

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE OPERACÍ V MIMOTĚLNÍM OBĚHU

MUDr. David Goldemund, MUDr. Robert Mikulík

I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Cerebrální infarkty patří k nejtěžším a nejvíce devastujícím komplikacím srdečních operací. V textu autoři uvádějí přehled a stručnou symptomatologii perioperačních neurologických komplikací, diskutován je předpokládaný mechanismus jejich vzniku i rizikové faktory.

Klíčová slova: iktus, difúzní encefalopatie, mikroembolizace, mimotělní oběh, ateroskleróza.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF OPERATION IN EXTRACORPORAL CIRCULATION

Cerebral insults belong to the most severe and debilitating complications of heart surgery. In the paper, the authors give a review and brief symptomatology of perioperative neurological complications, hypothesize upon presumptive mechanism of their origin and risk factors.

Key words: stroke, diffuse encephalopathy, microembolisation, extracorporeal circulation, atherosclerosis.

Zprávy o neurologických komplikacích srdečních operací se začaly objevovat v literatuře záhy po uvedení operací v mimotělním oběhu do klinické praxe. V průběhu posledních dvou dekád se zájem rozšířil z mozkových příhod fokálních (iktů) k méně nápadným postižením – tzv. difúzním encefalopatiím, které jsou provázeny změnami především v oblasti psychiky.

Neurologické komplikace, provázející zákroky v mimotělním oběhu, sahají od diskrétních poruch osobnosti, chování a kognitivních funkcí přes deliria až po mozkové infarkty. Dle klinické symptomatologie lze vyčlenit dva typy postižení:

1. **mozkový infarkt** (fokální příznaky motorické, okohybné, poruchy řeči aj.)
2. **difúzní multifokální** encefalopatie, v rámci které je vhodné dále rozlišovat diskrétnější neuropsychické změny (poruchy paměti, změny osobnosti, poruchy koncentrace pozornosti, demence) a závažnější poruchy vědomí kvalitativní (delirium) i kvantitativní (sopor, kóma), kde lze již předpokládat spíše globální hypoxické postižení.

U pacientů, kteří podstoupí plánovaný zákrok, je incidence perioperačního iktu udávána 1–6,1 %, neuropsychické změny jsou v časném pooperačním období pozorovány až u 76 % pacientů (47). Diagnostika ať už fokálního, či difúzního postižení se opírá o podrobné neurologické vyšetření, širokou paletu zobrazovacích metod (počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), MR difúze – Diffusion Weighted Image a perfuze – Perfusion Image) a neuropsychologické vyšetření.

1. Mozkový infarkt

Incidence cévních mozkových příhod (CMP) u kardiologických zákroků je udávána v rozmezí 1–6,1 % (36, 38). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu neurologických komplikací u operací chlopní nebo zákroků revaskularizačních (28). Kombinované výkony (intrakardiální operace + revaskularizace) jsou však spojeny s 2,5–5krát vyšším rizikem cerebrálního infarktu než revaskularizace samotná (1, 50).

Základem diagnostiky je klinické neurologické vyšetření a CT mozku. U pacientů krátce po kardiologické operaci je hodnocení fokálních příznaků ztíženo jejich tlum

ením a umělou plicní ventilací. Na končetinách pátráme po asymetrickém tonu a reakci na algické podněty, na hlavových nervech si všímáme hlavně okohybné poruchy a parézy n. facialis. Podrobnější vyšetření včetně zhodnocení stavu vědomí, fatických funkcí a kvantifikace paretického postižení je však možné až po odtlumení a event. odpojení pacienta z ventilátoru. V prvních 12 hodinách je až u 60 % pacientů CT nález negativní, důležité je vždy pátrat po tzv. časných známkách ischemie (hyperdenzní arteriální znak – dense artery sign, setřené rozhraní mezi šedou a bílou hmotou, incipientní „mass efekt“ projevující se setřelou gyrifikací na konvexitě), které mohou být patrné už do tří hodin od vzniku iktu. Nové vyšetřovací metody, především MR difúze a perfuze (DWI, PI) jsou schopny detekovat ischemická ložiska již za 45 minut od vzniku příhody.

