

冠動脈バイパス術と脳血管障害

丸井 晃, 坂田 隆造

Marui A, Sakata R: **Stroke after coronary artery bypass grafting**. J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 153-159

I. はじめに

脳血管障害は心臓手術後合併症のうち最も重篤なもののひとつであり、低心拍出量症候群に次いで2番目周術期死亡原因となっている¹⁾。脳血管障害は患者の死亡率の上昇のみならず、生涯にわたってQOLの低下をもたらす医療費の増大にもつながっている。冠動脈バイパス術CABGは世界でもっとも多く施行される心臓手術であるが、その対象となる患者は、もともと全身動脈硬化が進行しており脳血管障害のハイリスク群であることが知られている。そのためCABG後の脳血管障害の予防は非常に重要なテーマとなっている。

II. CABG後脳血管障害の発症率・予後

2004年のACC/AHAガイドライン¹⁾ではCABG後の脳血管障害を2つのタイプに分けており、タイプ1脳血管障害は脳卒中stroke(脳梗塞、脳出血および一過性脳虚血発作TIA)や、びまん性脳障害encephalopathyを指し、タイプ2脳血管障害は認知機能障害を指している。Multi-center Study of Perioperative Ischemia Research Groupによる24施設の2108名の患者による前向き多施設スタディでは、タイプ1およびタイプ2脳血管障害の発症率はそれぞれ3.1%と3%としており、それに関連した死亡率はそれぞれ21%と10%であると報告している²⁾。

2010年のESC/EACTSガイドライン³⁾では、術後strokeの発症率は前向き試験と後ろ向き試験では異なっており、体外循環を使用したon-pump CABG後のstrokeの発症率は前向き試験では1.5-5.2%、後ろ向き試験では0.8-3.2%と報告されている³⁾。Stroke発症の時期についてLikoskyらは、42%の患者がCABG術後1日までに発症し、さらに20%が術後2日目までに発症すると報告している⁴⁾。Stroke合併患者の死亡率は非合併患者に対して高く、Buceriusらは22.2%対3.75%と約6倍に増加すると報告している⁵⁾。Northern New England Cardiovascular

Disease Study Groupは連続35,733例の単独CABG後にstroke合併患者と非合併患者の生命予後を比較しているが、生存率が1年後で83.0%対94.1%、5年で58.7%対83.3%、10年で26.9%対61.9%と極めて不良で、10年間で約3倍の死亡リスクのあることを報告した(図1a)。また脳血管障害のメカニズムとして低灌流や塞栓症がより長期予後が不良であることを報告した(図1b)⁶⁾。

びまん性脳障害は精神錯乱・せん妄・けいれん発作・こん睡・精神状態の長期的な変化・攻撃性・興奮状態などをさす。CABG後のびまん性障害の発生頻度は8.4%から32%と報告により異なっており^{7,8)}、体系的なスコアやテストを行った場合よりも、単に臨床的診断を行った方が発生率が低い傾向がある。Stroke同様びまん性障害の予後も不良であり、McKhannらは入院期間が8日から14日に延長し、平均死亡率は7.5%にも達し、びまん性脳障害非合併患者に比べて約3倍高かったことを報告している⁹⁾。

認知機能障害は短期間の記憶障害・単純な計算能力の減退・性格や気分の障害などが含まれる。認知機能障害の発症率は心臓術急性期には80%にも達し、フォローアップの長さに応じて20-40%の頻度で見られるという報告もある¹⁰⁾。早期・長期死亡率の増大のみならず、QOLの低下による短期・長期的な医療費の増大をもたらすことが報告されている。

III. CABG後脳血管障害の原因

前述のLikoskyらの報告にもあるようにstrokeが術後早期(術後1日以内)に起こる割合は約40%程度で、それ以降に特に問題なく麻酔から覚醒した後に発症する遅発strokeが約60%を占めており、それぞれの原因が異なると考えられている。早期strokeの原因は、体外循環に伴う低血圧や低灌流によるものや、大動脈カニューレションや遮断などの上行大動脈操作にともなう動脈硬化片(デブリ)による塞栓症であり、これは微小脳腫などによるシャワー塞栓と、大動脈粥状硬化病変・高度石灰化病変などの大塞栓の飛散などがある。残りの約6割の遅発strokeは、心房細動による血栓、低心拍出量による左室内血栓、出血や外科的侵襲による過凝固状態が主である

