

Extracraniële intracraniële bypass operatie bij patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis

T R E F W O O R D E N

EXTRACRANIËLE INTRACRANIËLE (EC/IC) BYPASS; ARTERIA CAROTIS; OCCLUSIE; TIA; HERSENINFARCT.

door C.J.M. Klijn, L.J. Kappelle en C.A.F. Tulleken

Samenvatting

Patiënten met TIA's of een matig ernstig invaliderend herseninfarct bij wie een occlusie van de arteria carotis wordt vastgesteld, hebben een kans van ongeveer 5 tot 6% per jaar op een nieuwe beroerte. In een subgroep van deze patiënten, namelijk degenen bij wie de cerebrale bloeddoorstroming of de autoregulatie daarvan aantoonbaar is gestoord, is dit risico ongeveer 9 tot 18% per jaar. De behandeling van patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis bestaat thans uit antitrombotica en behandeling van risicofactoren. Internationaal, gerandomiseerd onderzoek toonde aan dat een extracraniële intracraniële (EC/IC) bypass operatie het optreden van recidief beroerte bij deze patiënten niet kon voorkomen. Het is op dit moment echter onduidelijk of de EC/IC bypass operatie effectief is in de subgroep van patiënten bij wie een gestoorde bloeddoorstroming van de hersenen is vastgesteld en die een hoog risico hebben om een nieuw herseninfarct te krijgen. Met name de zogenaamde 'high flow' EC/IC bypass operatie lijkt veelbelovend, omdat met dit type operatie een relatief grote extra bloedtoevoer naar de hersenen wordt verkregen. Dit is mogelijk door de toegepaste lasertechniek die de bypass laat aansluiten op een groot bloedvat (de distale arteria carotis interna of het proximale deel van de arteria cerebri media) proximaal in de vaatboom in plaats van op een kleine tak van de arteria cerebri media aan de oppervlakte van de hersenen.

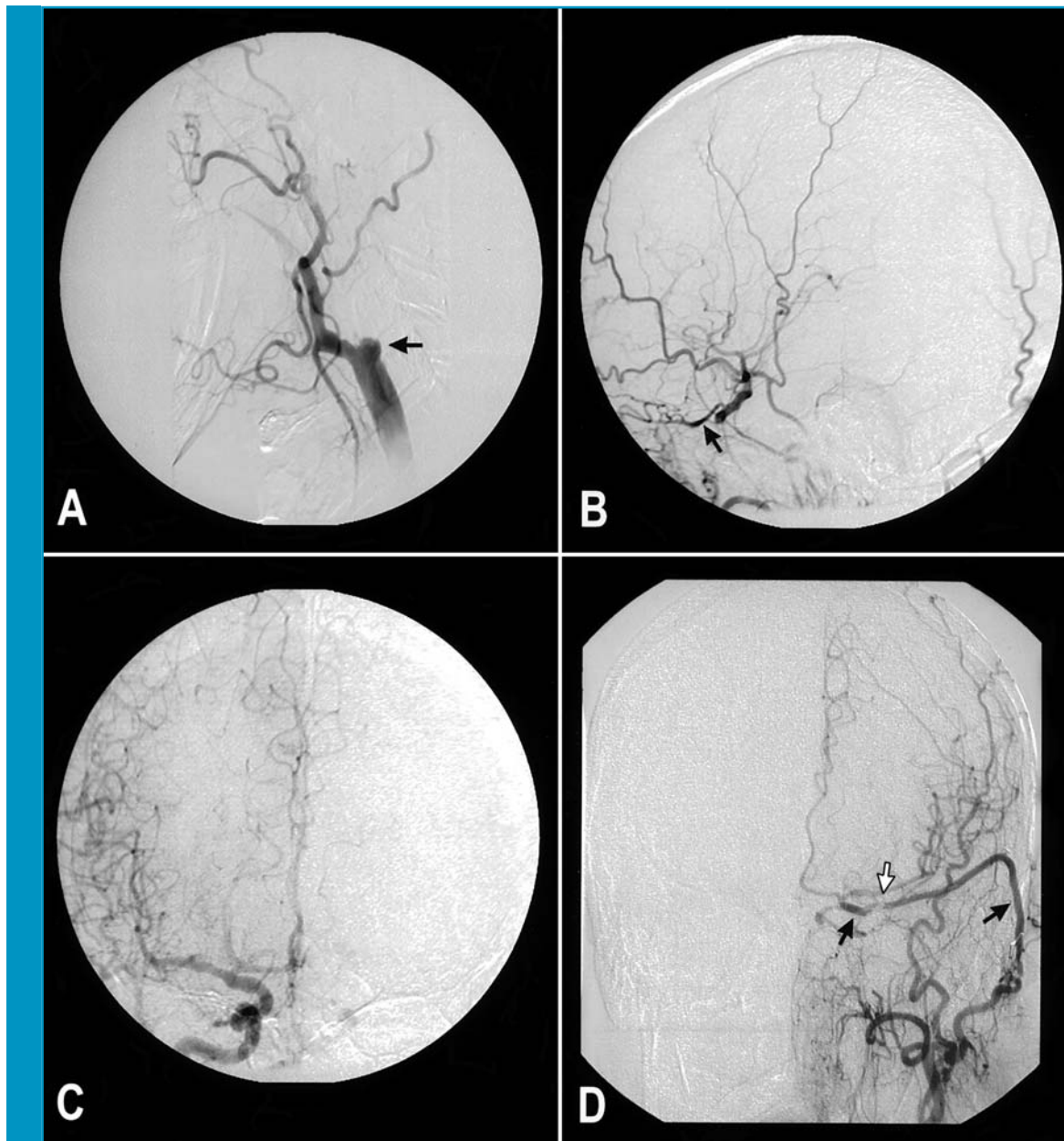
(*Ned Tijdschr Neurol* 2002;3:217-223)