Podívejme se blíže na některé z **rizikových faktorů CMP** v průběhu srdečních operací:

a) Stenotický proces na a. carotis interna (ACI)

V současnosti panuje představa, že hlavním etiopatogenetickým mechanismem perioperačního iktu je embolizace, a to převážně z oblasti aorty. Stenózy v extrakraniálním úseku ACI jsou většinou příznakem povšechné aterosklerózy vč. aterosklerotického postižení aorty (6). Proto jsou uváděny jako jeden z nejvýznamnějších prediktorů perioperačního iktu (17, 25, 38), a to i přesto, že většinou nejsou se vznikem iktu bezprostředně spojovány. Sonografické vyšetření magistralních tepen je paušální součástí předoperačního vyšetření pacienta.

Tradičně byl iktus v průběhu srdeční operace u pacientů se stenózou karotidy spojován s hypoperfúzním postižením a preventivní operace karotidy byla ospravedlňována snahou této hypoperfúze zabránit. Vzhledem k současným názorům na mechanismus vzniku perioperačního iktu je od paušální indikace karotické endarterektomie (CEA) ustupováno. V současnosti chybí potřebné studie týkající se efektu preventivní CEA na výsledný neurologický stav pacientů po operaci v mimotělním oběhu. Jednoznačné doporučení jak v případě významné stenózy postupovat proto neexistuje. Rámcově nám mohou sloužit doporučení týkající se symptomatické a asymptomatické stenózy obecně.

- CEA se ukázala prospěšnou u pacientů s nedávnou TIA nebo iktem a ipsilaterální stenózou > 60–70 %, kde riziko recidivy iktu je cca 26 % za dva roky (13, 30). Pokud je pacient po kardiální stránce stabilní, lze v tomto případě provést nejprve CEA a teprve následně přistoupit k srdeční operaci, možný je však i postup opačný. Gaudino (15) i další v současnosti nedoporučují kombinované zákroky (CEA + srdeční operace) pro vyšší riziko neurologických komplikací. U kardiálně dekompenzovaných pacientů má kardiokirurgický zákrok jednoznačně přednost i v případě symptomatické stenózy na karotidě. Pokud je symptomatická stenóza diagnostikována s delším odstupem od iktu, význam CEA klesá a po více jak dvou letech již žádný prospěch ve srovnání s medikamentózní terapií není.
- Kontroverzní nadále zůstává postup u stenózy asymptomatické. Tři ze čtyř provedených studií (5, 24, 40, 45) neprokázaly výraznější efekt CEA oproti současně medikamentózní terapii. Jako jediná prokázala benefit CEA oproti konzervativnímu postupu studie ACAS (5), a to u stenóz nad 70–80 % a současném perioperačním riziku pod 3 %. Na základě těchto výsledků např. „Canadian Stroke Consortium“ z r. 1996 CEA nedoporučuje pro žádný stupeň asymptomatické karotické stenózy (33).

Domníváme se tedy, že CEA je indikována u symptomatické stenózy nad 70 %, a to do dvou let od iktu. V ostatních případech včetně asymptomatických stenóz je nutno postupovat individuálně, spíše ale preferujeme konzervativní postup.

b) Věk

Řada studií (1, 14, 25, 38) považuje vyšší věk (> 60–70 let) za samostatný rizikový faktor perioperačních neurologických komplikací. V Gardnerově souboru (14) pacienti pod 60 let věku měli incidenci iktu 3 %, pacienti nad 75 let 7,1 %, v novějších studiích (1) pak 1,6 % resp. 5,25 %.

c) Anamnéza iktu

CMP v anamnéze je dalším nezávislým prediktorem perioperačního iktu (1, 11, 36, 38) a dává se do souvislosti s poruchou cévní autoregulace a nedostatečným kolaterálním oběhem v okolí infarktového ložiska. U pacientů, kteří prodělají kardiokirurgickou operaci do tří měsíců od poslední příhody, většinou dojde k rozšíření stávajícího ischemického ložiska, zatímco u pacientů operovaných po více jak šesti měsících od mozkové příhody vzniká ischemie častěji v jiné lokalizaci (3). Redmond (37) srovnával pacienty s anamnézou iktu a kontrolní skupinu pacientů bez prodělané CMP. Incidence fokálního neurologického deficitu v první skupině byla 43,7 % (8,5 % pacientů prodělalo nový iktus, v 35 % případů došlo k opětovnému rozvoji či zhoršení předchozího deficitu), v druhé pak pouhých 1,4 %.

d) Aortální ateroskleróza

Incidence aterosklerotického poškození aorty stoupá významně s věkem, v 5. dekádě je u 20 % pacientů, ve věku nad 75 let stoupá incidence až na 80 % (48). Řada autorů (6, 21, 25,

38) považuje aterosklerózu aorty za nejvýznamnější rizikový faktor iktu. Korelace mezi aterosklerotickým poškozením aorty a iktem u pacientů, kteří prodělali revaskularizační operaci, byla poprvé prezentována Warehagem (48) na souboru 221 pacientů. U pacientů s prokázaným těžkým postižením ascendentní aorty došlo k embolizaci v 37 % případů, u kontrolní skupiny bez výraznějšího poškození aorty ve 2 %.