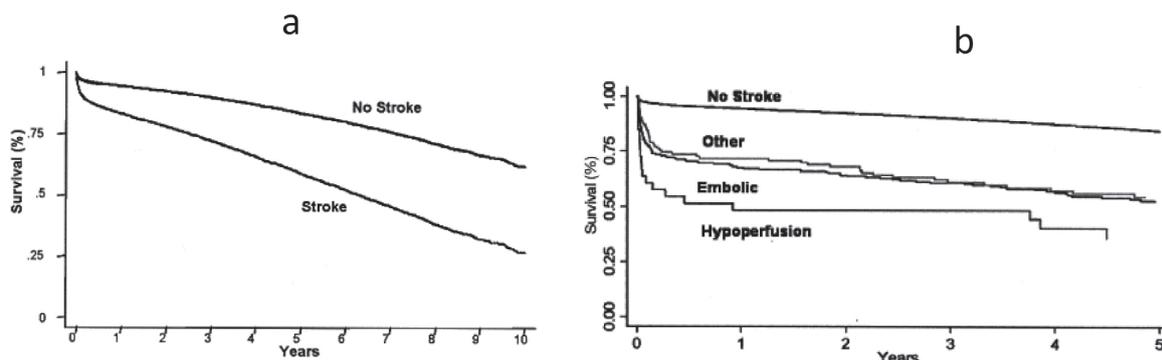


図1 CABG 後脳血管障害の長期予後(文献6より引用)
 a: 脳血管障害合併と非合併患者の予後, b: 脳血管障害の原因別の予後

表1 心臓術後の脳血管障害リスク因子(文献12より引用)

術前因子	オッズ比	95%信頼区間	P 値
脳神経イベントの既往	6.8	4.2-12.8	<0.01
高齢(>70)	4.5	1.2-7.8	0.03
貧血	4.2	2.8-6.6	<0.01
大動脈アテローム病変	3.7	2.0-5.8	<0.01
心筋虚血時間	2.8	1.8-3.2	<0.01
バイパス本数	2.3	1.5-2.3	<0.01
左室駆出率 <35%	2.2	1.2-1.5	<0.01
インスリン依存糖尿病	1.5	1.3-2.5	<0.01
体外循環時間	1.4	1.0-2.2	<0.01
再手術	1.4	0.9-2.4	0.01
緊急手術	1.2	0.7-2.0	0.02

(文献13より引用)

と考えられている¹¹⁾。

びまん性障害や認知機能障害に関しては、大動脈操作による微小塞栓も原因の一つといわれているが、主として体外循環に関連する多くの因子が関連しており、全身炎症反応、脳血流の変化、低血圧、急性貧血、脳含水量の変化、低酸素、低体温、低・高血糖、免疫学的機能低下などが原因となるといわれている。また術後長期の認知障害は慢性の低血圧やうっ血性心不全に関連があるといわれている¹¹⁾。

IV. CABG 後脳血管障害のリスク因子

Boekenらは783名の心臓手術の患者で脳血管障害のリスク因子を解析しており、脳神経イベントの既往・加齢・貧血・大動脈アテローム病変などを挙げている(表1)¹²⁾。上行大動脈にアテローム病変がある場合は、大動脈カニューレション・大動脈遮断、とくに部分遮断、グラフトの中枢側吻合操作などが誘因となって塞栓症をおこす。また上行大動脈のアテローム性動脈硬化症は、急性期のみならず長期的な神経学的発作と死亡の独立リスク因子であるといわれている。その他IABPやPCPSの使用もリスク因子と考えられる。Charlesworthらは加齢、女