Inleiding

Patiënten met 'transient ischaemic attacks' (TIA's) of een ten hoogste matig ernstig invaliderende ischemische beroerte bij wie een occlusie van de arteria carotis wordt vastgesteld, hebben een kans van ongeveer 5 tot 6% per jaar op een nieuwe beroerte.¹ De behandeling van deze patiënten bestaat thans uit antitrombotische medicatie (meestal aspirine) en behandeling van risicofactoren voor atherosclerose. Een internationale, gerandomiseerde studie toonde aan dat de extracraniële/intracraniële (EC/IC) 'bypass' operatie, waarbij een anastomose wordt gemaakt tussen de arteria temporalis superficialis (ATS) en een corticale tak van de arteria cerebri media (ACM), de kans op het krijgen van een nieuwe beroerte niet kon verkleinen.² Bij deze EC/IC operatie wordt een anastomose gemaakt tussen de arteria temporalis superficialis (ATS) en een corticale tak van de arteria cerebri media (ACM). In dit onderzoek werden echter geen metingen verricht van de cerebrale bloeddoorstroming of de autoregulatie daarvan. Inmiddels zijn er aanwijzingen dat patiënten met een gestoorde cerebrale bloeddoorstroming een grotere kans hebben om een recidief ischemische beroerte te krijgen dan patiënten bij wie de bloeddoorstroming van de hersenen niet aantoonbaar gestoord is. De mogelijke effectiviteit van een EC/IC bypass berust op het verbeteren van de bloedtoevoer naar de hersenen. Daarom is het van groot belang te kunnen vaststellen bij welke patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis de aan de bloeddoorstroming gerelateerde, zogenaamde hemodynamische factoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van symptomen, naast of in plaats van trombo-embolische processen.

Wie hebben een hoog risico?

De klinische verschijnselen van patiënten met TIA's of een mild of matig ernstig invaliderend herseninfarct op basis van een occlusie van de arteria carotis kunnen zeer sterk variëren. Dit geldt zowel voor de frequentie als de ernst en duur van de symptomen. Sommige patiënten hebben alleen oog-



Figuur 1. Angiografie volgens Seldinger van een 76-jarige man verwezen vanwege tot zesmaal daags optredende episoden met dysfasie, zwakte en gevoelsstoornissen van de rechterlichaamshelft en amaurosis fugax van het linkeroog met name bij overeind komen. Selectieve catheterisatie van de linker arteria carotis communis toont: (A) occlusie van de arteria carotis interna links (pijl); (B) vulling van de arteria cerebri media links via de arteria ophthalmica (pijl). Selectieve catheterisatie van de arteria carotis communis rechts toont (C) vulling van de arteria cerebri anterior links, maar niet van de arteria cerebri media links. Angiografie een maand na de operatie laat een open 'high flow' EC/IC bypass zien (zwarte pijlen); clip artefact (witte pijl). (Met toestemming van S. Karger AG, Basel, Zwitserland overgenomen van C.J.M. Klijn et al. A new type of extra-cranial/intracranial bypass for recurrent haemodynamic transient ischaemic attacks. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:184-7.)