Palpační vyšetření aorty v průběhu zákroku je subjektivní a orientační, často dochází k podhodnocení nálezu. Transezofageální echokardiografie (TEE) přináší nové možnosti v zobrazení a kvantifikaci aterosklerotického poškození především oblouku a descendentní aorty, vyšetření ascendentního úseku (místo vlastního zákroku) je však díky přítomnosti trachey a bronchů limitováno (12). Protrudující mobilní aterosklerotické pláty jsou hodnoceny jako zvlášť rizikové pro vznik cévní mozkové příhody. Z novějších metod je užívána epiaortální peroperační sonografie se sondou umístěnou přímo nad ascendentní aortou, kdy na základě lokálního nálezu pokročilé ateromatózy může být operační postup modifikován (místo kanylace a naložení svorky, identifikace optimálního místa pro proximální anastomózu štěpu) (12, 23). Studie s TCD (Transcranial Doppler) prokázaly, že maximum embolizace do a. cerebri media (ACM) je přítomno právě v okamžiku manipulace s ascendentní aortou, dle Barbuta (7) s maximem v okamžiku uvolnění aortální svorky. Zdá se, že novější minimálně invazivní techniky bez nutnosti mimotělního oběhu (off-pump) mohou výrazně snížit incidenci neurologických komplikací.

e) Trvání operace v mimotělním oběhu

Delší trvání mimotělního oběhu bývá spojováno s vyšším rizikem peroperačního iktu (1, 21) i encefalopatie. Hlavní příčinou se zdá být opět cerebrální embolizace, diskutuje se však, zdali mimotělní oběh sám o sobě může vést k poškození mozku díky nonpulzatilní perfuzi, aktivaci komplementu, systémové zánětlivé odpovědi či větší tendenci destiček k agregaci a tvorbě mikroembolů (31).

f) Fibrilace síní

Síňové arytmie jsou jednou z nejčastějších komplikací kardiokirurgických zákroků (9). V návaznosti na revaskularizační zákrok se asi u 25–40 % pacientů objeví síňová fibrilace, a to nejčastěji v prvních čtyřech pooperačních dnech (32). Fibrilace síní signifikantně zvyšuje incidenci perioperačního iktu, většina těchto kardioembolizačních příhod je teritoriální a objevuje se až v pooperačním období (většinou po více jak 24 hodinách) (6, 19). Přes 90 % kardioembolizačních příhod má zdroj trombů v levém síňovém oušku a někteří autoři doporučují jeho odstranění během operace (22). Hogue (20) si také všiml dříve nepopisované spojitosti mezi postoperační fibrilací síní a nízkým srdečním výdejem, což naznačuje, že se kromě kardioembolizace může na vzniku iktu v pooperačním období podílet i hypoperfuze.

g) Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je považován celou řadou autorů (10, 21, 38) za samostatný rizikový faktor perioperač-

ních neurologických komplikací. Zdůrazňován je hlavně vliv na celkovou aterosklerózu včetně postižení ascendentní aorty a dále porucha autoregulace v rámci diabetické angiopatie, která se může projevit především ve fázi odpojování z mimotělního oběhu (10). Podíl má jistě i renální postižení a vyšší incidence arteriální hypertenze u diabetiků.

h) Arteriální hypertenze

U pacientů s chronickou arteriální hypertenzí je popisováno zvýšení cerebrálního autoregulačního prahu (35). Studie z 90. let většinou neprokázaly významnější souvislost mezi peroperačním středním arteriálním tlakem (MAP) a neurologickými komplikacemi (41, 43). V novější práci z r. 2001 referuje Plestis (34) o příznivém efektu vyššího peroperačního MAP (>80 mmHg) na incidenci neurologických komplikací. Pripouští se interakce patofyziologických mechanismů embolizace a hypoperfuze. Snížená perfuze v okamžiku mikroembolizace limituje schopnost krevního proudu „vymýt“ (washout) embolus, což je obzvláště patrné v tzv. border zónách (rozhraní povodí velkých arterií), dalším faktorem je i slabší kolaterální oběh. Tento koncept by mohl být styčným bodem spojujícím hypoperfuzi a embolizaci v mechanismu vzniku mozkového infarktu či encefalopatie v průběhu kardiochirurgických zákroků (8).