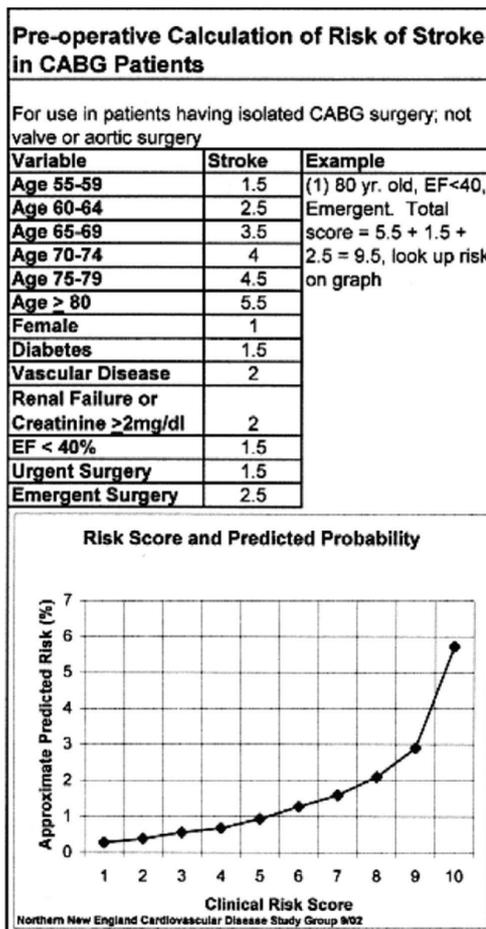


図2 CABG 後脳血管障害のリスクスコア

性、糖尿病、血管病変、腎不全、緊急手術をCABG術後の脳梗塞のリスクとし、術後脳梗塞の予測発症率を報告している(図2)¹³⁾。

ACC/AHAガイドライン¹⁾では上行大動脈アテローム病変、心房細動、近接期の心筋梗塞などによる左室内血栓、脳梗塞イベントの既往、頸動脈病変体外循環時間の延長、体外循環による微小塞栓・低血圧・低還流などがリスク因子として挙げられている。術前からの慢性心房細

動や術後の発作性心房細動もリスク因子となるため、同ガイドラインでは、術後に心房細動が24時間以上持続する場合はワーファリンによる抗凝固療法が適応になるとしている(Class IIa, Level C)。また前壁心筋梗塞・低左心機能に伴う左室内血栓も原因になりうるため、近接期に前壁梗塞を起こした患者では治療方針や手術時期の変更の可能性も考慮し、心エコーによるスクリーニングが適応となるとしている(Class IIb, Level C)。また近接期に前壁心尖部梗塞を起こしCABG後にも壁運動異常が持続する場合は3-6カ月以上の抗凝固療法が適応となるとしている(Class IIa, Level C)。

頸動脈病変は術後脳梗塞の約30%に関与すると報告されており、CABG術後の脳血管障害のリスクを増大させる。またCABGを受けた患者のうち頸動脈病変の罹患率は22%に及んでいるという報告もある。しかし頸動脈病変が術後脳梗塞のリスクを増加させる一方で、CABG後の脳梗塞の50%は有意な頸動脈病変は認めず、またCTや剖検にて確認された脳梗塞領域の60%は頸動脈病変のみが原因ではないことが報告されている。

びまん性障害・認知機能障害のリスク因子としては脳梗塞の既往・高血圧・糖尿病・頸動脈病変・加齢、体外循環時間の延長・周術期低血圧・アルコール摂取歴などが挙げられている。

V. 術前・術中評価

頸動脈病変は重要な脳梗塞リスク因子であり、ACC/AHAガイドライン¹⁾では65歳を超える高齢、左主幹部病変、末梢動脈疾患、喫煙歴、TIAまたは脳梗塞の既往、頸動脈雑音の患者は選択的に頸動脈のスクリーニングをすすめている(Class IIa, Level C)。またESC/EACTSガイドラインではTIAまたは脳梗塞の既往・頸動脈雑音の患者に頸動脈超音波検査を推奨し(Class I, Level C)、左主幹部病変・高度末梢血管疾患・75歳以上の高齢者には超音波検査を行うべきとしている(Class IIa, Level C)。また頸動脈狭窄が70%を超えており冠動脈血行再建が予定されている場合は、術前にMRI、CT、DSAを考慮してもよいとしている(Class IIb, Level C)。