klachten (amaurosis fugax of een retina-infarct), anderen hebben ook of uitsluitend uitvalsverschijnselen door cerebrale ischemie. Het is waarschijnlijk dat het optreden van symptomen van ischemie

direct samenhangt met de effectiviteit van het netwerk van collaterale bloedvaten via de cirkel van Willis, de arteria ophthalmica en leptomeningeale bloedvaten. Bij patiënten met een occlusie van de

arteria carotis die nooit symptomen van retinale of cerebrale ischemie hebben gehad is dit collaterale netwerk blijkbaar in staat de bloedvoorziening over te nemen. Bij deze patiënten is de kans op een recidief beroerte namelijk zeer klein (1 tot 2% per jaar).^{3,4} Patiënten bij wie de uitvalsverschijnselen optraden voordat de occlusie van de arteria carotis werd vastgesteld, maar nooit daarna, hebben ook een relatief kleine kans een nieuwe beroerte te krijgen.^{5,6} Mogelijk traden de uitvalsverschijnselen bij deze patiënten op ten gevolge van embolieën voordat de arteria carotis volledig was geoccludeerd en kon de bloedvoorziening voldoende worden overgenomen door het collaterale netwerk op het moment dat de afsluiting een feit was. Patiënten bij wie de uitvalsverschijnselen beperkt zijn gebleven tot de retina en die nooit uitvalsverschijnselen door cerebrale ischemie hebben gehad, hebben ook een relatief lage kans op het krijgen van een herseninfarct. Bij geen van 16 van deze patiënten in één studie⁷ en bij geen van de 24 in een andere studie⁶ trad een nieuw herseninfarct op gedurende een tijd van gemiddeld meer dan twee jaar.

In het UMC Utrecht werden in de afgelopen jaren met steun van de Nederlandse Hartsichting, 117 patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis onderzocht. Uit dit onderzoek bleek dat het hebben van verschijnselen die in de literatuur worden geassocieerd met een hemodynamische oorzaak zoals aanvalsgewijs schudden van ledematen ('limb-shaking'), amaurosis fugax bij in fel licht kijken (retinale claudicatie), ontstaan van klachten in aansluiting op inspanning, omhoog komen, overgang van een koude naar een warme omgeving of een periode met hypotensie, samenhangt met een relatief hoge kans op het krijgen van recidief cerebrale ischemie (hazard ratio [HR] 5,0; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,4 tot 17,2).⁶ De genoemde hemodynamische symptomen doen zich echter slechts in een minderheid (14 tot 20%) van de patiënten voor.^{6,8} Tevens bleek in deze studie dat bij patiënten met leptomeningeale collateralen het risico van nieuwe cerebrale ischemische uitvalsverschijnselen ongeveer viermaal zo hoog was (95% BI 1,3 tot 13,1) in vergelijking met patiënten bij wie dit type collateralen niet werd gevonden.⁶ Anderen vonden deze samenhang echter niet.⁷ Wel is er door anderen een omgekeerde samenhang gevonden tussen het aantal collaterale wegen dat bij een patiënt wordt benut en een grotere kans op recidief cerebrale ischemie.⁹ Diverse studies hebben met behulp van verschillende technieken een ver-

band aangetoond tussen een gestoorde cerebrale bloedvoorziening of autoregulatie daarvan en een relatief hoge kans op het krijgen van een nieuw herseninfarct.^{5,7,9-12} Anderen vonden dit verband echter niet.^{6,13-15} Op een aantal van bovengenoemde studies is kritiek mogelijk omdat de studiepopulatie niet homogeen was. Dit kwam door inclusie van asymptomatische patiënten,^{9-11,13,14} inclusie van patiënten met een intracraniele stenose van de arteria carotis of arteria cerebri media of inclusie van patiënten met een extracraniele arteria carotis stenose,^{5,12-15} of doordat een aantal patiënten een EC/IC bypass onderging.^{6,13}