2. Difuzní encefalopatie

Pojem difuzní encefalopatie zahrnuje celou škálu neurologických postižení, počínaje drobnými poruchami pozornosti a konče vegetativním stavem. Těžká globální hypoxická encefalopatie, projevující se hlubokým bezvědomím po odtlumení pacienta, je nejčastěji důsledkem základního onemocnění (hypovolemický či kardiogenní šok v předoperačním období, resuscitace). V dalším textu bude pojednáno o poruchách kvalitativních, které odpovídají difuznímu multifokálnímu postižení. Proto se pojem difuzní encefalopatie bude dále vztahovat jen na tato postižení.

Incidence encefalopatie bývá udávána dle různých pramenů v širokém rozmezí 6,9–75 %. Detekce diskretních neuropsychických změn může mnohdy zcela uniknout pozornosti a je závislá i na typu použitých testů během vyšetření. Kompletní zhodnocení neuropsychického stavu pacienta je velmi namáhavé a zdoluhavé. Pro běžnou klinickou praxi byly proto na základě kompromisů sestaveny testy, které v relativně krátké době dostatečně zhodnotí kognitivní funkce pacienta. I přes některá mezinárodní doporučení (39) není dosud konsenzus v tom, jaký je optimální po-

Tabulka 1. Neurologické komplikace srdečních operací a jejich incidence dle (2)

komplikace		incidence
difuzní encefalopatie	• porucha vědomí	3 %
	• kvantitativní	1 %
	• poruchy chování	30–79 %
	• poruchy kognitivních funkcí a intelektu	
iktus		2–5 %

čet a typ testů, doba testování a nevhodnější metoda analýzy získaných dat. Situaci dále komplikuje fakt, že počáteční pooperační kognitivní deficit je nejprve následován časným zlepšením a následně v průběhu měsíců a let dochází k opětovnému zhoršení neuropsychických funkcí (42).

K projevům pooperační difuzní encefalopatie, jak byla vymezena výše, patří delirium a široké spektrum neuropsychických poruch.

- Delirium patří k akutním organickým psychózám a projevuje se převážně kvalitativní poruchou vědomí. Omezení kognice zahrnuje poruchy formálního i obsahového myšlení a poruchy vnímání (iluze, halucinace). Vznikají poruchy krátkodobé paměti, zatímco dlouhodobá paměť zůstává intaktní. Často se objevuje časová a místní dezorientovanost. Poruchy psychomotoriky se projevují zmenšenou nebo zvětšenou aktivitou (zvýšená úleková reakce a agresivní jednání s ohrožením sebe sama nebo jiných). Poruchy cyklu spánků-bdění se projevují zkráceným nebo chybějícím nočním spánkem a ospalostí ve dne s inverzí rytmu, poruchy afektivity zase jako depresivní ladění, strach, excitabilita, euforie. Časté jsou vegetativní symptomy jako tachykardie, zarudnutí v obličeji, pocení a mydriáza (2).
- Z kognitivních poruch jsou nejčastější poruchy paměti, koncentrace pozornosti a poruchy řeči, může dojít i k rozvoji demence.

Podobně jako iktus i encefalopatie vede k prodloužení pobytu v nemocnici a zvyšuje mortalitu (7,5 % oproti 1,4 % u pacientů bez encefalopatie). Je diskutována souvislost s deteriorací kognitivních funkcí, která se u pacientů objevuje v průběhu měsíců až let po operaci v mimotělním oběhu, a to s incidencí 24–57 % (18, 42). Newman při dlouhodobém hodnocení souboru 261 pacientů udává v okamžiku dimise pacienta deterioraci kognitivních funkcí až v 53 % případů, za šest týdnů 36 %, za šest měsíců 24 %, ale po pěti letech počet postižených stoupá na 42 % (29). Neuropsychické poruchy však nejsou doménou pouze kardiochirurgických zákroků, objevují se u řady jiných výkonů v celkové anestézii (jsou např. referovány u 1 % pacientů po transplantaci plic a plicní trombarrektomii, u pacientů s těžkými popáleninami ve 30 %).

K předoperačním rizikovým faktorům pro vznik difuzní encefalopatie patří vyšší věk, anamnéza iktu, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a přítomnost karotického šelestu (18). Z peroperačních rizik jsou to především hypotenze s hypoperfuzí a dále doba, po kterou je pacient napojen na mimotělní oběh (udáváno je 30–50 % zvýšení relativního rizika na každých 30 minut) (39).

Přesný mechanismus pooperační encefalopatie není dosud znám a je pravděpodobně multifaktoriální. Novější studie s pomocí moderních zobrazovacích metod naznačují, že významným faktorem je cerebrální mikroembolizace (<40 µm v průměru) (49). Během připojení na mimotělní oběh se mohou ze stěny aorty trhat malé částčky tuku, které potom způsobují „miniinfarkty“ v moz-

kové tkáni, problémem mohou být i bubliny uvolňované z přístroje. Pugsley (35) zjišťoval vztah mezi množstvím embolů v průběhu operace detekovaných pomocí TCD a následným poklesem kognitivních funkcí. U pacientů s malým počtem embolů bylo riziko vzniku encefalopatie pod 10 %, u pacientů s počtem embolů nad 1000 bylo již riziko 40 %. Studie s pomocí DWI zjistily, že rozsah mikroembolizace do mozku stoupá s dobou mimotělního oběhu (až 90 % nárůst každou hodinu). Podobný závěr potvrzují i studie autoptické, kdy byla prokazována přítomnost mikroembolů v malých arteriolách na speciálně barvených řezech a jejich četnost opět korelovala s dobou, po kterou byl pacient napojen na mimotělní oběh. Steinberg (44) srovnával MR snímky pacientů před a po zákroku v ECC a zjistil, že čerstvá ischemická ložiska se zobrazila i u asymptomatických pacientů, a to až v 58 % případů. O tom, zda léze bude či nebude symptomatická rozhoduje kromě její lokalizace a rozsahu také předoperační mozkový substrát a stav perfuze během operace. Např. Plesitis a Gold (16, 34) referují nižší riziko bezprostředních i pozdních neurologických komplikací u pacientů s vyšším středním arteriálním tlakem ($MAP > 80$ mmHg) v průběhu operace, což vysvětlují lepším kolaterálním oběhem v okamžiku embolizace, koncept „washout“ byl diskutován výše. Dle Murkina a dalších jsou mikroembolizace a/nebo hypoxie v důsledku hypoperfuze hlavními

etiologickým činitelem při vzniku encefalopatie u pacientů operovaných v mimotělním oběhu (27).

Neurologické komplikace kardiochirurgických zákroků jsou relativně časté a závažné, zvyšují mortalitu, prodlužují pobyt v nemocnici, zvyšují náklady na péči a významné jsou i dopady socioekonomické. Iktus a difúzní encefalopatie představují jakési krajní body spektra postižení, ke kterým může v průběhu operací v mimotělním oběhu dojít. Jak se zdá, obě klinicky tak rozdílná postižení sdílejí podobný mechanismus vzniku. Na základě podrobných znalostí etiopatogenezy a rizikových faktorů lze vyčlenit skupinu nejvíce ohrožených pacientů a u nich modifikovat operační metody a postupy. Jednotlivá pozorování vedou k názoru, že například včasná detekce těžkého lokalizovaného aterosklerotického postižení aorty pomocí palpce či peroperační sonografie může změnou místa naložení svorek či kanylace vést k redukci rizika cerebrální embolizace. Stejně tak v případě revaskularizačních zákroků bez mimotělního oběhu (off-pump bypass) je referováno nižší riziko embolizace, zvlášť pokud je minimalizován kontakt s ascendentní aortou. Nicméně prospektivní randomizované studie, které by jednoznačně prokázaly benefit jednotlivých alternativních postupů, v současnosti chybí. Žádný lék nebyl dosud schválen jako specifické neuroprotektivum během srdečních operací, referovány jsou však příznivé účinky remacemidu a lidocainu (4, 26).

Literatura

- Almassi GH, Moritz TE, et al. Stroke in cardiac surgical patient: determinants and outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 391-398.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- Arrowsmith JE, Grocott HP et al. Central Nervous System Complications Of Cardiac Surgery. *British Journal Of Anaesthesia* 2000; 84: 378-393.
- Arrowsmith JE, Harrison MJG, et al. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass. A randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke* 1998; 29: 2357-2362.
- Asymptomatic carotid Atherosclerosis Study Executive Committee. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
- Barbut D, Caplan LR, et al. Brain complications of cardiac Surgery. Current problems in Cardiology 1997; 22: 449-484.
- Barbut D, Hinton RB, et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; 25: 2398-2402.
- Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998; 55: 1475-1482.
- Creswell LL. Postoperative atrial arrhythmias: risk factors and associated adverse outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 303-307.
- Croughwell N, Lyth M, et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1990; 82: 407-412.
- D'Agostino RS, Svensson LG, et al. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery bypass in coronary artery surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1714-1723.
- Duda AM et al. Does routine use of aortic ultrasonography decrease the stroke rate in coronary bypass surgery? *J BASF Surg* 1995; 21: 98-107.
- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
- Gardner TJ, Horneffer PJ, et al. Major Stroke after coronary artery bypass surgery: changing magnitude of the problem. *J Vasc Surg* 1986; 3: 684-687.
- Gaudino M, Gliaca F, et al. Individualized surgical strategy for reduction of stroke risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1246-1253.
- Gold JP, Charlson ME, et al. Improvement of outcomes after coronary Artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1302-1314.
- Goto T, Bab T, et al. Craniocervical and aortic atherosclerosis as neurologic risk factors in coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 834-840.
- Guy M, McKhann Encephalopathy and Stroke After CABG *Arch Neurol* 2002; 59: 1422-1428.
- Harrison MJ. neurologic Complications of coronary Artery bypass grafting: diffuse or focal ischemia? *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1356-1358.
- Hogue CW Jr, Murény SF, et al. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 642-647.
- John R, Choudhri BS et al. Review Of Preoperative risk factors for stroke after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 30-36.
- Johnson WD, et al. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical Implications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 718-722.
- Marschall K, Kanchuger M, et al. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting aortic arch atheromatous disease: identification of patients at increased risk of stroke during cardiac surgery. *J Cardiothorac BASF Anesth* 1994; 8: 5-13.
- Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 513-518.
- Mickleborough LL, Walker PM, et al. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1250-1259.
- Mitchell SJ, Pellet O, et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67: 1117-1124.
- Murkin JM, et al. Attenuation of neurologic Injury During Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 834-844.
- Neville MJ, Butterworth J, et al. Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 125-136.
- Newman MF, Kirchner JL. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344: 395-402.
- North American Symptomatic Carotid Stenosis Trial Collaborators. beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
- Nussmeier N et al A Review of risk Factors for Adverse Neurologic Outcome After Cardiac Surgery. *JECT* 2002; 34: 4-10.
- Odell JA, Blackshear JL, et al. Stroke after coronary artery bypass grafting: Are we forgetting atrial fibrillation? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 397-404.
- Perry JR, et al. Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid stenosis: Canadian Stroke Consortium. *Arch Neurol* 1996; 54: 25-28.

34. Plestis KA, Gold JP. Importance Of Blood Pressure Regulation In Maintaining Adequate tissue perfusion during cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surgery* 2001 Apr; 13(2): 170-175.
35. Pugsley W, Kliner L, et al. The Impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994; 25: 1393-1399.
36. Puskas JD, Winston AD, et al. Stroke after Coronary artery operation: Incidence, Correlates, outcome and Cost. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1053-1056.
37. Redmond JM, Greene PS, et al. Neurologic injury in cardiac surgical patient with history of stroke. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 42-47.
38. Roach GW, Kanchuger M, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group And the Ischemia Research and education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1863-1875.
39. Rolfson DB, McElhanay JE, Rockwood K, et al. Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 1999; 15: 771-776.
40. RW II, Weiss DG, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-227.
41. Selnes OA, et al. Determinant of cognitive change after coronary Artery bypass surgery: A multifactorial problem. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1669-1676.
42. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, Borowicz Mjr, Quaskey S, McKhann GM. Cognitive changes 5 years after coronary Artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol* 2001; 58: 598-604.
43. Slogoff S, Reul GJ, et al. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 911-918.
44. Steinberg GK De La Paz R. MR and cerebrospinal fluid enzymes as sensitive indicators of subclinical cerebral injury after open-heart valve replacement surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17: 205-212.
45. Strandgaard S, Olsen J, et al. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br J Med* 1973; 210: 507-510.
46. The CASANOVA Study Group. carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1229-1235.
47. Vingerhoets G, et al. Short-term and Long-term neuropsychological consequences of cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Europ J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 424-431.
48. Warehag TH, Davila-Roman VG, et al. Management of Severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 453-462.
49. Wityk RJ, Goldsborough, et al. Diffusion- and perfusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery. *Arch Neurol* 2001; 58: 571-576.
50. Wolman RL, Kanchuger M, et al. Adverse neurologic outcome following cardiac surgery. *Anesth Analg* 1994; 78: 484.