

P. Emmrich
J. Hahn
V. Ogunlade
K. Geiger
R. Schober
F.W. Mohr

Neuropathologische Befunde nach herzchirurgischen Operationen

Retrospektive über 6 Jahre

Neuropathological findings after cardiac surgery – retrospective study over 6 years

■ **Summary** Neuropathological studies may contribute to the discovery of central nervous system complications after heart surgery and thus help to reduce the incidence of postoperative neurological or cognitive disturbances. We examined the brains of 262 such patients operated for coronary bypass, valve replacement, or heart transplantation. Circulatory disturbances (macro- and micro-hemorrhages, infarcts, subarach-

noid hemorrhages, and hypoxemic brain damage) were present in 128 cases (49%), as the cause of death in 33 cases (12.6%). The infarcts were caused by local arteriosclerosis of brain arteries, arterial emboli originating from the operative sites or myocardial infarctions, or by fat emboli, foreign body emboli or megakaryocytic capillary emboli in rare cases. Inflammatory disturbances were present in 17 cases and consisted of fungal or bacterial septicopyemic changes (12) or of glial nodules (5) as the substrate of a viral or autoimmunencephalitis (Bickerstaff). An incidental finding was Alzheimer's disease in 37 cases (14% of the material) of elderly patients, often associated with cerebral amyloid angiopathy but not as cause of death or cause of macroscopic brain hemorrhage. Since we have conducted an autopsy study, there is a limitation to transfer the documented changes to the total group of post-cardiac surgery patients with neurologic and cognitive deficits. Contrary to some previous reports, histologically overt microembolic phenomena do not seem to play a major role in our material. On the other hand, careful scrutiny revealed non-fatal white matter microhemorrhages of varying frequency in the different groups, especially after valve operations.

These as well as the occasional glial nodules, after resorption and microscarring, could well be the cause of slight neurologic and cognitive impairments.

■ **Key words** Cardiac surgery – neuropathology – cognitive deficiencies

■ **Zusammenfassung** Neuropathologische Untersuchungen sollen dazu beitragen, die Ursachen der zentralnervösen Komplikationen nach Herzoperationen aufzudecken und die Rate der postoperativen neurologisch-kognitiven Störungen zu reduzieren. Unter diesem Aspekt haben wir die Gehirne von 262 nach herzchirurgischen Operationen (Bypass-, Klappenoperationen und Herztransplantationen) Verstorbenen untersucht. Es finden sich Zirkulationsstörungen (Makro- und Mikroblutungen, Infarkte, Subarachnoidalblutungen, hypoxämische Hirnschäden) in 128 Fällen (49%), davon kommen 33 Fälle als Todesursache in Betracht (12,6%). Als Ursachen der Infarkte sind neben einer stenosierenden Arteriosklerose von Hirnarterien und Thromboembolien (Operationsgebiet, Myokardinfarkte) in seltenen Fällen Fettembolien (2), Fremdkörperembolien (1) und Mikroembolien durch Megakaryozyten zu nen-

Eingegangen: 20. Mai 2003
Akzeptiert: 30. Juli 2003

Prof. Dr. P. Emmrich (✉)
Prof. Dr. R. Schober
Priv.-Doz. Dr. K. Geiger
V. Ogunlade · J. Hahn
Selbst. Abteilung für Neuropathologie
Liebigstr. 26
04103 Leipzig, Germany
Prof. Dr. F.W. Mohr
Herzzentrum Leipzig GmbH
Strümpellstr. 39
04289 Leipzig, Germany

nen. Weiterhin bestehen entzündliche Veränderungen in 17 Fällen, davon meist Septikopyämien (12 Fälle) durch Pilze oder Bakterien, und in 5 Fällen ließen sich Gliaknötchen als mögliches Substrat einer viralen oder Autoimmunencephalitis (Bickerstaff) nachweisen. Als Nebenbefund fand sich noch ein Morbus Alzheimer (37 Fälle, 14% des Materials) bei älteren Patienten, zum Teil mit einer Amyloidangiopathie, jedoch nicht als Todesursache und nicht als Ursache größerer

Hirnblutungen. Da die Arbeit eine Autopsiestudie darstellt, ist eine Übertragung der gefundenen Veränderungen auf die Gesamtgruppe der operierten Herzpatienten mit neurologisch-kognitiven Störungen nur bedingt möglich ist. Auf jeden Fall spielen im eigenen Material umfangreiche mikroembolische Ereignisse (Fett-embolie, Fremdkörperembolie), wie sie oft in der Literatur angegeben werden, keine entscheidende Rolle. Es finden sich aber, in unterschiedlicher Häufigkeit in

den einzelnen untersuchten Operationsgruppen, besonders nach Klappenoperationen, Mikroblutungen der weißen Substanz, die nicht zum Tode führen. Sie könnten, ebenso wie die gelegentlich auftretenden Gliaknötchen, nach Resorption und Vernarbung postoperativ bei den Patienten neurologisch-kognitive Störungen verursachen.

■ Schlüsselwörter

Herzchirurgie – Neuropathologie – Kognitive Defekte

Einleitung

Seit Jahrzehnten, d.h. seit dem Beginn der breiten herzchirurgischen Interventionen, gibt es Berichte über zentralnervöse Komplikationen im Rahmen von oder nach Herzoperationen. Die ersten Publikationen stammen überwiegend von klinischer Seite (7) und betreffen zum Teil auch neuropathologisch untersuchte verstorbene Neugeborene und Kleinkinder nach Korrekturoperationen am Herzen (38). Erste größere neuropathologische Arbeiten entstanden im gleichen Zeitraum (1, 8) und beinhalten die damals gerade aktuelle Problematik der Komplikationen des zentralen Nervensystems nach Herztransplantation (HTX) mit vordergründig entzündlichen Krankheitsbildern (34). Vom Beginn der wissenschaftlichen Bearbeitung dieses Themas ging es um zwei Fragestellungen:

1. Welche Ursachen bestehen für die auffällig hohe neurologische bzw. neuropathologische Komplikationsrate nach Herzoperationen?
2. Welche klinischen, operationstechnischen und anästhesiologischen Möglichkeiten bestehen, diese zentralnervösen/neurologischen Komplikationen zu verringern bzw. zu vermeiden?

Bis in die 90er Jahre wurde die Diskussion darüber von vielen, vorwiegend klinischen Seiten lebhaft geführt (12, 16, 35, 41), pathogenetische Faktoren für diese zerebralen Veränderungen diskutiert (22) und das Interesse auf die zerebrale Dysfunktion (neurologisch-kognitive Störungen) nach herzchirurgischer Intervention gelenkt (33).

1994 hat in Fort Lauderdale eine Konferenz über „Zentralnervöse Dysfunktion nach Herzchirurgischen Eingriffen“ stattgefunden, auf der die wichtigsten Probleme behandelt wurden (30, 36). Seit

dieser Zeit ist man bemüht, unter den verbesserten technischen Bedingungen der Anästhesie und des Kardiopulmonalen Bypass (CPB) die Rate zerebraler Komplikationen, d.h. der morphologisch fassbaren und der neurologisch-dysfunktionellen entscheidend zu vermindern. Regelrecht aufgeschreckt wurden die beteiligten Fachdisziplinen von der Mitteilung Newmans (31), dass die dysfunktionell-kognitiven Störungen nach kardiochirurgischen Interventionen (aortokoronare Bypassoperation) viel umfangreicher sind als bisher angenommen und dass sie auch wesentlich länger erhalten bleiben. Sie sind nach 6 Monaten noch zu 10–30% vorhanden und können nach Jahren noch nachweisbar sein. Er spricht von irreversiblen Veränderungen, die mit einem Verlust an kognitiver Leistungsfähigkeit gleichzusetzen sind, wie er normalerweise zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr eintritt (31).

In diesem Sinne haben wir eine größere Zahl von Gehirnen Erwachsener, die nach kardiochirurgischen Interventionen verstorben und obduziert worden sind, neuropathologisch untersucht. Im Vordergrund der Studie stehen zirkulatorische und entzündliche Krankheitsbilder. Wenngleich von den neuropathologischen Veränderungen der postoperativ Verstorbenen kein unmittelbarer Vergleich zu den klinisch beobachteten Bildern möglich ist, kann über einen Analogieschluss versucht werden, ähnliche pathologisch-anatomische Befunde – auch im mikroskopischen Bereich – diesen zuzuordnen.

Material und Methoden

Aus den Jahren 1996–2001 wurden von 262 Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff verstorben sind, die Gehirne neuropathologisch untersucht. Kinderfälle wurden ausgeschlossen. Nach der

Art des Eingriffs wurden 4 Patientengruppen gebildet: Fälle mit Bypass-Operation, mit Herzklappenersatz oder -rekonstruktion, mit Klappenoperationen und gleichzeitiger Bypass-Anlage und mit HTX (Tab. 1).

Unter den Bypass-Operationen überwiegt deutlich das männliche Geschlecht (89:35), sonst ist das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen.

Bei der Altersverteilung sind die Jahrgänge zwischen 60 und 79 Jahren bevorzugt (allein 105 Fälle mit Bypass-Operationen, siehe Tab. 2).

Tab. 1 Verteilung der Anzahl der herzchirurgischen Operationen im Untersuchungsmaterial (n=262)

Art des Eingriffs	n	%
Bypass-Operation	125	47,71
Klappenoperation	67	25,57
Klappenoperation mit Bypass-Operation	47	17,94
Herztransplantation	23	8,78

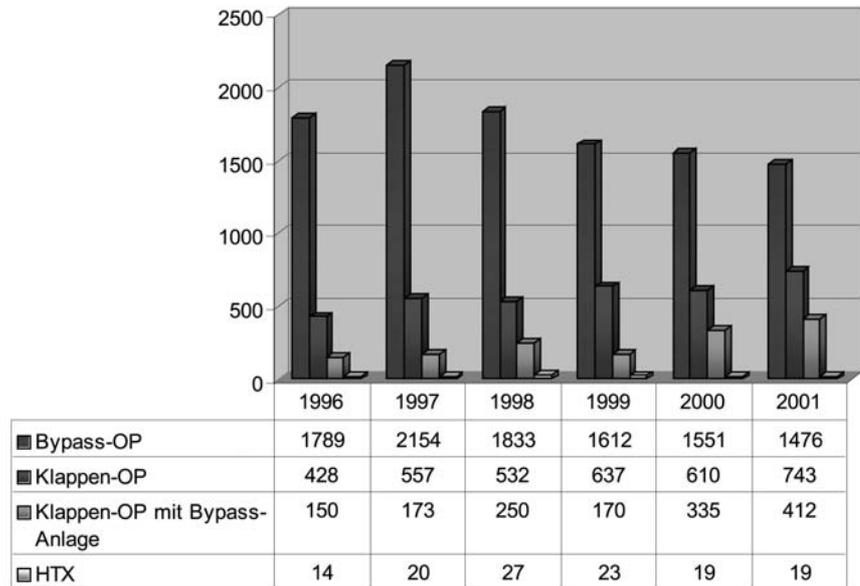
Im genannten Zeitraum wurden im Herzzentrum Leipzig 15 534 Operationen durchgeführt, die sich auf die vorgegebenen Patientengruppen verteilen (Abb. 1).

Die Mortalität unter allen diesen Operationen beträgt 4,7% und ist mit 27% bei den Herztransplantationen erwartungsgemäß am höchsten (Tab. 3).

Von den 733 Verstorbenen wurden in schwankender Inzidenz mit in den letzten Jahren steigender Tendenz 30% (für die Jahre 1996–1999) bis 35% (die letzten beiden Jahre des vorgelegten Materials) obduziert. Sie ist mit 70% bei den Herztransplantierten am höchsten. Davon wurden in den 4 Gruppen insgesamt 262 Fälle neuropathologisch untersucht (Tab. 4).

Während in den Jahren 1996–1998 zunächst von allen Herzoperierten bei der Obduktion die Gehirne untersucht wurden, betraf das in den folgenden 3 Jahren nur noch nach dem klinischen und makroskopischen Befund ausgewählte Fälle. Diese Tatsache limitiert unsere Aussagen zur Pathologischen Anatomie im Gesamtabduktionsmaterial.

Abb. 1 Übersicht über die am Herzzentrum Leipzig durchgeführten Operationen 1996–2001



Tab. 2 Altersverteilung der Patienten nach herzchirurgischen Operationen

Art der Operation	Lebensalter					Median
	< 50	50–59	60–69	70–79	> 80	
Bypass-Operation	4	13	56	49	3	68
Klappenoperation	9	14	19	22	3	67
Klappen- und Bypass-Operation	2	5	13	24	3	70
Herztransplantation	12	8	3	–	–	48

Tab. 3 Anteil der Todesfälle an den herzchirurgischen Patienten bis zum 30. Tag postoperativ

Art des operativen Eingriffs	Operierte	Todesfälle	
	n	n	%
Bypass-OP	10 415	393	3,8
Klappen-OP	3 507	170	4,8
Klappen-OP mit Bypass-Anlage	1 490	137	9,2
HTX	122	33	27,0
Gesamt	15 534	733	4,7

Tab. 4 Anteil der neuropathologischen Untersuchungen an den Todesfällen 1996–2001

Art des operativen Eingriffs	Todesfälle		Neuropathologische Untersuchungen	
	n	n	n	%
Bypass-OP	393	125	31,8	
Klappen-OP	170	67	39,4	
Klappen-OP mit Bypass-Anlage	137	47	34,3	
HTX	33	23	69,7	
Gesamt	733	262	35,7	

Von den 262 Fällen des Materials ist die postoperative Überlebenszeit kurz in der Gruppe der Bypass-Operationen und der der Klappen- und Bypass-Operationen. Wesentlich länger ist sie nach Klappenoperationen und nach Herztransplantation. In beiden Gruppen sind aber statistisch gesehen – sog.

„Ausreißer“ enthalten, Fälle, die sehr lange, zum Teil Jahre, überlebt haben und so diese Statistik beeinträchtigen (Abb. 2).

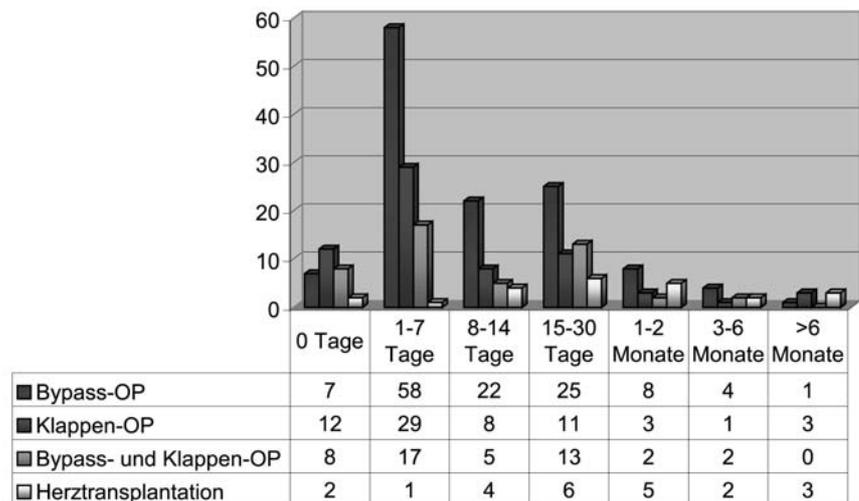
Die Gehirne wurden routinemäßig bei der Obduktion entnommen, fixiert (4%iges Formalin) und neuropathologisch untersucht. Wichtige Befunde wurden fotografisch dokumentiert.

Für die histologische Untersuchung wird Material aus mehreren Regionen von den fixierten Hirnscheiben entnommen. Routinemäßig werden folgende Färbungen verwendet: HE, Masson. Spezialfärbungen sind: Fe, β -Amyloid, Gallyas. Fettfärbung mit Ölrot. Darstellung der Pilze mit Grocott.

Ergebnisse

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen als Folge oder im Rahmen des herzchirurgischen Eingriffs (Begleiterkrankung) unterteilen wir in:

1. Zirkulationsstörungen
 - Makroblutung(en)
 - Mikroblutung(en)
 - Makroinfarkt(e)
 - Mikroinfarkt(e)
 - Subarachnoidale Blutung
 - Subdurales Hämatom
 - Hypoxämischer Hirnschaden
2. Alzheimer-Krankheit ohne oder mit zerebraler Amyloidangiopathie
3. Entzündung des Zentralnervensystems
 - Septikopyämie bei Pilzinfektion
 - Septikopyämie bei bakterieller Infektion
 - Virale Infektion (Cytomegalie)
 - Bickerstaff-Enzephalitis (Gliaknötchen)

Abb. 2 Postoperative Überlebenszeit nach Art des operativen Eingriffs

In den einzelnen Abteilungen werden zahlenmäßig mehr Befunde registriert als die Gesamtzahl der Fälle aussagen würde. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass häufig eine Kombination von pathologisch-anatomischen Befunden vorliegt (z. B. Makroblutung und Makroinfarkt, Makroblutung und Septikopyämie) und diese Befunde einzeln gezählt worden sind.

Zirkulationsstörung

Die wichtigsten gefundenen Zirkulationsstörungen bei den einzelnen operativen Eingriffen sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Zirkulationsstörungen traten unter den Bedingungen der unterschiedlichen durchgeführten Operationen (Tab. 5) in 128 Fällen auf, das entspricht einer Häufigkeit von 48,9%. Dieser Index schwankt je nach Operation zwischen 78,3 (Herztransplantation) und 41,6% (Bypass-Operation).

■ Makro-, Mikroblutungen

Sie sind am häufigsten bei den Klappenoperationen, gefolgt von den Fällen mit einer Bypass-Operation. Während die Mikroblutungen (Abb. 3 a) häufig pathologisch-anatomisch nur als Nebenbefund in Erscheinung treten, sind die Makroblutungen wesentlicher und oft todeswürdiger Befund. Mikroblutungen sind ein wichtiger Befund, sie treten am stärksten nach Klappenoperationen in Erscheinung (32,4%) und können sowohl als Einzelbefund als auch in Kombination mit anderen Zirkulationsstörungen zu finden sein. Im Resorptionsstadium der Blutung sind sie neben der Gliareaktion in der Umgebung (Vererbung) häufig nur noch durch die Hämosiderinablagerung zu erkennen (Abb. 3 c). Es fällt auf, dass bei gleichzeitiger Klappenoperation und Bypassanlage keine Makroblutungen gefunden wurden. Das steht im krassen Widerspruch zur Inzidenz der Ma-

kroblutungen (27,0) bei alleiniger Klappen-Operation und ist nicht erklärbar.

■ Makro- und Mikroinfarkte

Hirninfarkte (im Zusammenhang mit dem herzchirurgischen Eingriff) verstehen sich, bei vorausgesetzter Abwesenheit einer hochgradigen und stenosierenden extra- und intracerebralen Arteriosklerose, als Folge einer vom Herzen oder den großen Arterien (Aortenbogen, A. carotis communis/interna) ausgehenden Embolie. Es ist anzunehmen, dass die Gefahr einer solchen Embolisierung bei Eingriffen am eröffneten Herzen (Klappenoperation/Klappen- und Bypassoperation) größer ist als bei alleiniger Bypass-Operation. Das gleiche gilt für Fälle mit einem frischen Myokardinfarkt oder ein chronisches Herzwandaneurysma mit parietaler Thrombose im linken Herzventrikel, besonders in der Gruppe mit einer Bypassoperation.

Die Zahlen für die Makroinfarkte zeigen deutlich eine hohe Prävalenz von Fällen bei Bypass-Operationen sowie bei Klappenoperationen, dies vor allem bei gleichzeitiger Bypassanlage. Warum die Differenz zwischen der Gruppe mit alleiniger Klappenoperation und der mit Klappen- und Bypassoperation so groß ist, muss offenbleiben. Auf jeden Fall spielt auch der frische Myokardinfarkt (unter der Operation oder postoperativ entstanden) mit potentieller parietaler Thrombose im linken Herzventrikel eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung des neuropathologischen Befundes. In 28 Fällen mit einem frischen Myokardinfarkt fanden wir neuropathologische Befunde (Tab. 6), die einen kausalen Zusammenhang mit dem Infarkt (parietale Thrombose im linken Herzventrikel – Makroinfarkt infolge Embolie) nahelegen.

Mikroinfarkte des Gehirns können Folge einer Mikroembolie (Klappenoperation mit unter der Operation versprengtem Klappen- oder Fremdmaterial, Mikrothromben der Kapillaren, Fettembolie) sein.

Tab. 5 Zirkulationsstörungen (Übersicht) nach herzchirurgischen Eingriffen (%)

Art des operativen Eingriffs	Neuropathologischer Befund				
	Blutung		Infarkt		SAB/SDH
	Makro	Mikro	Makro	Mikro	
Bypassoperation	21,15*	13,46	40,38	7,69	46,15
Klappenoperation	27,03	32,43	27,03	8,11	56,76
Bypass /Klappenoperation	–	14,29	71,43	9,52	33,33
Herztransplantation	11,11	27,78	16,67	22,22	50,00

* Die Zahlen bzw. Häufigkeiten beziehen sich auf die Fälle mit einem neuropathologischen Befund in der jeweiligen Patientengruppe

Tab. 6 Neuropathologische Befunde der Patienten, bei denen ein Zusammenhang mit einem frischen Myokardinfarkt besteht (n=28)

Neuropathologischer Befund	n	%
Makroblutung	2	7,1
Mikroblutung	4	14,3
Makroinfarkt	25	89,3
Mikroinfarkt	3	10,7
SAB/SDH	4	14,3
Hypoxämischer Hirnschaden	0	–
Todesursächliche Relevanz	5	17,9

Hinweise auf eine Mikroembolisierung finden sich im eigenen Material in 2 Fällen mit einer nachgewiesenen Fettembolie. Insgesamt wurden 16 Fälle mit Ölrot in Gefrierschnitten auf eine Fettembolie untersucht. Darunter sind 5 Fälle mit Frischmaterial aus dem laufenden Obduktionsgut von herzchirurgischen Todesfällen sowie 11 Fälle, die disseminierte Mikroblutungen aufwiesen (Purpuraartige Blutungen, Abb. 3 a) und die mit Formalin fixiert waren. Ein weiterer Fall, bei dem eine Aortenklappenoperation vorlag, zeigte eine Mikroembolisierung von Fremdkörperpartikeln ins Großhirn (Abb. 3 b).

Mikrothromben ließen sich in den Mikroinfarkten oder im Bereich von Infarkten häufig nachweisen, darunter findet sich ein Fall mit verformten Megakaryozyten in Kapillaren und Arteriolen (Abb. 3 d).

Alte Hirninfarkte, bevorzugt in höheren Altersklassen, bei stenosierender Sklerose der Hirnbasisarterien und intracerebraler Arterien oder als Emboliefolge ohne erkennbaren Bezug zur Herzoperation fanden sich besonders ausgeprägt unter den Fällen mit einer Bypass-Operation (30,8% der neuropathologischen Befunde dieser Gruppe), jedoch auch mit nur geringer Abweichung von dieser Häufigkeit bei Klappenoperierten und in der Kombination Klappen- mit Bypassoperation (27,0 bzw. 23,8%). Derartige vorbestehende Befunde komplizieren den Krankheitsverlauf wesentlich und stellen einen hohen Prozentsatz der schweren neuropathologischen Veränderungen.

■ Subarachnoidale Blutung/Subdurales Hämatom

Diese beiden Komplikationen sind ein häufiges postoperatives Ereignis. Sie betreffen alle Arten von Eingriffen. Die Inzidenz im Material liegt zwischen 56,7% (der neuropathologischen Veränderungen bei Klappenoperationen) und 33,3% (bei Klappenoperation mit Bypassanlage).

Sie sind in nur wenigen Fällen flächenhaft ausgedehnt und führen kaum zu schwerwiegenden

Komplikationen. Größere subdurale Hämatome sind wesentlich seltener als kleinere filmartige subarachnoidale Blutungen. Diese treten häufig in Kombination mit anderen Befunden auf.

■ Hypoxämischer Hirnschaden

Typische hypoxämische Hirnschäden mit elektiven Parenchymnekrosen an bevorzugten Lokalisationen (Purkinjezellen, Ammonshorn) sind die Folge einer transitorischen oder permanenten cerebralen Ischämie, oft bei vorübergehendem oder länger andauerndem Kreislaufstillstand. Eine besondere Form der hypoxämischen Hirnschädigung sind laminäre Rindennekrosen mit einem typischen morphologischen Erscheinungsbild. Hypoxämische Schäden des Gehirns treten bei allen Operationsarten auf, jedoch in einer geringen Inzidenz (11,1–4,8%), die höchste Beteiligung zeigen die Fälle von Herztransplantationen. Eingeschlossen in diese Statistik sind auch Fälle von intravitalem Hirntod. Hypoxämische Hirnschäden kommen als alleinige Todesursache nach Herzoperationen im vorliegenden Material nicht in Betracht, sie sind eher im Zusammenhang mit einem Kreislaufstillstand, z.B. auch intraoperativ, zu erklären oder sind die Folge anderer schwerer zentralnervöser Schäden.

■ Zirkulationsstörungen des Gehirns und Todesursache

Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem postoperativ erhobenen zentralnervösen Befund und dem Tod wurde, nach Abwägung aller anderen pathologisch-anatomischen Zusammenhänge, in einer großen Zahl von Fällen festgestellt. Sie betreffen bei den Bypass-Operationen 10 Fälle (8,0% der Bypass-Operierten), nach Klappenoperationen 14 Fälle (vorwiegend Makroblutungen und Makroinfarkte, 20,8% der Fälle) sowie bei gleichzeitiger Klappen- und Bypass-Operation 4 Fälle (8,5% der Operierten). Zur Situation bei der HTX (5 Todesfälle aus neuropathologischer Ursache) soll bei der Besprechung der Entzündung des Zentralnervensystems Stellung genommen werden. Damit ist die Rate der tödlichen zirkulationsabhängigen Komplikationen bei den Klappenoperationen am höchsten (Tab. 7).

Die Todesursachen als Folge von Komplikationen des Zentralnervensystems verteilen sich auf die unterschiedlichen Zirkulationsstörungen mit der Betonung von Makroblutungen (Massenblutungen) sowie Makroinfarkten, oft in Kombination mit Subarachnoidalblutungen und subduralen Hämatomen (Tab. 8). Es handelt sich bei den 33 aus zentralnervö-

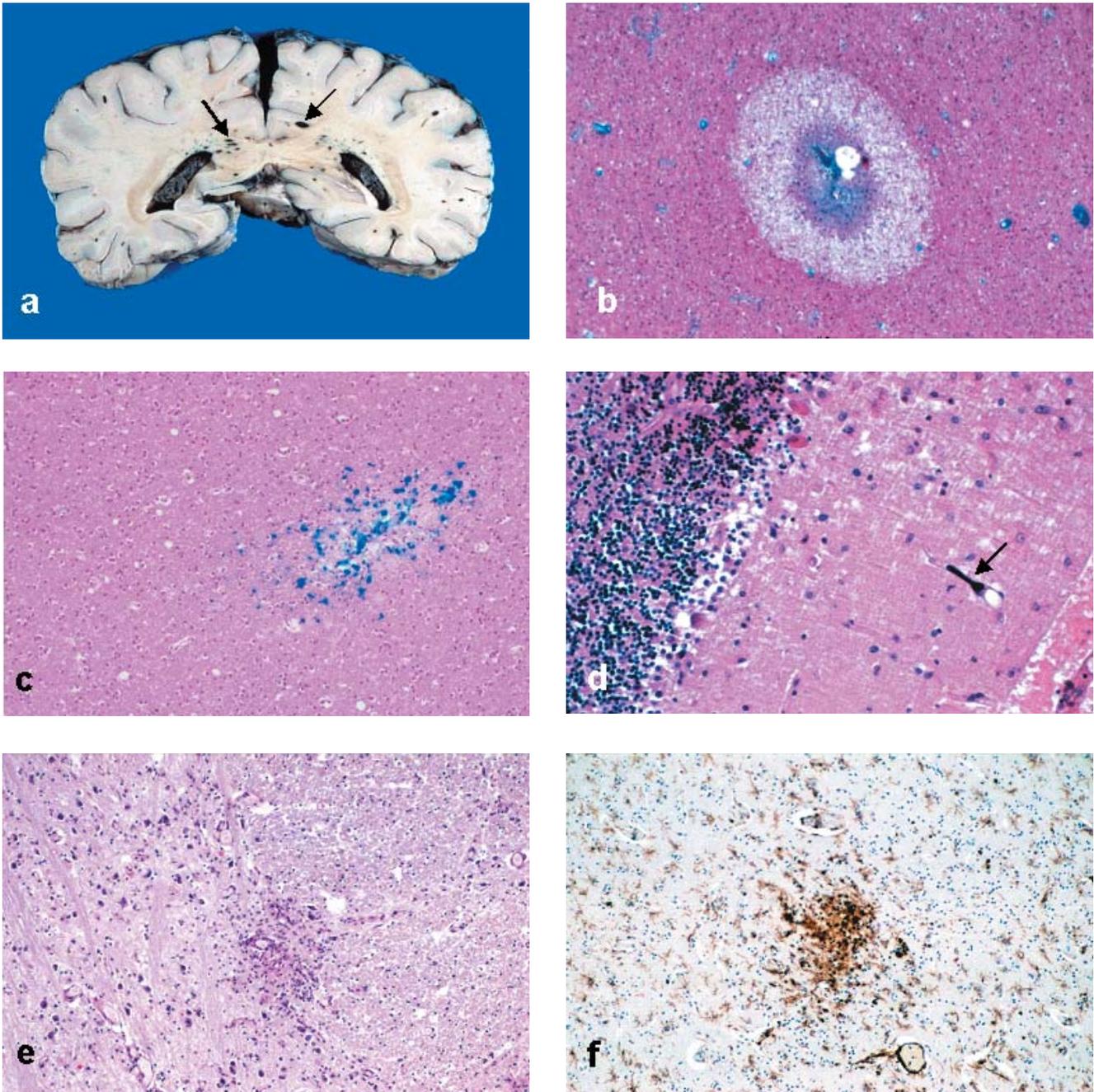


Abb. 3 **a** Multiple petechiale Marklagerblutungen (Pfeile) mit Bevorzugung des Balkenendes. Zustand nach HTX. 38-jähriger Mann. **b** Fremdkörperembolie und Mikroblutung (bei Purpura cerebri). 70-jähriger Mann; Zustand nach Aortenklappenersatz wegen Aortenstenose nach rheumatischer Endokarditis. Masson, 130 \times , polarisationsoptisch. **c** Zustand nach Mikroblutung mit Ablagerung von Hämosiderin und Gliareaktion. 60-jähriger Mann; Zustand nach Bypassoperation 20 Tage vor dem Tode. Fe, 130 \times . **d** Mikroembolie eines Mega-

karyozyten (Pfeil) und Infarkttrandzone. 55-jährige Frau; Mitralklappenrekonstruktion, koronärer Bypass und Thrombektomie aus dem linken Vorhof. HE, 240 \times . **e** Gliaknötchen aus dem Stammhirn (Bickerstaff-Encephalitis). 48-jähriger Mann; Mitralklappenersatz und aortokoronärer Bypass. PAS, 80 \times . **f** Gliaknötchen aus der Großhirnrinde mit starker perifokaler Mikrogliaereaktion. 65-jährige Frau. Aortokoronärer Bypass. Immunhistochemie für LCA, 80 \times

Tab. 7 Todesursachen unter allen Patienten (n=33, dabei 5 Fälle mit Pilzseptikopyämie nach HTX)

Todesursache *	Bypass-OP (n = 125)		Klappen-OP (n = 67)		Klappen-OP mit Bypass-Anlage (n = 47)		Herztransplantation (n = 23)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Myokardinfarkt	70	56,0	8	11,9	21	44,7	2	8,7
Herz-Kreislauf-Versagen	29	23,2	31	46,3	11	23,4	3	13,0
Lungenembolie	5	4,0	5	7,5	0	–	0	–
Pneumonie/ARDS	8	6,4	8	11,9	8	17,0	5	21,7
Sepsis	3	2,4	7	10,4	1	2,1	12	52,2
Multiorganversagen	6	4,8	10	14,9	4	8,5	5	21,7
ZNS	10	8,0	14	20,8	4	8,5	5	21,7
Andere	1	0,8	6	9,0	3	6,4	5	21,7

* (da auch zwei konkurrierende Todesursachen möglich sind, liegt die Gesamtzahl der Todesursachen höher als die Zahl der Patienten einer Gruppe)

Tab. 8 Neuropathologische Befunde der Patienten mit ZNS-Todesursache

Neuropathologische Befunde	Bypass-OP (n = 52)		Klappen-OP (n = 37)		Klappen-OP mit Bypass-Anlage (n = 21)		Herztransplantation * (n = 18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Makroblutung	4	7,7	9	24,3	0	–	2	11,1
Mikroblutung	1	1,9	3	8,1	1	4,8	3	16,7
Makroinfarkt	5	9,6	5	13,5	4	19,0	0	–
Mikroinfarkt	0	–	1	2,7	0	–	1	5,6
SAB/SDH	5	9,6	7	18,9	1	4,8	2	11,1
Hypoxämischer Hirnschaden	1	1,9	1	2,7	0	–	2	11,1
Todesursächliche Relevanz (= gesamt)	10	19,2	14	37,8	4	19,0	5	27,8

* Außer den Pilzseptikopyämien des Gehirns

Tab. 9 Postoperative Überlebenszeit der 33 Patienten mit todesursächlichem ZNS-Befund in Abhängigkeit von der Art des operativen Eingriffs

Postoperative Überlebenszeit der Patienten mit ZNS-Todesursache	Bypass-OP (n = 10)	Klappen-OP (n = 14)	Klappen-OP mit Bypass-Anlage (n = 4)	Herztransplantation (n = 5)
0–7 Tage	6	10	2	1
8–30 Tage	3	3	2	3
> 30 Tage	1	1	0	1

ser Ursache Verstorbener vorwiegend um Früh Todesfälle (19) (Tab. 9). Darunter sind allein 12 Fälle mit einer Klappenoperation.

Wir weisen hier noch einmal auf die nach Klappenoperationen gehäuft gefundenen Mikroblutungen hin, die unserer Meinung nach nicht zu einem letalen Ausgang führen müssen, sondern nach Resorption der Blutung mit einer Narbe enden. Frische Mi-

Tab. 10 Häufigkeit akuter und subakuter bakterieller Endokarditiden unter allen Patienten eines operativen Eingriffs und unter den Patienten mit neuropathologischen Befund

Art des Eingriffs	Patienten gesamt			Patienten mit neuro- pathologischem Befund		
	n	n	%	n	n	%
Klappen-OP	67	15	22,4	37	8	21,6
Klappen-OP mit Bypass-Anlage	47	4	8,5	21	2	9,5

kroblutungen sind ausschließlich bei Frühverstorbenen zu finden, es sind auch die Fälle, bei denen wir nach einer Fettembolie gesucht haben. Spätverstorbene zeigen als Residuen dieser Blutungen umschrie-

Tab. 11 Neuropathologische Befunde unter den 19 Patienten mit akuter und subakuter bakterieller Endocarditis (19 Fälle, davon 10 mit neuropathologischem Befund, Prozentangabe bezieht sich auf alle 19 Fälle mit akuter/subakuter bakterieller Endocarditis)

Neuropathologischer Befund	n	%
Makroblutung	3	15,8
Mikroblutung	2	10,5
Makroinfarkt	3	15,8
Mikroinfarkt	1	5,3
SAB/SDH	6	31,6
Hypoxischer Hirnschaden	0	0,0
Todesursächliche Relevanz	4	21,1

bene Gliareaktionen mit Hämosiderinablagerung als Narbenstadium einer solchen Blutung (s. Abb. 3c). Zu der hohen Mortalitätsrate trägt auch die große Zahl der Fälle mit Klappenersatz nach bakterieller Endocarditis bei. Unter den Klappenoperationen sowie den Klappenoperationen mit gleichzeitiger Bypassanlage finden sich 19 sichere Fälle mit einer akuten bakteriellen Endocarditis (Tab. 10). Unter diesen 19 Fällen verteilen sich die neuropathologischen Befunde auf alle Zirkulationsstörungen, darunter Makroinfarkte, jedoch in nur 4 Fällen mit einer todesursächlichen Relevanz (Tab. 11). Früh-todesfälle bis zum 30. postoperativen Tag stehen im Vordergrund (17 Fälle).

Alzheimer-Krankheit und Cerebrale Amyloidangiopathie

Als Nebenbefund unter den 239 Fällen mit einer Herzoperation (Gesamtzahl der Operierten ohne die Fälle von Herztransplantation) findet sich bei 37 Verstorbenen eine Alzheimer-Krankheit, meist geringeren Stadiums (Tab. 12). Dabei trat in 15 Fällen gleichzeitig eine cerebrale Amyloidangiopathie auf (5,7%).

Tab. 12 Alzheimer-Krankheit im Untersuchungsmaterial von Herzoperierten (n=239) und cerebrale Amyloidangiopathie (CAA)

Alzheimer Stadium	n	%
I	15	5,7
II	13	5,0
III	8	3,1
IV	1	0,4
Davon mit CAA	15	5,7
Gesamt	37	14,1

Entzündung

In 17 Fällen (6,5% des Gesamtmaterials) besteht eine Encephalitis unterschiedlicher Provenienz (Tab. 13). Es handelt sich in der Überzahl um Septikopyämien (septische Streuung mit lokaler Reaktion (Abszedierung), ausgehend von einer lokalen eitrigen Entzündung anderer Lokalisation) infolge einer generalisierten Pilzinfektion nach Immunsuppression, nahezu ausschließlich nach Herztransplantation. Es sind 10 Patienten nach Herztransplantation an einer solchen Pilzseptikopyämie des Gehirns verstorben. Weiterhin finden sich 2 Fälle mit einer bakteriellen Septikopyämie und mehrere Fälle mit Gliaknötchen und lymphozytärer perivaskulärer Infiltration im Sinne einer viralen disseminierten Encephalitis (Abb. 3e,f Bickerstaff – Encephalitis). Die Befunde bei den Pilzseptikopyämien sind im Rahmen einer allgemeinen Septikopyämie todeswürdige Befunde, sie gehen mit Pilzabszessen und Blutungen einher. Bei den anderen Fällen handelt es sich zum Teil auch um bei der neuropathologischen Untersuchung erhobene, klinisch jedoch stumme oder innerhalb des Krankheitsablaufs (Herzoperation) nebensächliche Befunde.

Der Fall mit einer immunhistochemisch nachgewiesenen Cytomegalie ist insofern erwähnenswert, als es sich um eine blande (immunhistochemisch positive) Reaktion von endothelialen Zellen in Kapillaren und Arteriolen ohne gewebliche Begleitveränderungen handelt.

Die Topographie der Gliaknötchen bzw. der lymphozytären perivaskulären Infiltration betrifft vorwiegend den Hirnstamm, teilweise die Stammganglien und die Medulla oblongata, jedoch auch andere Lokalisationen. Häufig werden die Knötchen von einer Mikroglia vermehrung in der Umgebung begleitet (Abb. 3f).

Diskussion

Nach den eigenen Untersuchungen, besonders aber nach den Angaben aus der Literatur, muss man nach herzchirurgischen Operationen am Zentralnervensystem mit morphologischen, insbesondere aber auch mit neurologisch-dysfunktionellen Ausfällen rechnen. Die letzte wesentliche Publikation (31) zu dieser Problematik gibt die Häufigkeiten 53% (unmittelbar postoperativ), 36% (nach 6 Wochen), 24% (nach 6 Monaten) und – wiederum ansteigend – 42% nach 5 Jahren postoperativ an.

Während die Pathologische Anatomie des Gehirns zu diesen neurologischen Daten keinen unmittelbaren Beitrag liefern kann, ist es wohl möglich, alle

Tab. 13 Encephalitis im Rahmen herzchirurgischer Operationen (n=17)

Art der Entzündung	Zahl der Fälle	Ursache der Entzündung	Todesursache
Metastatische Encephalitis	12	Aspergillus (9) Mukormykose (1) Bakterien (2)	+ + +/ICB
Cytomegalie	1	CMV	Pilzseptikopyämie
Disseminierte nichteitrige Encephalitis (Bickerstaff)	5	viral ?	ICB (2) Hypoxämie (1) Hirnfarkt (1)

neuropathologischen Befunde, gegliedert nach der Art des operativen Eingriffs, zusammenzustellen, Häufigkeiten im Obduktionsmaterial zu ermitteln und diese mit den Angaben zu den neurologischen Ausfällen zu vergleichen. Wir müssen mit Nachdruck darauf hinweisen, dass es sich um ein völlig differentes Material, hier um Verstorbene, dort um Überlebende mit bleibenden neurologisch-dysfunktionellen, kognitiven Störungen handelt, die einem Verlust an kognitiver Fähigkeit entsprechen, wie sie normalerweise zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr eintritt (21). Zu den klinisch-neurologischen Ausfällen im vorliegenden Material können verständlicherweise die Angaben nur sehr lückenhaft sein, weil die große Zahl der geringfügigen neurologischen Komplikationen im postoperativen Gesamtgeschehen keine Rolle spielen.

Vergleicht man diese Angaben mit den oben angegebenen Häufigkeiten postoperativer neurologischer Störungen (31), so resultiert daraus eine Problematik, die dringender Klärung bedarf. Sie ist allgemein, auch in der Öffentlichkeit, bekannt und wird in den Medien unter der Überschrift „Operation gelungen, Hirn defekt“ diskutiert (13) und sogar in der Belletristik als mögliche Schädigung nach einer Herzoperation erwähnt (40). Wir wollen versuchen, hierfür einen pathologisch-anatomischen Beitrag zu liefern, um über den Weg der Analogie eine mögliche Erklärung der neurologischen Störungen geben zu können.

Man muss bei der möglichen morphologischen Erklärung für die postoperativen Schäden zwischen zwei Gruppen von Befunden unterscheiden:

1. Morphologische Veränderungen als Folgen einer Zirkulationsstörung und/oder uni- oder multilokulären Blutung oder eindeutigen subarachnoidalen bzw. subduralen Blutung oder ein (kreislaufdynamisch erklärbarer) hypoxämischer Hirnschaden (1, 3, 15). Exakte neuropathologische Untersuchungen an einem größeren Material sind auffälligerweise in der Literatur in geringer Häufigkeit anzutreffen.

Sie werten Autopsien von Kindern aus (6), betreffen den interessanten Aspekt der Neuropathologie nach Herztransplantationen (32, 34, 39), hier wieder mit Augenmerk auf die Entzündungen des Zentralnervensystems, oder sie sind morphologisch unergiebig und nicht mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar (18). Die beste qualitative Übersicht zur Morphologie der postoperativen Schäden am ZNS findet sich bei Harrison (15).

2. Schäden am Gehirn, die morphologisch schwer oder nicht erfasst werden können und die das Organ in seiner Gesamtheit betreffen, wobei es sehr schwer ist, die Ausfälle oder Schädigungen zu lokalisieren. Sie müssen, so wird angenommen, mit einem Ereignis verbunden sein, das der Anlage des CPB oder dem Operationssitus oder einer Kreislaufdepression während der Operation geschuldet ist (9, 12, 35). Während der Operation könnte Fremdmaterial verschleppt werden, z.B. während der Klappenoperationen. Dieses Material konnte auch nachgewiesen werden (4, 8, 11, 28). Mikroembolien von organischem Material, ebenfalls ausgehend vom Operationssitus, wie sie auch am Myokard nach Manipulationen an den Koronararterien beobachtet werden (17) können in größerem Umfang periphere cerebrale Arterien verlegen.

Eine Fettembolie (9) kann in den Hirnarteriolen und -kapillaren bei Herzoperierten nachgewiesen werden, jedoch nur bei solchen, die bald nach der Operation versterben (24). Und schließlich ist es gelungen, mittels Nachweis der endothelialen alkalischen Phosphatase am Gehirn postoperativ eine Aktivierung (mit Dilatation von Kapillaren und kleinen Arteriolen) festzustellen, die einer allgemeinen Kreislaufstörung, ähnlich der disseminierten intravasalen Gerinnung oder einer Schocksituation entsprechen könnte (11, 25). Challa et al. (11) fassen zusammen, was alles während des CPB embolisiert werden kann: Thromben aus Blutzellen/Fibrin, Fett, Luft, Zellulose und Baumwolle sowie Plastefragmente.

Alle diese Faktoren könnten für disseminierte Nervenzellausfälle und damit für die neurologisch-dysfunktionellen kognitiven postoperativen Störungen verantwortlich sein. An dieser Stelle liegt eher die Ursache für diese Schäden als bei denen, die wir unter 1. beschrieben haben. Auch in den jüngsten Publikationen zu dieser Problematik wird darauf hingewiesen, dass für die zerebralen Dysfunktionen infolge Herzoperationen noch keine Lösung gefunden worden ist, dass Mikroembolisierungen viel wahrscheinlicher sind (37) und die diesbezüglichen Ergebnisse unter minimal-invasiver Chirurgie, z. B. bei der Anlage eines ACVB, weitaus besser einzuschätzen sind (5).

Zur Frage der Häufigkeit von Mikroembolisierungen, die intra- oder postoperativ auftreten, können wir keine Stellung nehmen. Einzelne Fälle von Fett-embolien, kombiniert mit purpuraartigen Blutungen, können auftreten und sind in Ausnahmefällen auch im eigenen Material nachgewiesen worden. Eine Embolisierung von Fremdmaterial, z. B. bei Klappenoperationen, ist sicher eher ein seltenes Ereignis. Mikrothromben in Kapillaren und Arteriolen, in einem Fall auch mit Megakaryozyten, haben wir im Rahmen von Mikroblutungen und Mikroinfarkten gesehen.

Dafür konnten wir im Material von 262 Fällen mit unterschiedlichen Herzoperationen (Bypass, Klappen, Klappen und Bypass, HTX) zwischen 41,6% (Bypass) und 78,3% (HTX) neuropathologische Befunde nachweisen, die entweder als Kreislaufschäden (Infarkte, Blutungen, Hypoxämie) oder als Entzündung eingeordnet werden können. Dabei muss betont werden, dass es sich um Obduktionsfälle handelt. Von den 262 Fällen dieser Studie sind es 44, die an schweren zerebralen Komplikationen mit Todesfolge gelitten haben, das sind 16,8%. Die anderen 83,2% hatten Befunde, mit denen sie – vom ZNS aus gesehen – hätten überleben können. Über deren mögliche funktionell-neurologische Folgen können wir keine Aussage machen.

Wir möchten an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich auf die im eigenen Material gefundenen Mikroblutungen eingehen, die am häufigsten nach Klappenoperationen gefunden worden sind (32,4% der Fälle). Sie müssen bei alleinigem Auftreten nicht zum Tode führen, können resorbiert werden und vernarben, hinterlassen aber bei multifokalem Auftreten im Marklager mit Sicherheit Defizite, die sich nicht fokal-neurologischen, sondern in diffusen kognitiven Einbußen äußern können.

Interessant erscheint noch ein Vergleich der neuropathologischen Komplikationsrate von Bypass- und Klappenoperationen. Allgemein wird eingeschätzt, dass die Bypassoperationen stärker von Komplikationen belastet sind, möglicherweise auch

deshalb, weil die allgemeine Arteriosklerose wie die Koronararteriosklerose so auch die der Hirnbasisarterien und der intracerebralen Arterien als hochgradiger einzuschätzen sind und so auch die neuropathologischen Veränderungen vermehrt auftreten (16, 23, 41). Andere Autoren geben für die Kombination Bypass- und Klappenoperation die höchste Komplikationsrate an (2). Im eigenen Material liegen die Klappenoperationen an der Spitze, das bei den Makro- und Mikroblutungen und bei der Summe der todesursächlichen Ereignisse, während Makroinfarkte deutlich häufiger bei den Bypassoperationen vorgekommen sind. Wenn man von der Vorstellung ausgeht, dass bei der chirurgischen Manipulation im Gefäßsystem (Klappenoperation) unterschiedlich große organische oder Fremdpartikel abgelöst werden, die dann nach dem Einsetzen des normalen Kreislaufs abgespült werden und u. a. ins Gehirn gelangen und zu Makroinfarkten und Mikroinfarkten führen, dann trifft diese pathogenetische Überlegung für unser Material nicht zu.

Außerdem haben wir versucht, aus der Anwesenheit eines frischen Myokardinfarktes mit Parietalthrombose im li. Ventrikel zum Zeitpunkt der Operation (Bypassanlage als Notoperation) oder bei der Operation einer bakteriellen (polypösen) Endokarditis eine Verbindung zu einer möglichen Embolisierung ins Gehirn mit Ausbildung eines Makroinfarktes herzustellen. Bei den Klappenoperationen besteht kein Unterschied in der Komplikationsrate zwischen bakterieller und chronisch-fibroplastischer (rheumatischer) Endokarditis. Immerhin besteht ein solcher Zusammenhang bei den Fällen mit einem frischen Myokardinfarkt und der Bypass-Operation: von 53 Fällen mit einem neuropathologischen Befund hatten 45 einen frischen Myokardinfarkt und 19 von diesen (42%) einen dazu passenden Hirnbefund.

Bedeutungsvoll für die Entstehung zerebraler Infarkte soll die Cerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA) sein, die wiederum eine kausalgene Verbindung zur Alzheimer-Krankheit besitzt und für intrazerebrale Blutungen im höheren Lebensalter verantwortlich sein kann. Unabhängig von herzchirurgischen Eingriffen ist diese Tatsache an Hirnbiopsien gefunden worden. Es besteht eine hohe (statistisch signifikante) Syntropie zwischen der CAA und den cerebralen Infarkten (10), nicht aber zu den Amyloidplaques. Unsere Zusammenstellung der Fälle im Material mit Alzheimer-Krankheit und gleichzeitiger CAA, deren Häufigkeit den allgemeinen Angaben zur Häufung der Alzheimer-Krankheit in diesem Lebensalter sowie den Ergebnissen eigener Studien zu dieser Problematik entspricht, belegen die Bedeutung dieser pathogenetischen Verbindung.

Unter den Entzündungen des Zentralnervensystems nehmen die septischen bzw. septikopyämischen

Komplikationen im Rahmen von oder nach herzchirurgischen Eingriffen den größten Raum ein, wenngleich die Rate der entzündlichen Veränderungen im Vergleich zu den Zirkulationsstörungen weitaus geringer ist (6,5%). Die Fälle mit einer Septikopyämie rekrutieren sich überwiegend aus Pilzinfektionen (vorwiegend *Aspergillus*) bei immunsupprimierten Patienten nach Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation. Diese Art der Komplikation tritt häufig auf (32, 34, 39). Bakterielle Allgemeininfektionen treten diesen gegenüber in den Hintergrund. Allgemein wird als mögliche Ursache entzündlicher Begleitphänomene bei Herzoperationen mit CPB eine Leukozytendepression (26, 27) bzw. eine allgemeine inflammatorische Reaktion (19, 36) gesehen.

Weitaus interessanter ist die disseminierte entzündliche Reaktion des Zentralnervensystems, z.B. mit Ausbildung von Gliaknötchen oder einer lymphozytären perivaskulären Reaktion um intracerebrale

Gefäße ohne ein erkennbares pathogenetisches Substrat. Derartige Bilder werden – sitzen sie im Stammhirn- und Brückenbereich – als Bickerstaff-Enzephalitis bezeichnet und als viralen Ursprungs angesehen. Sie sind auch von klinischer Seite beschrieben (14, 20) und zeigen morphologisch (immunhistochemisch) neben einer positiven Reaktion aus LCA auch eine deutliche Mikroglia proliferierung. Neben der Virusgenese wird eine atypische immunologische Reaktion des Zentralnervensystems vermutet. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, derartige Befunde pathogenetisch abzuklären.

Es kann aber davon ausgegangen werden, dass derartige Läsionen bei multifokalem Auftreten ebenso wie die disseminierten Mikroblutungen zu solchen diffusen kognitiven Leistungseinbußen führen, wie sie von Newman et al. (31) mit stark erhöhter Inzidenz nach Herzoperationen beschrieben worden sind.

Literatur

- Aguilar MJ, Gerbode F, Hill JD (1971) Neuropathologic complications of cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 61:676–685
- Ahlgren E, Aren C (1998) Cerebral complications after coronary artery bypass and heart valve surgery: risk factors and onset of symptoms. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:270–273
- Ang LC, Gillett JM, Kaufmann JC (1989) Neuropathology of heart transplantation. *Can J Neurol Sci* 16:291–298
- Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF (2000) Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 84:378–393
- Bhasker RB, VanHimbergen D, Edmonds HLjr, Jaber S, Ali AT, Pagni S, Koenig S, Spence PA (1998) Evidence for improved cerebral function after minimally invasive bypass surgery. *J Card Surg* 13:27–31
- Bozoky B, Bara D, Kertesz E (1984) Autopsy study of cerebral complications of congenital heart disease and cardiac surgery. *J Neurol* 231:153–161
- Branthwaite MA (1975) Prevention of neurological damage during open-heart surgery. *Thorax* 30:258–261
- Brierley JB (1967) Brain damage complicating open-heart surgery: A Neuropathological study of 46 patients. *Proc R Soc Med* 60:858–859
- Brown WR, Moody DM, Challa VR (1999) Cerebral fat embolism from cardiopulmonary bypass. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:109–119
- Cadavid D, Mena H, Koeller K, Frommelt RA (2000) Cerebral beta amyloid angiopathy is a risk factor for cerebral ischemic infarction. A case control study in human brain biopsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:768–773
- Challa VR, Moody DM, Troost BT (1993) Brain embolic phenomena associated with cardiopulmonary bypass. *J Neurol Sci* 117:224–231
- Elsass P, Henriksen L (1984) Acute cerebral dysfunction after open-heart surgery. A reaction – time study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 18:161–165
- FAZ (2003) Operation gelungen, Hirn defekt. 12. und 19. 03. 03
- Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, Chalela JA (2000) Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci* 178:88–90
- Harrison MJG (2000) Neurological complications of cardiac surgery. In: Newman SP, Harrison MG (ed) *The brain and the cardiac surgery*. Harwood Acad Publ., Amsterdam
- Henriksen L (1984) Evidence suggestive of diffuse brain damage following cardiac operations. *Lancet* 831:816–820
- Hensch G, Erbel R (2002) Koronare Mikroembolisation. *Deutsch Arztebl* 99:1866–1868
- Herczeg L, Gorombey S, Vaszily M (1996) Morphological damage to the central nervous system following open heart surgery. *Forensic Sci Int* 79:103–111
- Hornick P, Taylor, KM (2000) Immune and inflammatory response after cardiopulmonary bypass. In: Gravlee G, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds) *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*, 2nd edition. PA: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Kamasaki A, Kinoshita I, Koga M, Yamaguchi T, Yukio N (2001) A case of brainstem encephalitis associated with Epstein-Barr virus infection: differentiation of acute disseminated encephalomyelitis and Bickerstaff's brainstem encephalitis. *No To Shinkei* 53:951–955
- Kaps M, Allendörfer J (2002) Herz und Hirn. *Nervenarzt* 73:698–710
- Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW (1987) Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif* 5:168–178
- Kuroda Y, Uchimoto R, Kaieda R, Shinkura R, Shinohara K, Miyamoto S, Oshita S, Takeshita H (1993) Central nervous system complications after cardiac surgery: a comparison between coronary artery bypass grafting and valve surgery. *Anaest Analg* 76:222–227

24. Moody DM, Bell MA, Challa VR, Johnston WE, Prough DS (1990) Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol* 28:477-486
25. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C (1995) Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: A histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 59:1304-1307
26. Morris SJ (2001) Leucocyte reduction in cardiovascular surgery. *Perfusion* 16:371-380
27. Murkin JM (1999) Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13(Suppl 1):12-17
28. Newman S, Stygall J (1999) Changes in cognition following cardiac surgery. *Heart* 82:541-542
29. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Towner EA, Schell RM, Hurwitz BJ (1994) Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation* 90(Suppl 2):234-239
30. Newman MF, Narda D, Groughwell ND, Blumenthal JA, Lowry E, White WD, Spillane W, Davis jr RD, Glower DD, Smith LR, Mahanna EP, Reves JG (1995) Predictors of cognitive decline after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 59:1326-1330
31. Newman MF, Kirchner JL, Philipps-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344:395-402
32. Padovan CS, Sostak P, Straube A (2000) Neurological complications after organ transplantation. *Nervenarzt* 71:249-258
33. Rodewald G, Meffert HJ, Emskotter T, Gotze P, Lachenmayer L, Lamparter U, Krebber HJ, Kalmar P, Pokar H (1988) Head and Heart - neurological and psychological reactions to open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 36:254-261
34. Schober R, Herman MM (1973) Neuropathology of cardiac transplantation. *Lancet*, pp 962-967
35. Shaw PJ, Bates D, Cardlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA (1987) Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 18:700-707
36. Smith PLC (1995) Cerebral dysfunction after cardiac surgery: Closing address. *Ann Thorac Surg* 59:1359-1362
37. Symes E, Maruff P, Ajani A, Currie J (2000) Issues associated with the identification of cognitive change following coronary artery bypass grafting. *Aust N Z J Psychiatry* 34:770-784
38. Terplan KL (1976) Brain changes in newborns, infants and children with congenital heart disease in association with cardiac surgery. Additional observations. *J Neurol* 212:225-236
39. Torre-Cisneros J, Lopez OL, Kusne S, Martinez AJ, Starzl TE, Simmons RL, Martin M (1993) CNS aspergillosis in organ transplantation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:188-193
40. Updike J (1990) *Rabbit at Rest*. Knopf, New York
41. Zisbrod Z, Rose DM, Jacobowitz IJ, Kramer M, Acinapura AJ, Cunningham JN jr (1987) Results of open heart surgery in patients with recent cardiogenic embolic stroke and central nervous system dysfunction. *Circulation* 76:109-112