しかし超音波検査の簡易性・低侵襲性を考えると、すべての心臓手術の患者にルーチンで頸動脈超音波検査を行うべきであり、それにより狭窄が認められた患者や、過去にTIA・脳梗塞の既往のある患者はMRI・CTを考慮すべきであろう。またCTによる上行～弓部大動脈石灰化の評価も上行大動脈操作に関連する脳梗塞回避に有用である。

術中に大動脈に直接エコープローブを当てて性状をリアルタイムに調べる epiaortic エコー検査は上行～弓部大動脈アテローム病変を容易に評価でき、手術方針変更や合併症回避に有用である。アテローム病変は Wareing らにより grading されており¹⁴⁾、上行大動脈壁厚が3 mm 以下では mild、3-5 mm では moderate、5 mm を超える

ものは severe となっている。Epiaortic エコー検査により術前の予測より高度のアテローム病変が疑われた場合は、送血部位の変更、場合により on-pump から off-pump への変更を行うべきである。また中枢側吻合場所の変更・回避などの方針決定にも有用である¹⁵⁾。

VI. 頸動脈血行再建はどこまで有用か？

症候性頸動脈狭窄における頸動脈内膜除去 CEA の有効性は North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) および European Carotid Surgery Trial (ECST) により示されているが^{16, 17)}、無症候性の頸動脈病変に対する CEA の有効性はまだ定まっていない。2つのランダム化比較試験である1995年の Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)¹⁸⁾ および2004年の Asymptomatic Carotid Surgery Study Trial (ACST)¹⁹⁾ では、無症候性の内頸動脈狭窄が60-70%の場合はCEAにより脳梗塞発症リスクは1年あたり2%から1%に減少するが、CEA周術期の脳梗塞または死亡率が2-3%あることを報告している。またこれらの報告はスタチン製剤や抗血小板剤の投与率が低いという欠点が挙げられている。現在では無症候性の中等度～高度頸動脈狭窄に対しては薬物治療のみでも脳梗塞のリスクは年間当たりわずか1%程度と考えられており^{20, 21)}、現時点での無症候性患者に対するルーチンのCEAは正当化されていない。最近では頸動脈狭窄度、TIAや脳梗塞の既往、頸動脈エコーにおける grayscale medium 低値、プラーク面積などの指標を組み合わせることにより、無症候性患者をさらにリスク別に階層化すべきという報告もある²²⁾。

1. CABG 予定患者での頸動脈再建術の適応

頸動脈病変はCABG後における重要な脳梗塞のリスク因子であり、頸動脈狭窄が50%未満の場合は周術期の脳梗塞発症率が2%であるが、両側高度狭窄(50-99%)の場合は約5%にまで上昇し、さらに片側が完全閉塞の場合12%まで上昇すると報告されている²³⁾。ACC/AHAガイドライン¹⁾は、症候性頸動脈狭窄を有する患者、および80%以上の片側または両側頸動脈狭窄がある無症候性患者はCABG術前またはCABGと同時にCEAを行うことを推奨している(Class IIa, Level C)。

その後の新たなエビデンスが反映されたESC/EACTSガイドライン³⁾では、頸動脈血行再建が適応については、TIAや脳梗塞の既往があり、有意な頸動脈狭窄を有する患者(50-99%男性、女性70-99%)を推奨している(Class I, Level C)(表2)。しかし頸動脈血行再建を施行するのは一定の治療成績を達成しているチームが行うべきとしている(Class I, Level A)。また無症候性患者については、両側性高度頸動脈狭窄(70-99%)もしくは片側閉塞の男性の場合は、頸動脈再建術の予測リスクが低い患者(術後30日死亡率または脳梗塞発症が3%以下と推定され、かつ生命予後が5年を超えると予測される場合)については頸動

表2 CABG 予定患者における頸動脈血行再建の推奨(2010ESC/EACTS ガイドライン)

	Class	Level
術後 30 日の死亡または脳梗塞発症率が、脳神経症状ない患者で 3%未満、有症状の患者で 6%未満を達成しているチームで CEA・CAS は施行されるべきである	I	A
頸動脈再建術の適応は、神経科医を含む専門医チームにより、患者個人ごとに総合的に決定されるべきである	I	C
手技のタイミング(CABG と同時か、段階的に行うか)については、最も症状のある領域(心臓または脳血管)を最初の標的にして、個々の施設の専門医が決定すべきである	I	C
TIA または後遺症のない脳梗塞の既往のある患者における頸動脈血行再建術		
頸動脈狭窄が 70-99%であれば推奨される	I	C
6 カ月以内に症状がある男性で 50-69%の狭窄がある場合は考慮可能	IIb	C
狭窄が 50%未満の男性・70%未満の女性では行うべきでない	III	C
TIA や脳梗塞の既往のない患者にける頸動脈血行再建術		
両側 70-99%狭窄または、片側 70-99%狭窄 + 対側の閉塞の場合は考慮可能	IIb	C
女性または平均余命が 5 年未満の患者は推奨されない	III	C

(文献 3 より引用)

表3 頸動脈血行再建法の推奨(2010ESC/EACTS ガイドライン)

	Class	Level
原則 CEA が選択となるが、CEA と CAS の選択は総合的に判断する必要がある	I	B
頸動脈血行再建の直前および直後にはアスピリンが推奨される	I	A
CAS を受ける患者は少なくとも術後 1 カ月は抗血小板剤を 2 剤併用するべきである	I	C
CAS が考慮されるべき患者： ・放射線治療後または悪性腫瘍などの外科治療後の狭窄 ・肥満および極端に短く、肉厚で、伸展困難な頸部 ・頸動脈の異なるレベル、または内頸動脈の上方に狭窄がある ・高度の合併症があり CEA が禁忌である	IIa	C
CAS が推奨されない患者： ・弓部大動脈の高度石灰化または突出するアテローム病変 ・内頸動脈径 3 mm 未満 ・抗血小板剤 2 剤併用が禁忌	III	C

(文献 3 より引用)

脈再建を考慮してもよいとしている(Class IIb, Level C).

CABG と頸動脈血行再建を同時に、または段階的に行うべきか、ということについては明確なエビデンスはなく、すべての患者は個々のケースで神経科医師を含めた専門医チームで決定すべきであるとしている(Class I, Level C). 一方、無症候性の片側性頸動脈狭窄では、頸動脈血行再建によるリスク減少は年間わずか 1%であることから、CABG のみを行うべきとしている。また無症候性の女性や平均寿命が 5 年未満では頸動脈再建は行うべきでないとしている(Class III, Level C).

2. 頸動脈疾患と冠動脈疾患を有する患者での頸動脈血行再建法の選択

頸動脈血行再建法には CEA のほかに頸動脈ステント術 CAS があるが、待機的 CABG の患者で頸動脈再建が必要であると判断された場合は、現時点では CEA が選択枝となりうる(表 3). Ederle らのメタアナリシス²⁴⁾では CAS は CEA と比して有意に 30 日死亡率または脳梗塞を増加させると報告した(オッズ比 1.60). また International Carotid Artery Stenting Study²⁵⁾は 855 名の CAS と 858 名の CEA に分け解析を行ったところ、術後 120 日までの

脳梗塞・死亡・心筋梗塞の複合エンドポイントの発症がCASで8.5%，CEAで5.2%（ハザード比1.69， $p=0.006$ ）と有意に高かった。MRIによるサブ解析でも術後の新規病変はCASの方が多かった（オッズ比5.2， $p<0.0001$ ）²⁶。無症候性患者数50%を含むCREST trialでは、30日の死亡・脳梗塞・心筋梗塞の複合エンドポイントの発症率はCAS 5.2%，CEA 4.5%と同等であり（ $p=0.38$ ），心筋梗塞はCAS 1.1%，CEA 2.3%（ $p=0.03$ ）であったが、脳梗塞発症は4.1%対2.3%とCASで有意に高かった（ $p=0.01$ ）²⁷。

したがって現時点でCASが適応となるのは全身状態が不良であったり、解剖学的にCEAが困難な場合に限られると考えられる。EuroSCOREの平均が8.6の患者に対してCABG直前に待機的にCASを行った場合の治療成績が良好であったという報告もあるが、無症候性患者に待機的にCABGを行う場合はCASやCEAが最適な薬物治療に勝るというエビデンスはなく²⁸，CAS+CABGはあくまで有症状のハイリスク患者にのみ適応されるべきと思われる。比較的軽症である患者（無症候性患者数87%，片側性病変患者数82%）に段階的CASとCABGを行ったところ30日の死亡と脳梗塞の複合イベントの発症率が9%と高値であったことから²⁹，CASの適応は慎重に選ぶ必要があると考えられる。

VII. Off-pump CABG は脳梗塞を減らしたか？

OPCABが導入された初期の理由の一つにいわゆる on-pump CABGによる“pump head”を回避することが挙げられる。Off-pumpによる脳梗塞減少効果の主な理由として、off-pumpは前述の早期脳血管障害、すなわち体外循環のための大動脈カニューレション・大動脈遮断・中枢側吻合操作にともなう微小塞栓の飛散や低血圧・低灌流による脳血管障害を回避できることが挙げられている。

しかしながらOPCABのon-pump CABGに対する脳梗塞減少効果を示したランダム化前向き試験は現時点では存在しない³⁰。Puskasらはoff-pump CABGはハイリスクの患者で有用である一方、低リスクの患者ではon-pumpと差がないことを報告しており³¹，ランダム化試験のような比較的低リスクの低い患者では優位性を証明しにくいことも一因と考えられる。また初期のoff-pump CABGは中枢側吻合を部分遮断で行うことも多く、その操作がむしろ体外循環使用時の完全遮断より上行大動脈のアテローム病変を飛散させた可能性もあることも指摘されている。

一方real worldを反映しているレジストリ試験ではoff-pump CABGの優位性を示す報告がみられる。Mishraらは大動脈アテローム病変を有する6991名の患者のpropensity-matchingによる比較でoff-pump CABGは病院死亡と脳梗塞を減少させ、かつoff-pumpは唯一の有意な脳梗塞回避因子であったと報告した³²。またBrizzioらもoff-pump CABGで術後脳梗塞発症が1.0%対2.4%（ $p<0.01$ ）

と低かったことを報告した³³。本邦の初回冠動脈血行再建の多施設レジストリであるCREDO-Kyotoでもoff-pump CABGはon-pump CABGと死亡率は同等であったものの、術後脳梗塞がoff-pumpで有意に少なかったことを報告している（ $p<0.01$ ）³⁴。これらはreal worldでのoff-pump CABGの脳梗塞回避の有用性を示唆している可能性がある。

しかしながらoff-pumpでも中枢側吻合を部分遮断で行っている場合は、脳梗塞発症のリスクむしろ上昇すること報告されている。Kimらは大動脈部分遮断を行ったoff-pumpもしくはon-pump CABGを行った患者に比べて大動脈操作をしなかったoff-pump CABGは脳梗塞を有意に減らしたことを報告した³⁵。Scarboroughらは大動脈を遮断せずに中枢側吻合機を使用したoff-pump CABGは、大動脈遮断による中枢側吻合を行ったon-pump CABGに対する術中塞栓イベント数の減少を報告した³⁶。

以上よりoff-pump CABGの脳血管障害減少効果が期待されるのは、高度の頸動脈病変を有する患者や、上行大動脈の中等度～高度動脈硬化病変を持つ患者であろう。これらの患者ではoff-pump CABGにより体外循環使用を回避し、in situ graftの使用、中枢側吻合機の使用による大動脈部分遮断・中枢吻合の回避が脳血管障害の予防に有効であると思われる。また中枢側吻合が必要であるが大動脈性状が不良な場合は、腕頭動脈や鎖骨下動脈等を使用することにより大動脈操作を最小限に抑えることが可能である。つまりハイリスク患者に対してoff-pump CABGにより体外循環と大動脈操作を回避することが、脳梗塞予防に有用であると考えられる。

VIII. おわりに

Off-pump CABGの導入、頸動脈病変治療戦略の確立、術前評価や周術期管理の進歩などCABG術後の脳血管障害を回避するさまざまな試みがなされているが、依然脳血管障害を完全に回避するには至っていない。今後さらなる技術的進歩を積み重ね、エビデンスのフィードバックによるCABG後脳血管障害の集学的予防戦略を確立することが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery; American Society for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons: ACC/AHA 2004 guideline update for

- coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: e213–310
- 2) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C: 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**: 1857–1863
 - 3) Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schaliij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D: Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **38** Suppl: S1–S52
 - 4) Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, Hartman GS, Hernandez F Jr, Braff SP, Charlesworth DC, Malenka DJ, Ross CS, O'Connor GT: Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003; **34**: 2830–2834
 - 5) Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, Metz S, Falk V, Mohr FW: Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16 184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 472–478
 - 6) Dacey LJ, Likosky DS, Leavitt BJ, Lahey SJ, Quinn RD, Hernandez F Jr, Quinton HB, Desimone JP, Ross CS, O'Connor GT: Perioperative stroke and long-term survival after coronary bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 532–536
 - 7) Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW: Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 57–64
 - 8) Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, Finnegan BA, Entwistle LM, Wong JF, Suarez-Almazor ME: 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
 - 9) McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Bechamps M, Selnes OA, Baumgartner WA, Royall RM: Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch Neurol* 2002; **59**: 1422–1428
 - 10) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA, Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; **344**: 395–402
 - 11) Mckhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA Jr, Selnes OA: Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006; **37**: 562–571
 - 12) Boeken U, Litmathe J, Feindt P, Gams E: Neurological complications after cardiac surgery: Risk factors and correlation to the surgical procedure. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **53**: 33–36
 - 13) Charlesworth DC, Likosky DS, Marrin CAS, Maloney CT, Quinton HB, Morton JR, Leavitt BJ, Clough RA, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 436–443
 - 14) Wareing TH, Davila-Roman VG, Barzilai B, Murphy SF, Kouchoukos NT: Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. A strategy for detection and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **103**: 453–462
 - 15) Rosenberger P, Shernan SK, Löffler M, Shekar PS, Fox JA, Tuli JK, Nowak M, Eltzschig HK: The influence of epiaortic ultrasonography on intraoperative surgical management in 6051 cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 548–553
 - 16) Barnett JH, Meldrum HE, Eliasziw M: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *Can Med Assoc J* 2002; **166**: 1169–1171
 - 17) Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP: European Carotid Surgery Trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003; **34**: 514–523
 - 18) [No authors listed] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; **273**: 1421–1428
 - 19) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 1491–1502
 - 20) Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009; **40**: e573–e583
 - 21) Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM: Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010; **41**: e11–e17.
 - 22) Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Doré CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL: Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group: Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010; **52**: 1486–1496. e1–e5.
 - 23) Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR: A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: Influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; **26**: 230–241

- 24) Ederle J, Featherstone RL, Brown MM: Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009; **40**: 1373–1380
- 25) Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM: Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **375**: 985–997
- 26) Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jager HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST: New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010; **9**: 353–362
- 27) Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 11–23
- 28) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; **324**: 71–86
- 29) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; **113**: e409–e449
- 30) Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D, Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1827–1837
- 31) Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM: Off-Pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 1142–1147
- 32) Mishra M, Malhotra R, Karlekar A, Mishra Y, Trehan N: Propensity case-matched analysis of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aorta. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 608–614
- 33) Brizzio ME, Zapolanski A, Shaw RE, Sperling JS, Mindich BP: Stroke-related mortality in coronary surgery is reduced by the off-pump approach. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 19–23
- 34) Marui A, Kimura T, Tanaka S, et al: Significance of off-pump coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention: A propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*; in press
- 35) Kim KB, Kang CH, Chang WI, Lim C, Kim JH, Ham BM, Kim YL: Off-pump coronary artery bypass with complete avoidance of aortic manipulation. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: S1377–S1382
- 36) Scarborough JE, White W, Derilus FE, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP, Neurological Outcome Research Group: Combined use of off-pump techniques and a sutureless proximal aortic anastomotic device reduces cerebral microemboli generation during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 1561–1567