Desalniettemin lijkt er op dit moment voldoende bewijs te bestaan om te concluderen dat het met behulp van metingen van de hemodynamische status van de hersenen mogelijk is om patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis te identificeren die een relatief grote kans hebben op het krijgen van een recidief herseninfarct. Dit risico is ongeveer 9 tot 18% per jaar.^{5,7,9,16} Welke techniek hiervoor het beste gebruikt kan worden is op dit moment nog niet duidelijk. Met name de resultaten met Positron Emission Tomography (PET) met meting van de zogenaamde oxygen extraction fraction (OEF) zijn overtuigend,^{5,7} maar deze techniek is slechts beperkt beschikbaar. Andere beschikbare methoden zijn transcraniële Doppler ultrasonografie (TCD), stabiel Xenon of ¹³³Xenon-inhalatie technieken en ¹²³I-labeled IMP single photon emission computed tomography. Deze metingen berusten op metingen van de stroomsnelheid in de ACM (TCD) of regionale bloeddorstrooming (de andere technieken) voor en na een vasodilatatoire stimulus door carbogeen (een gasmengsel met 95% O₂ en 5% CO₂), ademinhouden of intraveneus toegediend acetazolamide. Correlaties tussen de verschillende metingen, zoals bijvoorbeeld de OEF gemeten met PET en TCD carbogeen-reactiviteit,¹⁷ of veranderingen in de regionaal gemeten stroomsnelheid en volume van het bloed na acetazolamide¹⁸ zijn teleurstellend klein gebleken. Het is op dit moment dan ook onduidelijk of metingen met de verschillende technieken dezelfde patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis identificeren als hoogrisico patiënten. Mogelijk zullen in de toekomst nieuwe methoden zoals bijvoorbeeld MR-perfusie, -diffusie of -spectroscopie¹⁹ bruikbaar blijken om te kunnen voorspellen welke patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis een grote kans hebben op nieuwe cerebrale ischemie.

Extracraniële/intracraniële bypass

De EC/IC bypass studie heeft aangetoond dat de ATS-ACM bypass niet effectief was om een recidief herseninfarct te voorkómen bij patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis in het algemeen.² Het is echter nog onbekend of de EC/IC bypass effectief is in een subgroep van deze patiënten, namelijk patiënten die een grote kans hebben op het krijgen van een herseninfarct wanneer zij niet worden geopereerd en bij wie is aangetoond dat een gestoorde cerebrale bloeddorstrooming een rol speelt. Diverse studies hebben aangetoond dat hemodynamische metingen verbeteren na een EC/IC bypass,²⁰⁻²³ maar de resultaten zijn nooit vergeleken met een controle groep van vergelijkbare patiënten die niet werden geopereerd.

Een andere mogelijke verklaring voor de negatieve resultaten van de EC/IC bypass studie is de kleine diameter van de ATS-ACM bypass. Op grond van een mathematisch model van de cirkel van Willis is het aannemelijk dat de geringe diameter van de corticale tak van de ACM waarmee de ATS wordt verbonden, een beperkende factor vormt in de hoeveelheid bloed die via de bypass de hersenen kan bereiken.²⁴ Op grond van deze theorie is door één van de auteurs (C.A.F. Tulleken) een nieuwe bypass techniek ontwikkeld. Hierdoor is het mogelijk om met behulp van een meestal veneus transplantaat de ATS te verbinden met een vat met een grote diameter, het intracraniële, distale deel van de arteria carotis interna of het proximale deel van de ACM. Dit is mogelijk doordat voor het maken van de distale anastomose gebruik wordt gemaakt van de Excimer laser, waardoor het niet nodig is het ontvangende vat tijdelijk af te sluiten.^{25,26} *Figuur 1*, op pagina 218 toont de resultaten van het angiografisch onderzoek bij een 76-jarige man bij wie een EC/IC bypass werd uitgevoerd met behulp van de Excimer laser. De hoeveelheid bloed die door dit type bypass naar de hersenen stroomt blijkt duidelijk groter dan hetgeen in het algemeen bereikt wordt met de conventionele ATS-ACM techniek.²⁷ Vergelijkende studies zijn echter nog niet verricht. Op theoretische gronden lijkt dan ook met name de 'high flow' bypass veelbelovend in de behandeling van patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis.

Uit het eerder beschreven onderzoek van 117 patiënten werden 15 patiënten geselecteerd voor de 'high flow' EC/IC bypass bij wie de kans op het krijgen van een herseninfarct zonder operatie hoog ingeschat werd. Zij voldeden aan de volgende vooraf

vastgestelde criteria: 1) voorbijgaande of ten hoogste matig ernstig invaliderende symptomen van cerebrale ischemie (niet alleen oogklachten), 2) frequent recidiverende symptomen ook na het moment waarop de carotis occlusie was vastgesteld, 3) aanwijzingen voor een hemodynamische oorzaak van de symptomen, 4) geen andere therapeutische mogelijkheden (zoals endarteriectomie van een ernstige stenose van de contralaterale arteria carotis interna of van de ipsilaterale arteria carotis externa), en 5) toestemming van de patiënt na zorgvuldige informatie verstrekking.²⁸ Elf van de 15 patiënten doorstonden de operatie goed, maar bij vier patiënten traden complicaties op. Bij drie patiënten trad tijdens of kort na de operatie een ipsilateraal herseninfarct op en één patiënt overleed ten gevolge van een hartinfarct. Het optreden van deze complicaties is mogelijk deels gerelateerd aan de technische procedure, maar lijkt ook samen te hangen met de selectie van patiënten met een hoog risico op een recidief herseninfarct. Het is een bekend dilemma, dat patiënten die potentieel het meeste baat hebben van een operatie, mogelijk ook het hoogste operatierisico hebben. Bij een groep patiënten die als neurologisch instabiel werden beschouwd, werd een complicatie percentage van 12% gerapporteerd voor de klassieke ATS-ACM bypass.²⁹ In de EC/IC Bypass Study bleek het risico van de operatie relatief hoog voor de subgroep van patiënten die voortdurende symptomen hadden nadat de occlusie van de arteria was vastgesteld en voor patiënten zonder een goed netwerk van collateralen.³⁰ Het is zeer wel mogelijk dat bij patiënten met een gestoorde cerebrale bloeddorstrooming het risico van een EC/IC bypass operatie (ongeacht van welk type) hoger zal blijken dan het risico van 3,1% tot 4,5% (ernstig invaliderende of fatale beroerte, respectievelijk exclusief en inclusief de beroertes die optraden tussen het tijdstip van randomisatie en de operatie) dat gerapporteerd werd in de EC/IC bypass study.² Dit is belangrijke informatie in het licht van een eventuele nieuwe vergelijkende studie in deze subgroep van patiënten.

Huidige behandelingsmogelijkheden

In afwachting van de resultaten van nieuw onderzoek, volgt hier een overzicht van de manier waarop patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis op dit moment worden behandeld in het UMCU. Het is belangrijk hierbij op te merken dat voor het grootste deel van deze behandeling er geen bewijs bestaat uit vergelijkend onderzoek. De

meeste beslissingen ten aanzien van de behandeling worden op dit moment genomen op grond van pathofysiologische waarschijnlijkheid, hetgeen in de geneeskunde regelmatig een wankel basis is gebleken.

Alle patiënten krijgen een antitromboticum, meestal een lage dosis aspirine. Bij patiënten met voortdurende symptomen ondanks trouw aspirine gebruik, is het te overwegen orale anticoagulantia voor te schrijven.¹ In de praktijk nemen de symptomen hierdoor slechts zeer zelden af, zeker bij patiënten bij wie een hemodynamische oorzaak van de symptomen aannemelijk is. Vasculaire risicofactoren worden actief opgespoord en nauwgezet behandeld, zoals voor alle patiënten met TIA's of een beroerte. Bij de behandeling van hypertensie dient de nodige voorzichtigheid in acht te worden genomen omdat agressieve antihypertensieve therapie uitvalsverschijnselen van cerebrale ischemie kan uitlokken bij patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis.³¹ De ervaring in het UMCU en de ervaring van anderen³² is dat het verminderen van antihypertensieve medicatie effectief kan zijn ter voorkoming van voortdurende uitvalsverschijnselen van cerebrale ischemie. Om hypotensieve perioden door opstaan of inspanning te vermijden is het advies om in perioden met frequente uitvalsverschijnselen (bed)rust, met name bij patiënten die vermelden dat deze factoren de uitvalsverschijnselen kunnen uitlokken. Wanneer uitvalsverschijnselen vervolgens uitblijven krijgen de patiënten het advies om na ongeveer een week hun activiteiten geleidelijk weer uit te breiden.

Patiënten met een ernstige (70 tot 99%) stenose van de arteria carotis aan de contralaterale zijde adviseren wij carotis endarteriectomie,^{16,33} tenzij er een incomplete anterieure cirkel van Willis bestaat of er sprake is van co-morbiditeit waardoor het risico van de endarteriectomie onacceptabel hoog wordt. Bij een ernstige stenose van de arteria carotis externa ipsilateraal aan de occlusie van de arteria carotis interna is endarteriectomie van dit bloedvat te overwegen,³⁴ tenzij er sprake is van ernstige comorbiditeit. In onze ervaring speelt een dergelijke stenose slechts zeer zelden een rol. In het beschreven onderzoek van 117 patiënten werd slecht één patiënt aan een dergelijke laesie geopereerd. Op dit moment wordt in het UMCU een EC/IC bypass operatie alleen overwogen wanneer alle bovengenoemde behandelingsmogelijkheden zijn uitgeput. Alleen patiënten met voortdurende cerebrale uitvalsverschijnselen waarbij een hemodynamische oorzaak

waarschijnlijk wordt geacht en bij wie de kans op een recidief beroerte hoog wordt ingeschat, komen in aanmerking.

De komende jaren zal het onderzoek naar de prognose en behandeling van deze patiënten voortgezet worden.

Conclusies

De effectiviteit van een EC/IC bypass bij patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis met een grote kans om een nieuwe beroerte te krijgen kan alleen worden aangetoond in een nieuw gerandomiseerd onderzoek. Op grond van welke criteria patiënten voor dit onderzoek zouden moeten worden geselecteerd is op dit moment nog onderwerp van discussie. Naar mening van de auteurs zouden alleen patiënten in aanmerking moeten komen die uitvalsverschijnselen hebben gehad van cerebrale ischemie (en niet uitsluitend oogklachten) die voortduren nadat de occlusie van de arteria carotis is vastgesteld. Voor het verkrijgen van informatie over de hemodynamische status van de hersenen kunnen waarschijnlijk diverse technieken worden gebruikt. In de Verenigde Staten zal binnenkort een nieuw vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van de ATS-ACM bypass worden gestart waarbij patiënten worden geselecteerd op basis van een verhoogde OEF gemeten met PET.³⁵

Referenties

1. Klijn CJM, Kappelle LJ, Algra A, van Gijn J. Outcome in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery or intracranial arterial lesions: a meta-analysis of the role of baseline characteristics and type of antithrombotic treatment. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:228-34.
2. The EC/IC bypass study group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-200.
3. Powers WJ, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO et al. Benign prognosis of never-symptomatic carotid occlusion. *Neurology* 2000;54:878-82.
4. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999;30:593-8.
5. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Ueno M, Nishizawa S et al. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med* 1999;40:1992-8.
6. Klijn CJM, Kappelle LJ, van Huffelen AC, Visser GH, Algra

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis bij wie een gestoorde cerebrale bloeddorstroming is vastgesteld hebben een kans van ongeveer 9 tot 18% per jaar op het krijgen van een nieuw herseninfarct.
- 2 Naast het voorschrijven van antitrombotica en het behandelen van vasculaire risicofactoren kan bij het bestaan van een meer dan 70% stenose van de arteria carotis interna contralateraal of van de arteria carotis externa ipsilateraal aan de occlusie van de arteria carotis interna, endarteriectomie van het betreffende bloedvat worden overwogen.
- 3 Behandeling van hypertensie dient met de nodige voorzichtigheid te geschieden omdat deze uitvalsverschijnselen kan induceren. Bij patiënten met frequente uitvalsverschijnselen door een occlusie van de arteria carotis is (tijdelijke) vermindering van antihypertensieve medicatie te overwegen.
- 4 De effectiviteit van een extracranieële intracranieële (EC/IC) bypass bij patiënten met een symptomatische occlusie van de arteria carotis met een grote kans om een nieuwe beroerte te krijgen kan alleen worden aangetoond in een nieuw gerandomiseerd onderzoek. Totdat meer informatie beschikbaar komt wordt in het Universitair Medisch Centrum Utrecht een EC/IC bypass operatie alleen overwogen wanneer andere behandelingsmogelijkheden zijn uitgeput. Alleen patiënten met voortdurende cerebrale uitvalsverschijnselen nadat de occlusie van de arteria carotis is vastgesteld, bij wie een hemodynamische oorzaak waarschijnlijk wordt geacht en bij wie de kans op een recidief beroerte hoog wordt ingeschat, komen in aanmerking.

A, Tulleken CAF et al. Recurrent ischemia in symptomatic carotid occlusion: prognostic value of hemodynamic factors. *Neurology* 2000;56:1806-12.

7. Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998;280:1055-60.

8. Klijn CJM, van Buren PA, Kappelle LJ, Tulleken CAF, Eikelboom BC, Algra A et al. Outcome in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:579-86.

9. Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke* 2001;32:1552-8.

10. Kleiser B, Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1992;23:171-4.

11. Widder B, Kleiser B, Krampf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 1994;25:1963-7.

12. Webster MW, Makaroun MS, Steed DL, Smith HA, Johnson DW, Yonas H. Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1995;21:338-45.

13. Yokota C, Hasegawa Y, Minematsu K, Yamaguchi T. Effect

of acetazolamide reactivity and long-term outcome in patients with major cerebral artery occlusive diseases. *Stroke* 1998;29:640-4.

14. Hasegawa Y, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Minematsu K, Nishimura T. Sequential change of hemodynamic reserve in patients with major cerebral artery occlusion or severe stenosis. *Neuroradiology* 1992;34:15-21.

15. Powers WJ, Tempel LW, Grubb RL Jr. Influence of cerebral hemodynamics on stroke risk: One-year follow-up of 30 medically treated patients. *Ann Neurol* 1989;25:325-30.

16. Klijn CJM, Kappelle LJ, Tulleken CAF, van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 1997;28:2084-93.

17. Sugimori H, Ibayashi S, Fujii K, Sadoshima S, Kuwabara Y, Fujishima M. Can transcranial Doppler really detect reduced cerebral perfusion states? *Stroke* 1995;26:2053-60.

18. Demolis P, Tran Dinh YR, Giudicelli J-F. Relationships between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to acetazolamide. *Stroke* 1999;27:1835-9.

19. Klijn CJM, Kappelle LJ, van der Grond J, Algra A, Tulleken CAF, van Gijn J. Magnetic resonance techniques for the identification of patients with symptomatic carotid artery occlusion at high risk of cerebral ischemic events. *Stroke* 2000;31:3001-7.

20. Iwama T, Hashimoto N, Hayashida K. Cerebral hemodyna-

mic parameters for patients with neurological improvements after extracranial-intracranial arterial bypass surgery: Evaluation using positron emission tomography. *Neurosurgery* 2001;48:504-12.

21. Takagi Y, Hashimoto N, Iwama T, Hayashida K. Improvement of oxygen metabolic reserve after extracranial-intracranial bypass surgery in patients with severe haemodynamic insufficiency. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:52-6.

22. Karnik R, Valentin A, Ammerer H, Donath P, Slany J. Evaluation of vasomotor reactivity by transcranial Doppler and acetazolamide test before and after extracranial-intracranial bypass in patients with internal carotid artery occlusion. *Stroke* 1992;23:812-7.

23. Yamashita T, Kashiwagi S, Nakano S, Takasago T, Abiko S, Shiroyama Y et al. The effect of EC-IC bypass surgery on resting cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity studies with stable Xe-CT and acetazolamide test. *Neuroradiology* 1991;33:217-22.

24. Hillen B, Hoogstraten H, Post L. A mathematical model of the flow in the circle of Willis. *J Biomech* 1986;19:187-94.

25. Tulleken CAF, van der Zwan A, Verdaasdonk RM, Mansvelt Beck RJ, Moreira Pereira Ramos L, Kappelle LJ. High-flow Excimer laser-assisted extra-intracranial and intra-intracranial bypass. *Oper Tech Neurosurg* 1999;2:142-8.

26. Tulleken CAF, Verdaasdonk RM, Mansvelt Beck RJ, Mali WPTM. The modified Excimer laser-assisted high-flow bypass operation. *Surg Neurol* 1996;46:424-9.

27. van der Zwan A, Tulleken CAF, Hillen B. Flow quantification of the non-occlusive Excimer laser-assisted EC-IC bypass. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:647-54.

28. Klijn CJM, Kappelle LJ, van der Zwan A, van Gijn J, Tulleken CAF. Excimer laser-assisted high-flow EC/IC bypass in patients with symptomatic carotid artery occlusion: Safety and long-term outcome. *Stroke* 2002. In press.

30. Barnett HJM, Sackett D, Haynes B, Peerless SJ, Meissner I, Hachinski V et al. