. *Circulation* 99, 2503–2509 (1999).
67. Herman, M. P. *et al.* Expression of Neutrophil Collagenase (Matrix Metalloproteinase-8) in Human Atheroma: A Novel Collagenolytic Pathway Suggested by Transcriptional Profiling. *Circulation* 104, 1899–1904 (2001).
68. Lenglet, S., Mach, F. & Montecucco, F. Role of Matrix Metalloproteinase-8 in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013, (2013).

69. Amento, E. P., Ehsani, N., Palmer, H. & Libby, P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 11, 1223–1230 (1991).
70. Kinlay, S., Selwyn, A. P., Libby, P. & Ganz, P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 32 Suppl 3,
71. Geng, Y.-J., Henderson, L. E., Levesque, E. B., Muszynski, M. & Libby, P. Fas Is Expressed in Human Atherosclerotic Intima and Promotes Apoptosis of Cytokine-Primed Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 2200–2208 (1997).
72. Geng, Y. J. Regulation of programmed cell death or apoptosis in atherosclerosis. *Heart Vessels Suppl* 12, 76–80 (1997).
73. Littlewood, T. D. & Bennett, M. R. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 14, 469–475 (2003).
74. Björkerud, S. & Björkerud, B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am. J. Pathol.* 149, 367–380 (1996).
75. Wu, M.-Y., Li, C.-J., Hou, M.-F. & Chu, P.-Y. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 18, (2017).
76. Bennett, M. R., Sinha, S. & Owens, G. K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ. Res.* 118, 692–702 (2016).
77. Farb, A. *et al.* Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core: A Frequent Cause of Coronary Thrombosis in Sudden Coronary Death. *Circulation* 93, 1354–1363 (1996).
78. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420( 6917):868-74 (2002).
79. Libby, P. & Theroux, P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 111, 3481–3488 (2005).
80. Ray, K. K. & Cannon, C. P. Pathological changes in acute coronary syndromes: the role of statin therapy in the modulation of inflammation, endothelial function and coagulation. *J. Thromb. Thrombolysis* 18, 89–101 (2004).

81. Bob-Manuel, T., Ifedili, I., Reed, G., Ibebuogu, U. N. & Khouzam, R. N. Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Comprehensive Review. *Curr. Probl. Cardiol.* 42, 266–305 (2017).
82. Kristensen, S. D., Lassen, J. F. & Ravn, H. B. Pathophysiology of coronary thrombosis. *Semin. Interv. Cardiol. SIIC* 5, 109–115 (2000).
83. Crea, F. & Liuzzo, G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61, 1–11 (2013).
84. Braunwald, E. & Kloner, R. A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66, 1146–1149 (1982).
85. Bavaria, J. E. *et al.* Myocardial oxygen utilization after reversible global ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 100, 210–220 (1990).
86. Marban, E., Koretsune, Y., Corretti, M., Chacko, V. P. & Kusuoka, H. Calcium and its role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion. *Circulation* 80, IV17-22 (1989).
87. Gowda, R. M., Khan, I. A., Vasavada, B. C. & Sacchi, T. J. Reversible myocardial dysfunction: basics and evaluation. *Int. J. Cardiol.* 97, 349–353 (2004).
88. Bolli, R. Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 40, 477–516 (1998).
89. Bolli, R. Why myocardial stunning is clinically important. *Basic Res. Cardiol.* 93, 169–172 (1998).
90. Jennings, R. B. & Reimer, K. A. Factors involved in salvaging ischemic myocardium: effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 68, I25-36 (1983).
91. Ambrosio, G., Weisfeldt, M. L., Jacobus, W. E. & Flaherty, J. T. Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury: reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at the time of reflow. *Circulation* 75, 282–291 (1987).
92. Huang, W.-C. *et al.* Systemic Inflammatory Response Syndrome is an Independent Predictor of One-Year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Cardiol. Sin.* 33, 477–485 (2017).
93. Neri, M., Riezzo, I., Pascale, N., Pomara, C. & Turillazzi, E. Ischemia/Reperfusion Injury

- following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators Inflamm.* 2017, (2017).
94. Halladin, N. L. Oxidative and inflammatory biomarkers of ischemia and reperfusion injuries. *Dan. Med. J.* 62, B5054 (2015).
95. Ibanez, B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehx393
96. Rubini Gimenez, M. *et al.* Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 35, 2303–2311 (2014).
97. Boeddinghaus, J. *et al.* Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I Clinical Perspective. *Circulation* 135, 1597–1611 (2017).
98. Roffi, M. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationTask Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 37, 267–315 (2016).
99. Ridker, P. M., Manson, J. E., Gaziano, J. M., Buring, J. E. & Hennekens, C. H. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 114, 835–839 (1991).
100. Juul-Möller, S. *et al.* Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet Lond. Engl.* 340, 1421–1425 (1992).
101. Manson, J. E. *et al.* The primary prevention of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 326, 1406–1416 (1992).
102. Lauer, M. S. Aspirin for Primary Prevention of Coronary Events. *N. Engl. J. Med.* 346, 1468–1474 (2002).
103. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373, 1849–1860 (2009).

104. Kikkert, W. J. & Damman, P. Optimal duration of dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Neth. Heart J.* 1–9 (2018). doi:10.1007/s12471-018-1113-5
105. Task Force Members *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 33, 2569–2619 (2012).
106. Held, C. *et al.* Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 672–684 (2011).
107. Biancari, F. *et al.* Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41, 50–55 (2012).
108. Ferraris, V. A., Ferraris, S. P. & Saha, S. P. Antiplatelet Drugs: Mechanisms and Risks of Bleeding Following Cardiac Operations. *Int. J. Angiol. Off. Publ. Int. Coll. Angiol. Inc* 20, 1–18 (2011).
109. Ferraris, V. A., Ferraris, S. P., Joseph, O., Wehner, P. & Mentzer, R. M. Aspirin and Postoperative Bleeding After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann. Surg.* 235, 820–827 (2002).
110. Nagashima, Z. *et al.* Impact of preoperative dual antiplatelet therapy on bleeding complications in patients with acute coronary syndromes who undergo urgent coronary artery bypass grafting. *J. Cardiol.* 69, 156–161 (2017).
111. Garcia-Villarreal, O. A. eComment. Postoperative bleeding without re-exploration may increase operative mortality. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 14, 707 (2012).
112. Roffi, M. *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur. Heart J.* 23, 1441–1448 (2002).
113. Assmann, G., Cullen, P. & Schulte, H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 105, 310–315 (2002).
114. Weng, T.-C., Yang, Y.-H. K., Lin, S.-J. & Tai, S.-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J. Clin. Pharm. Ther.* 35, 139–151 (2010).

115. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376, 1670–1681 (2010).
116. Silverman, M. G. *et al.* Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316, 1289–1297 (2016).
117. Law, M. R., Morris, J. K. & Wald, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338, b1665 (2009).
118. Freemantle, N., Cleland, J., Young, P., Mason, J. & Harrison, J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318, 1730–1737 (1999).
119. Nambiar, L. & Meyer, M.  $\beta$ -blockers in myocardial infarction and coronary artery disease with a preserved ejection fraction: recommendations, mechanisms, and concerns. *Coron. Artery Dis.* 29, 262–270 (2018).
120. D'Ascenzo, F. *et al.* Association of Beta-Blockers with Survival on Patients Presenting with ACS Treated with PCI: A Propensity Score Analysis from the BleeMACS Registry. *Am. J. Cardiovasc. Drugs Drugs Devices Interv.* (2018). doi:10.1007/s40256-018-0273-4
121. Hong, J. & Barry, A. R. Long-Term Beta-Blocker Therapy after Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: A Systematic Review. *Pharmacotherapy* (2018). doi:10.1002/phar.2110
122. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 342, 145–153 (2000).
123. Fox, K. M. & EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond. Engl.* 362, 782–788 (2003).
124. Kasanuki, H. *et al.* Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur. Heart J.* 30, 1203–1212 (2009).

125. ONTARGET Investigators *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 358, 1547–1559 (2008).
126. Messerli, F. H., Bangalore, S., Bavishi, C. & Rimoldi, S. F. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J. Am. Coll. Cardiol.* 71, 1474–1482 (2018).
127. Joy, E. R., Kurian, J. & Gale, C. P. Comparative effectiveness of primary PCI versus fibrinolytic therapy for ST elevation myocardial infarction: a review of the literature. *J. Comp. Eff. Res.* 5, 217–226 (2016).
128. Erne, P. *et al.* Effects of Percutaneous Coronary Interventions in Silent Ischemia After Myocardial Infarction: The SWISSI II Randomized Controlled Trial. *JAMA* 297, 1985–1991 (2007).
129. Hachamovitch, R. *et al.* Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur. Heart J.* 32, 1012–1024 (2011).
130. Shaw, L. J. *et al.* Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden: Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation* 117, 1283–1291 (2008).
131. Stergiopoulos, K. *et al.* Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern. Med.* 174, 232–240 (2014).
132. Boden, W. E. *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 356, 1503–1516 (2007).
133. Hueb, W. *et al.* Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation* 122, 949–957 (2010).
134. De Bruyne, B. *et al.* Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* 367, 991–1001 (2012).
135. Xaplanteris, P. *et al.* Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N. Engl. J. Med.* (2018). doi:10.1056/NEJMoa1803538

136. Pursnani, S. *et al.* Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 5, 476–490 (2012).
137. Kastritsis, D. G. & Ioannidis, J. P. A. Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Therapy in Nonacute Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Circulation* 111, 2906–2912 (2005).
138. Bangalore, S. *et al.* Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents: Clinical Perspective: A Mixed-Treatment Comparison Analysis of 117 762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials. *Circulation* 125, 2873–2891 (2012).
139. CASS Principal Investigators and Their Associates. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 310, 750–758 (1984).
140. Long-Term Results of Prospective Randomised Study of Coronary Artery Bypass Surgery in Stable Angina Pectoris: European Coronary Surgery Study Group. *The Lancet* 320, 1173–1180 (1982).
141. Velazquez, E. J. *et al.* Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 364, 1607–1616 (2011).
142. Wijns, W. *et al.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 31, 2501–2555 (2010).
143. Serruys, P. W. *et al.* Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 360, 961–972 (2009).
144. Head, S. J. *et al.* Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur. Heart J.* 35, 2821–2830 (2014).
145. Mohr, F. W. *et al.* Coronary artery bypass 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. *The Lancet* 381, 629–638 (2013).
146. Mohr, F. W. *et al.* Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: Impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX

- trial after two years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 141, 130–140 (2011).
147. Morice, M.-C. *et al.* Outcomes in Patients With De Novo Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention Using Paclitaxel-Eluting Stents or Coronary Artery Bypass Graft Treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial. *Circulation* 121, 2645–2653 (2010).
148. Morice, M.-C. *et al.* Five-Year Outcomes in Patients With Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation* 129, 2388–2394 (2014).
149. Farkouh, M. E. *et al.* Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 367, 2375–2384 (2012).
150. Dangas, G. D. *et al.* Long-Term Outcome of PCI Versus CABG in Insulin and Non-Insulin-Treated Diabetic Patients: Results From the FREEDOM Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 1189–1197 (2014).
151. Magnuson, E. A. *et al.* Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention With Drug Eluting Stents Versus Bypass Surgery for Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease Clinical Perspective: Results From the FREEDOM Trial. *Circulation* 127, 820–831 (2013).
152. Abdallah, M. S. *et al.* Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 310, 1581–1590 (2013).
153. Swahn, E. *et al.* Early invasive compared with a selective invasive strategy in women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a substudy of the OASIS 5 trial and a meta-analysis of previous randomized trials. *Eur. Heart J.* 33, 51–60 (2012).
154. Mehta, S. R. *et al.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 293, 2908–2917 (2005).
155. Bavry, A. A., Kumbhani, D. J., Rassi, A. N., Bhatt, D. L. & Askari, A. T. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, 1319–1325 (2006).
156. Steg, P. G. *et al.* Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 108, 2851–2856

- (2003).
157. Armstrong, P. W. *et al.* Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 368, 1379–1387 (2013).
  158. Thiele, H. *et al.* Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N. Engl. J. Med.* 367, 1287–1296 (2012).
  159. Thiele, H. *et al.* PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N. Engl. J. Med.* 377, 2419–2432 (2017).
  160. Redfors, B. *et al.* 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *Int. J. Cardiol.* 185, 256–262 (2015).
  161. Davierwala, P. M. *et al.* Temporal Trends in Predictors of Early and Late Mortality After Emergency Coronary Artery Bypass Grafting for Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Clinical Perspective. *Circulation* 134, 1224–1237 (2016).
  162. Acharya, D. *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Data From The Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann. Thorac. Surg.* 101, 558–566 (2016).
  163. Grothusen, C. *et al.* Coronary artery bypass surgery within 48 hours after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 52, 297–302 (2017).
  164. Brener, S. J. *et al.* Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: An American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am. Heart J.* 155, 140–146 (2008).
  165. Hannan, E. L. *et al.* Staged Versus One-time Complete Revascularization With Percutaneous Coronary Intervention for Multivessel Coronary Artery Disease Patients Without ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 6, 12–20 (2013).
  166. Boeken, U., Feindt, P., Litmathe, J. & Gams, E. Comparison of complete and incomplete revascularization in CABG-patients with severely impaired left ventricular function (LVF). *Z. Für Kardiologie* 93, 216–221 (2004).
  167. Alamanni, F. *et al.* On- and off-pump coronary surgery and perioperative myocardial infarction: an issue between incomplete and extensive revascularization. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off.*

- J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 34, 118–126 (2008).
168. Nishida, H., Tomizawa, Y., Endo, M. & Koyanagi, H. [Complete arterial revascularization in emergency CABG]. *Kyobu Geka* 52, 688–692 (1999).
169. Davierwala, P. M. *et al.* Does Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Affect Early and Long-Term Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction? *Circulation* 132, 731–740 (2015).
170. Nichols, E. L. *et al.* Optimal Timing From Myocardial Infarction to Coronary Artery Bypass Grafting on Hospital Mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 103, 162–171 (2017).
171. Hillis, L. D. *et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 124, e652–e735 (2011).
172. Velazquez, E. J. *et al.* Long-term Survival of Patients with Ischemic Cardiomyopathy Treated by CABG versus Medical Therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 93, 523–530 (2012).
173. Ling, L. F. *et al.* Identification of Therapeutic Benefit from Revascularization in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction Clinical Perspective: Inducible Ischemia Versus Hibernating Myocardium. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 6, 363–372 (2013).
174. Buckberg, G. D., Beyersdorf, F., Allen, B. S. & Robertson, J. M. Integrated Myocardial Management: Background and Initial Application. *J. Card. Surg.* 10, 68–89 (1995).
175. Allen, B. S. *et al.* Superiority of controlled surgical reperfusion versus percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute coronary occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 105, 864–79; discussion 879–84 (1993).
176. Parikh, S. V. *et al.* Timing of In-Hospital Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Results From the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry–GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc. Interv.* 3, 419–427 (2010).
177. Lee, D. C., Oz, M. C., Weinberg, A. D. & Ting, W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 125, 115–120 (2003).
178. Lee, D. C., Oz, M. C., Weinberg, A. D., Lin, S. X. & Ting, W. Optimal timing of

- revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *Ann. Thorac. Surg.* 71, 1197–1202; discussion 1202-1204 (2001).
179. Weiss, E. S., Chang, D. D., Joyce, D. L., Nwakanma, L. U. & Yuh, D. D. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: A review of California discharge data. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 135, 503-511.e3 (2008).
180. Braxton, J. H. *et al.* Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction. *Circulation* 92, II66-68 (1995).
181. Argenziano, M. *et al.* Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 116, 973–980 (1998).
182. Grothusen, C. *et al.* Outcome of Stable Patients With Acute Myocardial Infarction and Coronary Artery Bypass Surgery Within 48 Hours: A Single-Center, Retrospective Experience. *J. Am. Heart Assoc.* 6, e005498 (2017).
183. Caceres, M. & Weiman, D. S. Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Myocardial Infarction. *Ann. Thorac. Surg.* 95, 365–372 (2013).
184. Lilleberg, J. *et al.* Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 19, 660–668 (1998).
185. Michaels, A. D. *et al.* Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, and Myocardial Oxygen Uptake. *Circulation* 111, 1504–1509 (2005).
186. De Hert, S. G., Lorsomradee, S., Cromheecke, S. & Van der Linden, P. J. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth. Analg.* 104, 766–773 (2007).
187. Levin, R., Degrange, M., Del Mazo, C., Tanus, E. & Porcile, R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp. Clin. Cardiol.* 17, 125–130 (2012).
188. Nijhawan, N. *et al.* Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass:

- a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 34, 219–228 (1999).
189. Tritapepe, L. *et al.* Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 102, 198–204 (2009).
190. Bragadottir, G., Redfors, B. & Ricksten, S.-E. Effects of Levosimendan on Glomerular Filtration Rate, Renal Blood Flow, and Renal Oxygenation After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Crit. Care Med.* Oct. 2013 41, 2328–2335 (2013).
191. Niu, Z.-Z., Wu, S.-M., Sun, W.-Y., Hou, W.-M. & Chi, Y.-F. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (2013). doi:10.1097/FJC.000000000000028
192. Parissis, J. T. *et al.* Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 93, 1309–1312 (2004).
193. Maharaj, R. & Metaxa, V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit. Care* 15, R140 (2011).
194. Landoni, G. *et al.* Reducing Mortality in Cardiac Surgery With Levosimendan: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 24, 51–57 (2010).
195. Lehmann, A., Radke, J. & Sack, F.-U. Levosimendan – an inoprotective drug or much ado about nothing?: *Crit. Care Med.* 39, 2365–2366 (2011).
196. Kim, D.-K., Yoo, K.-J., Hong, Y. S., Chang, B.-C. & Kang, M.-S. Clinical Outcome of Urgent Coronary Artery Bypass Grafting. *J. Korean Med. Sci.* 22, 270–276 (2007).
197. Habicher *et al.* S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf (2018).
198. Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *et al.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 31, 2501–2555 (2010).

199. Pilarczyk, K. *et al.* S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63, S131–S196 (2015).
200. Grieshaber, P., Niemann, B., Roth, P. & Böning, A. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: it is time for clear evidence. *Crit. Care* 18, (2014).
201. Kantrowitz, A. Origins of intraaortic balloon pumping. *Ann. Thorac. Surg.* 50, 672 (1990).
202. Baskett, R. J. ., Ghali, W. A., Maitland, A. & Hirsch, G. M. The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 74, 1276–1287 (2002).
203. Annamalai, S. K. *et al.* Acute Hemodynamic Effects of Intra-aortic Balloon Counterpulsation Pumps in Advanced Heart Failure. *J. Card. Fail.* 23, 606–614 (2017).
204. Zhang, J.-M. *et al.* Comparison of effects of extra-thoracic paraaortic counterpulsation to intraaortic balloon pump on circulatory support in acute heart failure. *J. Cardiothorac. Surg.* 10, (2015).
205. Sá, M. P. B. de O. *et al.* Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 27, 217–223 (2012).
206. Christenson, J. T., Badel, P., Simonet, F. & Schmuziger, M. Preoperative Intraaortic Balloon Pump Enhances Cardiac Performance and Improves the Outcome of Redo CABG. *Ann. Thorac. Surg.* 64, 1237–1244 (1997).
207. Christenson, J. T., Simonet, F., Badel, P. & Schmuziger, M. Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *Ann. Thorac. Surg.* 68, 934–939 (1999).
208. Christenson, J. T., Licker, M. & Kalangos, A. The Role of Intra-Aortic Counterpulsation in High-Risk OPCAB Surgery: *J. Card. Surg.* 18, 286–294 (2003).
209. Theologou, T. *et al.* Preoperative intra aortic balloon pumps in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cochrane Database Syst. Rev. Online* CD004472 (2011). doi:10.1002/14651858.CD004472.pub3
210. Dyub, A. M., Whitlock, R. P., Abouzahr, L. L. & Cinà, C. S. Preoperative Intra-Aortic Balloon Pump in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Card. Surg.* 23, 79–86 (2008).

211. Ranucci, M. *et al.* A Randomized Controlled Trial of Preoperative Intra-Aortic Balloon Pump in Coronary Patients With Poor Left Ventricular Function Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Crit. Care Med.* 41(11):2476-83 (2013).
212. Grieshaber, P. & Böning, A. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: challenges in planning the 'right' trial. *Crit. Care Med.* 42, e246-247 (2014).
213. Grieshaber, P. & Böning, A. Myokardprotektion. *Z. Für Herz-Thorax- Gefäßchirurgie* 31, 315–327 (2017).
214. Melrose, D. G., Dreyer, B., Bentall, H. H. & Baker, J. B. E. ELECTIVE CARDIAC ARREST. *The Lancet* 266, 21–23 (1955).
215. Bretschneider, H. J. *et al.* Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 16, 241–260 (1975).
216. Kirsch, U., Rodewald, G. & Kalmár, P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63, 121–130 (1972).
217. Follette, D. M., Mulder, D. G., Maloney, J. V. & Buckberg, G. D. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76, 604–619 (1978).
218. Lotz, C. & Kehl, F. Volatile Anesthetic-Induced Cardiac Protection: Molecular Mechanisms, Clinical Aspects, and Interactions With Nonvolatile Agents. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 29, 749–760 (2015).
219. Buckberg, G. D. *et al.* Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73, 87–94 (1977).
220. Böning, A. *et al.* Is warm or cold Calafiore blood cardioplegia better? Hemodynamic, metabolic, and electron microscopic differences. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 62, 683–689 (2014).
221. Baig, M. A. R. *et al.* Clinical outcomes of intermittent antegrade warm versus cold blood cardioplegia. *JPMA J. Pak. Med. Assoc.* 65, 593–596 (2015).
222. Fan, Y., Zhang, A.-M., Xiao, Y.-B., Weng, Y.-G. & Hetzer, R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 37, 912–919 (2010).

223. Cabrera-Fuentes, H. A. *et al.* RNase1 as a potential mediator of remote ischaemic preconditioning for cardioprotection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 8(5):732-7; discussion 737 (2015).
224. Hausenloy, D. J. *et al.* Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* 373, 1408–1417 (2015).
225. Meybohm, P. *et al.* A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N. Engl. J. Med.* 373, 1397–1407 (2015).
226. Eichhorn, E. J. *et al.* Protective effects of retrograde compared with antegrade cardioplegia on right ventricular systolic and diastolic function during coronary bypass surgery. *Circulation* 79, 1271–1281 (1989).
227. Diehl, J. T. *et al.* Efficacy of retrograde coronary sinus cardioplegia in patients undergoing myocardial revascularization: a prospective randomized trial. *Ann. Thorac. Surg.* 45, 595–602 (1988).
228. Allen, B. S. *et al.* Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 92, 621–635 (1986).
229. Vinten-Johansen, J. *et al.* Superiority of surgical versus medical reperfusion after regional ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 92, 525–534 (1986).
230. Warner, K. G. *et al.* Reduction in myocardial acidosis using blood cardioplegia. *J. Surg. Res.* 42, 247–256 (1987).
231. Jacob, S., Kallikourdis, A., Sellke, F. & Dunning, J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 7, 491–498 (2008).
232. Sen, B. *et al.* Short- and long-term outcomes in octogenarians after coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 42, e102–e107 (2012).
233. Curiel-Balsera, E. *et al.* Mortality and complications in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J. Crit. Care* 28, 397–404 (2013).
234. Abah, U. *et al.* Does quality of life improve in octogenarians following cardiac surgery? A systematic review. *BMJ Open* 5, e006904 (2015).

235. Böning, A. *et al.* Differences in ischemic damage between young and old hearts--Effects of blood cardioplegia. *Exp. Gerontol.* 67, 3–8 (2015).
236. Davierwala, P. M. & Mohr, F. W. Bilateral internal mammary artery grafting: Rationale and evidence. *Int. J. Surg.* 16, 133–139 (2015).
237. Falk, V. Coronary bypass grafting with bilateral internal thoracic arteries. *Heart* 99, 821–821 (2013).
238. Raza, S. *et al.* Surgical revascularization techniques that minimize surgical risk and maximize late survival after coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 148, 1257-1266.e9 (2014).
239. Zacho, M. *et al.* Long-term internal thoracic artery bypass graft patency and geometry assessed by multidetector computed tomography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 28, 1577–1583 (2012).
240. Mannacio, V., Tommaso, L. D., Amicis, V. D., Musumeci, F. & Stassano, P. Serial Evaluation of Flow in Single or Arterial Y-Grafts to the Left Coronary Artery. *Ann. Thorac. Surg.* 92, 1712–1718 (2011).
241. Tagusari, O. *et al.* Early adaptation of the left internal thoracic artery as a blood source of y-composite radial artery grafts in off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg. Forum* 6, E93-98 (2003).
242. Lemma, M. *et al.* Analysis of Y-graft blood flow and flow reserve in conditions of increased myocardial oxygen consumption. *Ital. Heart J. Off. J. Ital. Fed. Cardiol.* 5, 290–294 (2004).
243. Gaudino, M. *et al.* Radial Artery as a Coronary Artery Bypass Conduit: 20-Year Results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 603–610 (2016).
244. Gaudino, M. *et al.* Technical Issues in the Use of the Radial Artery as a Coronary Artery Bypass Conduit. *Ann. Thorac. Surg.* 98, 2247–2254 (2014).
245. Achouh, P. *et al.* Long-term (5- to 20-year) patency of the radial artery for coronary bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 140, 73-79.e2 (2010).
246. Schwann, T. A. *et al.* Equipoise between radial artery and right internal thoracic artery as the second arterial conduit in left internal thoracic artery-based coronary artery bypass graft surgery: a multi-institutional study†. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac.*

- Surg.* 49, 188–195 (2016).
247. Gaudino, M. *et al.* Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 0, null (2018).
248. Davies, M. G. & Hagen, P. O. Pathophysiology of vein graft failure: a review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 9, 7–18 (1995).
249. Une, D., Kulik, A., Voisine, P., May, M. L. & Ruel, M. Correlates of Saphenous Vein Graft Hyperplasia and Occlusion 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis From the CASCADE Randomized Trial. *Circulation* 128, S213–S218 (2013).
250. Taggart, D. P. *et al.* A Randomized Trial of External Stenting for Saphenous Vein Grafts in Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 99, 2039–2045 (2015).
251. Kim, F. Y., Marhefka, G., Ruggiero, N. J., Adams, S. & Whellan, D. J. Saphenous Vein Graft Disease: Review of Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Cardiol. Rev.* 21, 101–109 (2013).
252. Itagaki, S., Cavallaro, P., Adams, D. H. & Chikwe, J. Bilateral internal mammary artery grafts, mortality and morbidity: an analysis of 1 526 360 coronary bypass operations. *Heart* 99, 849–853 (2013).
253. Popovic, B. *et al.* Bilateral internal mammary artery bypass grafting: long-term clinical benefits in a series of 1000 patients. *Heart* 99, 854–859 (2013).
254. Taggart, D. P., D’Amico, R. & Altman, D. G. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *The Lancet* 358, 870–875 (2001).
255. Weiss, A. J., Zhao, S., Tian, D. H., Taggart, D. P. & Yan, T. D. A meta-analysis comparing bilateral internal mammary artery with left internal mammary artery for coronary artery bypass grafting. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2, 390–400 (2013).
256. Dimitrova, K. R. *et al.* Radial artery grafting in women improves 15-year survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 146, 1467–1473 (2013).
257. Ruttmann, E. *et al.* Second internal thoracic artery versus radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation* 124, 1321–1329 (2011).

258. Taggart, D. P. *et al.* Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *N. Engl. J. Med.* 375, 2540–2549 (2016).
259. Fitzgibbon, G. M. *et al.* Coronary bypass graft fate and patient outcome: Angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28, 616–626 (1996).
260. Gansera, B. *et al.* Patency of Internal Thoracic Artery Compared to Vein Grafts - Postoperative Angiographic Findings in 1189 Symptomatic Patients in 12 Years. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 55, 412–417 (2007).
261. ElBardissi, A. W. *et al.* Trends in isolated coronary artery bypass grafting: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 143, 273–281 (2012).
262. Tabata, M. *et al.* Prevalence and Variability of Internal Mammary Artery Graft Use in Contemporary Multivessel Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 120, 935–940 (2009).
263. Deutsch, O., Gansera, L., Wunderlich, M., Eichinger, W. & Gansera, B. Does Bilateral ITA Grafting Increase Perioperative Complications? Outcome of 6,476 Patients with Bilateral versus 5,020 Patients with Single ITA Bypass. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 64, 188–194 (2016).
264. Benedetto, U. *et al.* Pedicled and skeletonized single and bilateral internal thoracic artery grafts and the incidence of sternal wound complications: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 152, 270–276 (2016).
265. Tavalacci, M.-P. *et al.* Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: influence of the mammary grafting for diabetic patients. *J. Hosp. Infect.* 55, 21–25 (2003).
266. Locker, C. *et al.* Myocardial revascularization for acute myocardial infarction: benefits and drawbacks of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 76, 771–776 (2003).
267. Jin, R., Hiratzka, L. F., Grunkemeier, G. L., Krause, A. & Page, U. S. Aborted Off-Pump Coronary Artery Bypass Patients Have Much Worse Outcomes Than On-Pump or Successful Off-Pump Patients. *Circulation* 112, I-332–I-337 (2005).
268. Jarral, O. A. & Athanasiou, T. Off-pump surgery: is it beneficial in patients with left ventricular dysfunction? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 12, 155–160 (2014).

269. Chaudhry, U. A. R., Rao, C., Harling, L. & Athanasiou, T. Does off-pump coronary artery bypass graft surgery have a beneficial effect on long-term mortality and morbidity compared with on-pump coronary artery bypass graft surgery? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 19, 149–159 (2014).
270. Lamy, A. *et al.* Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *N. Engl. J. Med.* 366, 1489–1497 (2012).
271. Lamy, A. *et al.* Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N. Engl. J. Med.* 375, 2359–2368 (2016).
272. Shroyer, A. L. *et al.* On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 361, 1827–1837 (2009).
273. Shroyer, A. L. *et al.* Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N. Engl. J. Med.* 377, 623–632 (2017).
274. Diegeler, A. *et al.* Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N. Engl. J. Med.* 368, 1189–1198 (2013).
275. Faerber, G. *et al.* Female sex is not a risk factor for post procedural mortality in coronary bypass surgery in the elderly: A secondary analysis of the GOPCABE trial. *PLoS ONE* 12, (2017).
276. Böning, A. *et al.* Preoperative atrial fibrillation and outcome in patients undergoing on-pump or off-pump coronary bypass surgery: lessons learned from the GOPCABE trial. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 20, 74–78 (2015).
277. Kaya, K. *et al.* Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in acute coronary syndrome: a clinical analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 5, 31 (2010).
278. Gp, V., Cs, D., No, T., Vh, T. & As, E. Acute myocardial infarction: OPCAB is an alternative approach for treatment. *Heart Surg. Forum* 4, 147–50; discussion 150-1 (2001).
279. Nishi, H. *et al.* Optimal coronary artery bypass grafting strategy for acute coronary syndrome. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 62, 357–363 (2014).
280. Chaudhry, U. A. R. *et al.* Beating-Heart Versus Conventional On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 100, 2251–2260 (2015).

281. Antunes, P. E. *et al.* Coronary artery bypass surgery without cardioplegia: hospital results in 8515 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 49, 918–925 (2016).
282. Sepehrpour, A. H., Chaudhry, U. A. R., Harling, L. & Athanasiou, T. Off-pump or on-pump beating heart: which technique offers better outcomes following coronary revascularization? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 20, 546–549 (2015).
283. Sepehrpour, A. H. *et al.* How revascularization on the beating heart with cardiopulmonary bypass compares to off-pump? A meta-analysis of observational studies. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 22, 63–71 (2016).
284. Rastan, A. J. *et al.* Emergency Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 114, I-477-I-485 (2006).
285. Grieshaber, P. *et al.* Impact of prophylactic administration of Levosimendan on short-term and long-term outcome in high-risk patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction undergoing cardiac surgery – a retrospective analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 11, 162 (2016).
286. Nashef, S. A. M. *et al.* EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41, 734–745 (2012).
287. Grieshaber, P. *et al.* Total arterial revascularization in patients with acute myocardial infarction – feasibility and outcomes. *J. Cardiothorac. Surg.* 13, 2 (2018).
288. Boening, A. *et al.* Cardiac surgery with crystalloid cardioplegia: Improved functional recovery due to molecular adaptations in adult rat hearts. *Res. Cardiovasc. Med.* 6, 45 (2017).
289. Boening, A. *et al.* Buckberg's blood cardioplegia for protection of adult and senile myocardium in a rat in vitro model of acute myocardial infarction. *Exp. Gerontol.* 104:98-104 (2018).
290. Boening, A. *et al.* Blood cardioplegia for cardiac surgery in acute myocardial infarction: rat experiments with two widely used solutions. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 1;27(1):88-94 (2018).
291. Koster, G. *et al.* Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 41, 203–221 (2014).
292. Shi, W. Y. *et al.* Peri-operative Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery: An Overview of the Evidence. *Heart Lung Circ.* 24, 667–672 (2015).

293. Mehta, R. H. *et al.* Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: Rationale and study design of the Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO-CTS) trial. *Am. Heart J.* 182, 62–71 (2016).
294. Cholley, B. *et al.* Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318, 548 (2017).
295. Choi, Y.-H. *et al.* Calcium sensitisation impairs diastolic relaxation in post-ischaemic myocardium: implications for the use of Ca<sup>2+</sup> sensitising inotropes after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 37, 376–383 (2010).
296. Yount, K. W. *et al.* Outcomes of Trainees Performing Coronary Artery Bypass Grafting: Does Resident Experience Matter? *Ann. Thorac. Surg.* 103, 975–981 (2017).
297. Ch'ng, S. L. *et al.* Procedure-specific Cardiac Surgeon Volume associated with Patient outcome following Valve Surgery, but not Isolated CABG Surgery. *Heart Lung Circ.* 24, 583–589 (2015).
298. Burt, B. M. *et al.* Influence of experience and the surgical learning curve on long-term patient outcomes in cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 150, 1061-1068.e3 (2015).
299. Goldman, S. *et al.* Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: Results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 2149–2156 (2004).
300. Møller, C. H. & Steinbrüchel, D. A. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Curr. Cardiol. Rep.* 16, 455 (2014).
301. Yi, G., Youn, Y.-N., Joo, H.-C., Hong, S. & Yoo, K.-J. Association of incomplete revascularization with long-term survival after off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Surg. Res.* 185, 166–173 (2013).
302. Benedetto, U. *et al.* Incomplete revascularization and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Int. J. Cardiol.* 254, 59–63 (2018).
303. Thielmann, M. *et al.* Predictors and Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting in ST Elevation Myocardial Infarction. *Ann. Thorac. Surg.* 84, 17–24 (2007).
304. Thielmann, M. *et al.* Prognostic Value of Preoperative Cardiac Troponin I in Patients

- Undergoing Emergency Coronary Artery Bypass Surgery With Non-ST-Elevation or ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 114, I-448-I-453 (2006).
305. Onorati, F. *et al.* “Polarizing” microplegia improves cardiac cycle efficiency after CABG for unstable angina. *Int. J. Cardiol.* 167, 2739–2746 (2013).
306. Andrews, D. T., Sutherland, J., Dawson, P., Royse, A. G. & Royse, C. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery. *Anaesth. Intensive Care* 40, 99–106 (2012).
307. Kimose, H.-H. *et al.* A dose–response study of glutamate supplementation in isolated, perfused rat hearts undergoing ischaemia and cold cardioplegia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 53, 664–671 (2018).
308. Abah, U., Roberts, P. G., Ishaq, M. & De Silva, R. Is cold or warm blood cardioplegia superior for myocardial protection? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 14, 848–855 (2012).
309. Mezzetti, A. *et al.* Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 109, 787–795 (1995).
310. Ericsson, A. B., Takeshima, S. & Vaage, J. Warm or cold continuous blood cardioplegia provides similar myocardial protection. *Ann. Thorac. Surg.* 68, 454–459 (1999).
311. Zeriuoh, M. *et al.* Six-years survival and predictors of mortality after CABG using cold vs. warm blood cardioplegia in elective and emergent settings. *J. Cardiothorac. Surg.* 10, 180 (2015).
312. Besse, S. *et al.* Cardioprotection with cariporide, a sodium-proton exchanger inhibitor, after prolonged ischemia and reperfusion in senescent rats. *Exp. Gerontol.* 39, 1307–1314 (2004).
313. Lancaster, T. S., Jefferson, S. J. & Korzick, D. H. Local delivery of a PKC $\epsilon$ -activating peptide limits ischemia reperfusion injury in the aged female rat heart. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 301, R1242–R1249 (2011).
314. Adam, T., Sharp, S., Opie, L. H. & Lecour, S. Loss of Cardioprotection With Ischemic Preconditioning in Aging Hearts: Role of Sirtuin 1? *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 18, 46–53 (2013).
315. Wojtovich, A. P., Nadtochiy, S. M., Brookes, P. S. & Nehrke, K. Ischemic preconditioning: the role of mitochondria and aging. *Exp. Gerontol.* 47, 1–7 (2012).

- 
316. van den Munckhof, I. *et al.* Aging attenuates the protective effect of ischemic preconditioning against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 304, H1727-1732 (2013).

## **E. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsschrift selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ein Habilitationsverfahren wurde an keiner anderen Universität eröffnet oder beantragt. Frühere Habilitationsversuche sind nicht unternommen worden.

Gießen, 26.07.2018

Dr. Philippe Grieshaber

## F. Publikationsverzeichnis

### Originalarbeiten (Erst- oder Seniorautor, korrespondierender Autor)

lfd. Nr.		IF
1.	Grieshaber P*, Lagrèze WA, Noack C, Boehringer D, Biermann J. Staining of fluorogold-prelabeled retinal ganglion cells with calcein-AM: A new method for assessing cell vitality. <i>J Neurosci Methods</i> . 2010 Oct 15;192(2):233–9.	2.7
2.	Grieshaber P, Bakchoul T, Wilhelm J, Wagner A, Wollbrück M, Böning A, et al. Platelet-activating protamine-heparin-antibodies lead to higher protamine demand in patients undergoing cardiac surgery. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2015 Oct;150(4):967–973.e1.	4.9
3.	Grieshaber P*, Lipp S, Arnold A, Görlach G, Wollbrück M, Roth P, et al. Impact of prophylactic administration of Levosimendan on short-term and long-term outcome in high-risk patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction undergoing cardiac surgery – a retrospective analysis. <i>J Cardiothorac Surg</i> . 2016;11:162.	1.2
4.	Grieshaber P*, Roth P, Oster L, Schneider TM, Görlach G, Nieman B, et al. Is delayed surgical revascularization in acute myocardial infarction useful or dangerous? New insights into an old problem. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg</i> . 2017 Nov 1;25(5):772–9.	1.8
5.	Grieshaber P*, Nink N, Roth P, Elzien M, Böning A, Koshty A. Endovascular treatment of the ascending aorta using a combined transapical and transfemoral approach. <i>J Vasc Surg</i> . 2018 Feb; 67(2): 649-55.	3.5
6.	Grieshaber P*, Oster L, Schneider T, Johnson V, Orhan C, Roth P, et al. Total arterial revascularization in patients with acute myocardial infarction – feasibility and outcomes. <i>J Cardiothorac Surg</i> . 2018 Jan 5;13:2.	1.2
7.	Boening A*, Assling-Simon L, Heep M, Boengler K, Niemann B, Schipke J, et al. Blood cardioplegia for cardiac surgery in acute myocardial infarction: rat experiments with two widely used solutions. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg</i> . 2018 Jul 1;27(1):88-94.	1.9
8.	Grieshaber P*, Heim N, Herzberg M, Niemann B, Roth P, Boening A. Active Chest Tube Clearance After Cardiac Surgery is Associated with Reduced Reexploration Rates. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2018 Jun;105(6):1771-1777.	3.9
9.	Grieshaber P*, Schneider T, Oster L, Orhan C, Roth P, Niemann B, et al. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation before surgical myocardial revascularization in patients with acute myocardial infarction. <i>Perfusion</i> . 2018 Feb 18;0267659118760384.	1.1
10.	Boening A, Assling-Simon L, Heep M, Boengler K, Niemann B, Grieshaber P*. Buckberg's blood cardioplegia for protection of adult and senile myocardium in a rat in vitro model of acute myocardial infarction. <i>Exp Gerontol</i> . 2018 Apr;104:98-104.	3.5
	<b>Gesamt:</b>	<b>25.7</b>

\* Korrespondierender Autor

**Originalarbeiten (Ko-Autor)**

lfd. Nr.		IF
1.	Biermann J, Grieshaber P, Goebel U, Martin G, Thanos S, Di Giovanni S, et al. Valproic acid-mediated neuroprotection and regeneration in injured retinal ganglion cells. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2010 Jan;51(1):526–34.	3.3
2.	Cabrera-Fuentes HA, Niemann B, Grieshaber P, Wollbrueck M, Gehron J, Preissner KT, et al. RNase1 as a potential mediator of remote ischaemic preconditioning for cardioprotection. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2015 Jan 5;ezu519.	3.8
3.	Ennker J, Meilwes M, Pons-Kuehnemann J, Niemann B, Grieshaber P, Ennker IC, et al. Freestyle stentless bioprosthesis for aortic valve therapy: 17-year clinical results. <i>Asian Cardiovasc Thorac Ann.</i> 2016 Nov 1;24(9):868–74.	n.a.
4.	Ennker J, Zadeh B, Pons-Kuehnemann J, Niemann B, Grieshaber P, Ennker IC, et al. Stentless Bioprostheses for Aortic Valve Replacement in Octogenarians: The Influence of Coronary Artery Disease. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> (ePub ahead of print)	1.5
5.	Uhle F, Castrup C, Necaev A-M, Grieshaber P, Lichtenstern C, Weigand MA, et al. Inflammation and Its Consequences After Surgical Versus Transcatheter Aortic Valve Replacement. <i>Artif Organs.</i> 2018 Feb;42(2):E1-E12.	2.4
6.	Boening A, Attmann T, Heep M, Niemann B, Grieshaber P, Schreckenber R, et al. Cardiac surgery with crystalloid cardioplegia: Improved functional recovery due to molecular adaptations in adult rat hearts. <i>Res Cardiovasc Med.</i> 2017 Jan 4;6(4):45.	n.a.
7.	Roth P, Jenna S, Niemann B, Grieshaber P, Röhrig R, Böning A. Fibrin coated collagen fleece seems to prevent sternal instability after cardiac surgery - a matched pairs data analysis. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> (in press)	1.5
	<b>Gesamt:</b>	<b>12.5</b>

**Übersichtsartikel/Reviews**

lfd. Nr.		IF
1.	Grieshaber P*, Görlach G., Niemann B., Böning A., Trummer G.: Postoperatively persisting myocardial ischemia after cardiac surgery: Diagnosis and therapy. <i>Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.</i> 2015 DOI: 10.1007/s00398-015-0002-0	n.a.
2.	Grieshaber P*, Böning A. Myokardprotektion. <i>Z Für Herz-Thorax-Gefäßchirurgie.</i> 2017 Oct 1;31(5):315–27.	n.a.
1.	Kardiometabolische Protektion durch Reduktion von epikardialem Fettgewebe [Internet]. <i>springermedizin.de.</i> [cited 2017 Nov 12]. Available from: <a href="https://www.springermedizin.de/kardiometabolische-protektion-durch-reduktion-von-epikardialem-f/8397760">https://www.springermedizin.de/kardiometabolische-protektion-durch-reduktion-von-epikardialem-f/8397760</a>	n.a.
	<b>Gesamt:</b>	

\* Korrespondierender Autor

**Buchbeiträge**

lfd. Nr.		IF
1.	Grieshaber P*, Wollbrück M., Böning A.: Levosimendan in der Herzchirurgie In Eckart, Forst, Briegel: <i>Intensivmedizin</i> 2015	n.a.
	<b>Gesamt:</b>	

\* Korrespondierender Autor

**Fallberichte (Kasuistiken)**

lfd. Nr.		IF
1.	Grieshaber P*, Nef H, Böning A, Niemann B. Myocardial Ischemia Caused by Subepicardial Hematoma. Thorac Cardiovasc Surg Rep. 2017 Jan;6(1):e5–9.	n.a.
<b>Gesamt:</b>		

\* Korrespondierender Autor

### Kommentare/Editorials

lfd. Nr.		IF
1.	Grieshaber P*, Niemann B, Roth P, Böning A. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: it is time for clear evidence. Crit Care [Internet]. 2014 [cited 2017 Dec 14];18(6). Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331486/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331486/</a>	5.4
2.	Grieshaber P*, Böning A. Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in cardiac surgery: challenges in planning the “right” trial. Crit Care Med. 2014 Mar;42(3):e246-247.	7.1
...		
<b>Gesamt:</b>		<b>12.5</b>

\* Korrespondierender Autor

### Abstracts

lfd. Nr.		
1.	Grieshaber P., Pielen A., Lagrèze WA., Lasseck J.: Valproic acid protects injured rat retinal ganglion cells from death after optic nerve lesion in vitro and in vivo, Posterbeitrag, Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) 2008.	
2.	Grieshaber P., Wagner A., Florath I., Sachs U., Böning A.: Incidence and clinical relevance of Protamine-Heparin-antibodies in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Short communication, Jahrestagung der DGTHG, Freiburg, 2014.	
3.	Grieshaber P., Orhan C., Niemann B., Elzien M., Koshty A., Böning A.: Endovaskuläre Therapie bei Aortendissektion Stanford A / DeBakey I Vortrag, Jahrestagung der DGG, Münster 2015	
4.	Grieshaber P., Niemann B., Elzien M., Koshty A., Böning A.: Etablierung endoskopischer Graft-Entnahme-Programme in der Herz- und Gefäßchirurgie – Möglichkeiten und Vorteile für Patienten und Anwender Vortrag, Jahrestagung der DGG, Münster 2015	
5.	Grieshaber P., Gehron J., Bongert M., Schäfer S., Fiebich M., Krombach G., Böning A: Exploration of the Mixing Phenomena during Interaction of Internal and External Circulations (EMPACs): Developing an in-vitro and in-silico Model of the Human Circulation. Vortrag, Jahrestagung de DGTHG, Leipzig 2016.	
6.	Grieshaber P., Oster L., Schneider T., Oswald I., Orhan C., Roth P., Niemann B., Böning A.: Delaying Surgery in Acute Myocardial Infarction: Safe or Senseless? Vortrag, Jahrestagung de DGTHG, Leipzig 2016.	
7.	Grieshaber P., Oster L., Schneider T., Oswald I., Orhan C., Roth P., Niemann B., Böning A.: Preoperatively Elevated C-reactive Protein in Acute Myocardial Infarction - Infection or Infarction? Vortrag, Jahrestagung de DGTHG, Leipzig 2016.	

8.	Grieshaber P., Schneider T., Oster L., Roth P., Görlach G., Orhan C., Niemann B., Böning A.: Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary artery bypass grafting surgery. Postervortrag, Jahrestagung der DGK, Mannheim 2016	
9.	Grieshaber P., Nink N., Guenduez D., Orhan C., Roth P., Elzien M., Niemann B., Böning A., Koshty A. One-wire-technique: First experiences with a novel technique for endovascular repair of the ascending aorta in acute aortic dissections using a combined transapical and transfemoral approach. Vortrag, Jahrestagung des ACC, Chicago 2016.	
10.	Grieshaber P., Gehron J., Zirbes J., Bongert M., Schäfer S., Fiebich M., Krombach G., Böning A.: Exploration of the Mixing Phenomena during interaction of Internal and External Circulations (EMPACs) - developing an in-vitro simulator of the human circulation for fluid-mechanical studies. Vortrag, 20. Chirurgische Forschungstage, Magdeburg 2016.	
11.	Bongert M., Geller M., Grieshaber P., Gehron J., Schäfer S., Fiebich M., Krombach G., Böning A.: In silico model for the examination of competing blood flow in extracorporeal life support. Vortrag, 20. Chirurgische Forschungstage, Magdeburg 2016.	
12.	Grieshaber P., Roth P., Böning A., Niemann B.: Steady establishment of conferences on perioperative morbidity and mortality – continuous assessment of treatment and process quality. Vortrag, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2017.	
13.	Grieshaber P., Steinsberger F., Niemann B., Oswald I., Arneth B., Böning A.: Changes in plasma levels of atrial natriuretic peptide and b-type natriuretic peptide after surgical therapy of atrial fibrillation. Vortrag, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2017.	
14.	Gehron J., Rindler F., Schuster M., Andrick J., Bongert M., Krombach G., Fiebich M., Böning A., Grieshaber P.: The hemodynamic burden of femoral extracorporeal life support for severe circulatory failure - Investigating competing flow phenomena with colour doppler sonography. Vortrag, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2017.	
15.	Grieshaber P., Oster L., Schneider T., Oswald I., Orhan C., Görlach G., Roth P., Niemann B., Böning A.: Total arterial revascularization in patients with acute myocardial infarction. Vortrag (Preisträgersitzung "Young investigator award"), Jahrestagung der DGK, Mannheim 2017	
16.	Grieshaber P., Möller S., Arneth B., Roth P., Niemann B., Renz H., Böning A.: Can cardiac surgery-associated acute kidney injury be predicted more precisely by combining preoperative risk scores and early postoperative quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 excretion? Postervortrag, Jahrestagung der DGK, Mannheim 2017	
17.	Grieshaber P., Gehron J., Bongert M., Geller M., Böning A.: Bernoulli effect aggravates leg malperfusion during extracorporeal life support with femoral arterial cannulation Poster, Rhein-Main-ECMO-Symposium, Gießen 2017	
18.	Grieshaber P., Gehron J., Bongert M., Schäfer S., Fiebich M., Krombach G., Böning A.: The Mixing Phenomena During Interaction of Internal and External Circulations - Developing an in-vitro and in-silico Model of the Human Circulation Vortrag, Jahrestagung ASAIO, Chicago 2017	

19.	Grieshaber P., Schneider T., Oster L., Orhan C., Roth P., Niemann B., Böning A.: Prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation before surgical myocardial revascularization in patients with acute myocardial infarction reduces perioperative cardiac injury Vortrag, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2018	
20.	Grieshaber P., Heim N., Herzberg M., Niemann B., Roth P., Böning A.: Active chest tube clearance after cardiac surgery reduces postoperative reexploration rates Vortrag, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2018	
21.	Bongert M., Gehron J., Geller M., Böning A., Grieshaber P.: Bernoulli effect aggravates leg malperfusion during extracorporeal life support with femoral arterial cannulation – an in silico simulation study Vortrag, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2018	

### 8. Sonstiges.

lfd. Nr.		IF
1.	Grieshaber P.: Surgical revascularization of acute coronary Syndromes Eingeladener Vortrag, Joint Session DGTHG/DGK, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2018	
2.	Grieshaber P.: Levosimendan in cardiac surgery – Contra Eingeladener Vortrag, Joint Session DGTHG/DIVI, Jahrestagung der DGTHG, Leipzig 2018	
	Gesamt:	

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**

## H. Danksagung

Zeitgleich eine klinische und wissenschaftliche Weiterbildung zu absolvieren ist nicht ohne vielfache Unterstützung möglich. Den Menschen, die dieses Umfeld schaffen, in angemessener Form zu danken, stellt sich in wenigen Worten schwierig dar.

Dennoch möchte ich einigen Menschen explizit danken, die mich in besonderem Maße auf meinem beruflichen Weg unterstützt haben:

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolf-Alexander Lagrèze und PD Dr. Julia Biermann danken, die mir in Freiburg erste wissenschaftliche Erfahrungen ermöglichten, die meine Begeisterung für wissenschaftliche Arbeit weiter entfachten.

Prof. Dr. Andreas Böning gilt mein besonderer Dank. Professor Böning übertrug mir von Beginn meiner beruflichen Tätigkeit an ein hohes Maß an Eigenverantwortung, dies immer in einer wertschätzenden und ermutigenden Art. Diese Unterstützung und gleichzeitige Einräumung von Freiräumen haben mir ermöglicht, mich akademisch weiterzuentwickeln und einen wissenschaftlichen Interessenschwerpunkt innerhalb der Herzchirurgie zu finden. Gleichzeitig ermöglichte er mir eine strukturierte, rasche klinisch-operative Weiterbildung. Sein optimistischer Charakter und seine anpackende, mitreißende aber gleichzeitig gelassene Herangehensweise sind für mich vorbildlich und prägend.

Ich möchte außerdem insbesondere PD Dr. Bernd Niemann, Dr. Peter Roth, Dr. Coşkun Orhan und Prof. Dr. Gerold Görlach danken, die mir, jeder mit unterschiedlichen Schwerpunkten, Lehrer, Vorbilder und Mentoren in meiner klinisch-akademischen Weiterbildung sind.

Auch meinen Kolleginnen und Kollegen aller Berufsgruppen der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie möchte ich für die Unterstützung danken, die in ganz verschiedenen Aspekten meine klinisch-wissenschaftliche Weiterbildung mit ermöglicht haben.

Ich freue mich besonders, dass wir über die Jahre in unserer Klinik eine Infrastruktur zur Durchführung klinischer Studien institutionalisieren konnten. Für die exzellente Zusammenarbeit möchte ich gerne Irina Oswald danken, deren energische, zielorientierte Arbeitsweise und angenehme Persönlichkeit unsere gemeinsame Arbeit bereichert haben. Weiterhin möchte ich in diesem Zusammenhang Secilay Bulat-Genc und Cornelia Kisselbach danken, die in klinischen Studien eine wertvolle Unterstützung sind.

Das „Salz in der Suppe“ ist sicherlich die Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Nachwuchs. Ich möchte den Doktorandinnen und Doktoranden, die ich betreut habe oder weiterhin betreue, herzlich für die Zusammenarbeit danken, die ich in vielerlei Hinsicht als gewinnbringend empfinde. Ich konnte hier viel lernen und hoffe, Euch auch etwas mitgegeben zu haben. Ohne Euren Einsatz, oft abends, nachts

oder am Wochenende wäre auch die Datengrundlage dieser Habilitationsschrift nicht in der kurzen Zeit erfassbar gewesen.

Neben dem beruflichen Umfeld ist das private und familiäre Umfeld der entscheidende Faktor, eine akademisch-klinische Laufbahn zu ermöglichen.

Hier möchte ich gerne meinen Eltern danken, die mich immer unterstützt und gefördert haben und auf deren ehrliche Meinung ich mich immer verlassen kann.

Mein größter Dank gilt sicherlich aber den Menschen, ohne die alles andere unwichtig wäre und die den größten Anteil meiner Unterstützung im Alltag ausmachen, sicherlich aber auch die größte Belastung hierdurch davontragen: Meine Frau Anna Werlein, die mich immer in meinen beruflichen Vorhaben bestärkt hat und deren Einschätzung Entscheidungen oftmals in die richtige Richtung gelenkt hat, hat den größten Anteil daran, dass ich mein klinisches und wissenschaftliches Berufsleben in der gegenwärtigen Form führen kann. Gleichzeitig macht sie unser gemeinsames Familienleben mit unseren beiden wunderbaren Kindern möglich, wofür mein Dank nicht in Worte zu fassen ist.