

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE OPERACÍ V MIMOTĚLNÍM OBĚHU

MUDr. David Goldemund, MUDr. Robert Mikulík

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

Cerebrální poškození patří k nejtěžším a nejvíce devastujícím komplikacím srdečních operací. V textu autoři uvádí 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.

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 poškozením – 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 fatální mozkové infarkty. Dle klinické symptomatologie lze vyčlenit 2 typy poškození:

Typ 1 – mozkový infarkt (fokální příznaky motorické, okohybné, poruchy řeči aj.)

Typ 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, koma), kde se jedná častěji o globální hypoxické poškození.

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 (49). Diagnostika ať už fokálního či difúzního poškození se opírá o podrobné neurologické vyšetření, zobrazovací metody (CT, CT perfuze či CT angiografie, MR vč. PWI – perfúzně vážené obrazy a DWI – difúzně vážené obrazy) a neuropsychologické vyšetření.

1. Mozkový infarkt

Incidence cévních mozkových příhod (CMP) u kardiologických zákroků je udávána v rozmezí 1–6,1 % (38, 40). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu neurologických komplikací u operací chlopní nebo zákroků revaskularizačních (30). Kombinované výkony (intrakardiální operace + revaskularizace) jsou však spojeny s 2,5–5× vyšším rizikem cerebrálního poškození než revaskularizace samotná (1, 52).

Tabulka 1. Neurologické komplikace srdečních operací a jejich incidence dle (4)

Komplikace		Incidence (%)
difúzní encefalopatie	porucha vědomí kvantitativní	3
	poruchy chování	1
	poruchy kognitivních funkcí a intelektu	30–79
iktus		2–5

Základem diagnostiky je klinické neurologické vyšetření a CT mozku. U pacientů krátce po kardiokirurgické operaci je hodnocení fokálních příznaků ztíženo jejich tlumením a umělou plicní ventilací. Na končetinách pátráme po asymetrickém tónu 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 poškození 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 (setřené rozhraní mezi šedou a bílou hmotou, incipientní mass efekt projevující se setřelou gyrifikací na konvexitě) a event. trombóze tepny (dense artery sign), které mohou být patrné už do tří hodin od vzniku iktu. Nové vyšetřovací metody, především MR DWI a PWI 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 poškození aorty a koronárních tepen (7). Proto jsou uváděny jako jeden z nejvýznamnějších prediktorů perioperačního iktu (19, 27, 40) a to i přesto, že většinou nejsou se vznikem iktu bezprostředně spojovány. Stenózu > 50 % má 17–22 % pacientů, 6–12 % pacientů dokonce > 80 %. Zatímco u pacientů se stenózou karotidy menší jak 50 % je peroperační riziko iktu ≤ 2 %, u pacientů se stenózou 80 % a víc je toto riziko až 18,8 % (14). 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 poškozením a preventivní operace karotidy byla ospravedlnována snahou této hypoperfúzi zabránit. Vzhledem k současným názorům na mechanismus vzniku peroperačního 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. 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 2 roky (15, 32). Pokud je pacient po kardiální stránce stabilní, lze v tomto případě provést nejprve CEA a teprve následně přistoupit k srdeční operaci. Gaudino (17) i další v současnosti nedoporučují kombinované zákroky (CEA + srdeční operace) pro vyšší riziko neurologických komplikací. U kardiálně dekompenzovaných pacientů má kardiochirurgický 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 (6, 26, 42, 48) neprokázaly výraznější efekt CEA oproti současné medikamentózní terapii. Jako jediná prokázala benefit CEA oproti konzervativnímu postupu studie ACAS (6) a to u stenóz nad 70–80 % a současném perioperačním riziku pod 3 %. Na základě těchto výsledků např. „Canadian Stroke Consortium“ z roku 1996 nedoporučuje CEA pro žádný stupeň asymptomatické karotické stenózy (35).

Domníváme se tedy, že CEA je indikována u symptomatické stenózy nad 70 % a to do 2 let od iktu, v ostatních případech vč. asymptomatických stenóz je nutno postupovat individuálně, spíše ale preferujeme konzervativní postup.

b) Věk

Řadou studií (1, 16, 27, 40) je vyšší věk (>60–70 let) považován za samostatný rizikový faktor perioperačních neurologických komplikací. V Gardnerově souboru (16) 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, 12, 38, 40) a dává se do souvislosti s poruchou cévní autoregulace a nedostatečným kolaterálním oběhem v okolí infarktového ložiska. Doporučuje se operovat s odstupem nejméně 4 týdny od posledního iktu. U pacientů, kteří prodělají kardiochirurgickou operaci do tří měsíců od poslední příhody, dojde spíše k rozšíření stávajícího ischemického ložiska, zatímco u pacientů opeřovaných po více jak šesti měsících od mozkové příhody vzniká ischemie častěji v jiné lokalizaci (3). Redmond (39) 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 postižení aorty stoupá významně s věkem, v páté dekádě je u 20 % pacientů, ve vě-

ku nad 75 let stoupá incidence až na 80 % (50). Ateroskleróza aorty je považována za nejvýznamnější rizikový faktor iktu (7, 23, 27, 40). Korelace mezi aterosklerotickým postižením aorty a iktem u pacientů, kteří prodělali revaskularizační operaci, byla poprvé prezentována na souboru 221 pacientů (50). U pacientů s prokázaným těžkým postižením ascendentní aorty došlo k embolizaci v 37 % případů, u kontrolní skupiny bez výraznějšího postižení aorty ve 2 %.

Palpační vyšetření aorty v průběhu zákroku je subjektivní a orientační, často dochází k podhodnocení nálezů. Transezofageální echokardiografie (TEE) přináší nové možnosti v zobrazení a kvantifikaci aterosklerotického postižení především oblouku a descendentní aorty, vyšetření ascendentního úseku (místo vlastního zákroku) je však díky přítomnosti trachey a bronchů limitováno (13). Protrudující mobilní AS 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) (13, 25). Studie s TCD prokázaly, že maximum embolizace do a. cerebri media (ACM) je přítomno právě v okamžiku manipulace s ascendentní aortou, s maximem v okamžiku uvolnění aortální svorky (8). Novější minimálně invazivní techniky bez nutnosti mimotělního oběhu (off-pump) mohou výrazně snížit incidenci neurologických komplikací.

d) Trvání operace v mimotělním oběhu

Delší trvání mimotělního oběhu bývá spojováno s vyšším rizikem peroperačního iktu (1, 23) i encefalopatie. Riziko stoupá při výkonech delších jak dvě hodiny. Hlavní příčinou vedle hypoperfuzního postižení je opět cerebrální embolizace, diskutuje se však, zda-li mimotělní oběh sám o sobě může vést k poškození mozku díky nonpulzační perfuzi, aktivaci komplementu, systémové zánětlivé odpovědi či větší tendenci destiček k agregaci a tvorbě mikroembolů (33).

e) Fibrilace síní

Chronická fibrilace síní znamená vysoké riziko mozkového infarktu na podkladě kardioembolizace, nejčastěji z levého ouška. Doporučována je předoperační transsezofageální echokardiografie (TEE). Při absenci trombů je riziko iktu přijatelné. V případě nálezu trombů v levé siní je indikována 3–4 týdny trvající antikoagulační terapie s následným kontrolním vyšetřením TEE (14).

V návaznosti na revaskularizační zákrok se asi u 25–40 % pacientů objeví síniová fibrilace, a to nejčastěji v prvních čtyřech pooperačních dnech (34). Fibrilace síní signifikantně zvyšuje incidenci iktu (2–3×), přičemž většina těchto kardioembolizačních příhod je teritoriální a objevuje se většinou 2.–3. pooperační den (7, 14, 21). Přes 90 % kardioembolizačních příhod má zdroj trombů v levém síniovém

oušku a někteří autoři doporučují jeho odstranění během operace (24). Hogue (22) 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. Minimálně invazivní operační techniky mohou snížit incidenci pooperační síníové fibrilace.

g) *Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus je řazen celou řadou autorů (11, 23, 40) mezi samostatné rizikové faktory perioperačních neurologických komplikací. Zdůrazňován je hlavně vliv na celkovou aterosklerózu vč. postižení ascendentní aorty a dále porucha autoregulace v rámci diabetické angiopatie, která se může projevit především ve fázi odpojování z mimotělního oběhu (11). 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 (47). Studie z 90. let většinou neprokázaly významnější souvislost mezi peroperačním středním arteriálním tlakem (MAP) a neurologickými komplikacemi (45, 43). V novější práci z roku 2001 je referován příznivý efekt vyššího peroperačního MAP (> 80 mm Hg) na incidenci neurologických komplikací (36). Připouští 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 zones“ (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 (9).

2. Difúzní encefalopatie

Pojem difúzní 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 častěji důsledkem základního onemocnění (hypovolemický či kardiogenní šok v předoperačním období, resuscitace). V dalším textu bude pojednáno o poruchách kvalitativních, které odpovídají difúznímu multifokálnímu postižení. Proto se pojem difúzní encefalopatie bude dále vztahovat jen na tato postižení.

Incidence encefalopatie bývá udávána dle různých pramenů v širokém rozmezí 6,9–75 %. Detekce diskrétních neuropsychických změn může mnohdy zcela uniknout pozornosti a je závislá i na typu použitých testů během vyšetření. Komplexní 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. Preferována je senzitivita nad

specifitou. I přes některá mezinárodní doporučení (41) není dosud konsenzus v tom, jaký je optimální počet a typ testů, doba testování a nejvhodnější 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 (44).

K projevům pooperační difúzní encefalopatie, jak byla vymezena výše, patří delirium a široké spektrum neuro-psychických 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 % (20, 44). 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 % (31). Neuropsychické poruchy však nejsou doménou pouze kardiochirurgických zákroků, objevují se u řady jiných výkonů v celkové anestezii (jsou např. referovány u ¾ pacientů po transplantaci plic a plicní trombarterektomii, u pacientů s těžkými popáleninami ve 30 %).

K předoperačním rizikovým faktorům pro vznik difúzní encefalopatie patří vyšší věk, anamnéza iktu, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a přítomnost karotického šelestu (20). 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) (41).

Přesný mechanismus pooperační encefalopatie není dosud znám a je pravděpodobně multifaktoriální. Novější studie s pomocí moderních zobrazovacích metod naznačují, že kromě hypoperfuze je významným faktorem cerebrální mikroembolizace (částice <40 µm v průměru) (51). Během připojení na mimotělní oběh se mohou ze stěny aorty trhat malé částčky tuku, které potom způsobí

bují „miniinfarkty“ v mozkové tkáni, problémem mohou být i bubliny uvolňované z přístroje. Pugsley (37) 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 1 000 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 (46) 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 stav mozkové tkáně a kvalita perfuze během operace. Např. Plestis a Gold (18, 36) referují nižší riziko bezprostředních i pozdních neurologických komplikací u pacientů s vyšším středním arteriálním tlakem (MAP > 80 mm Hg) v průběhu operace, což vysvětlují lepším kolaterálním oběhem v okamžiku embolizace, koncept „washout“ byl diskutován výše. Dle Murkina a dalších jsou mikroembolizace a hypoxie v důsledku hypoperfuze hlavními etiologickým činiteli při vzniku

ku encefalopatie u pacientů operovaných v mimotělním oběhu (29).

Neurologické komplikace kardiokirurgických 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 výše uvedených 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 redukcí rizika cerebrální embolizace. Stejně tak v případě revascularizačních zákroků bez mimotělního oběhu (off-pump by-pass) je referováno nižší riziko embolizace, zvlášť pokud je minimalizován kontakt s ascendentní aortou. Nicméně prospektivní randomizované studie, které by jednoznačně prokazovaly 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 (50, 51).

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 Associations; 1994.
- Arrowsmith JE, Grocott HP, et al. Central nervous system complications of cardiac surgery. *British Journal Of Anaesthesia* 2000; 84: 378–393.
- 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: IV 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 Vasc Surg.* 1995; 21: 98–107.
- Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: Executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1999; 100: 1464–1480.
- 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, Glieda 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.

Další literatura u autora.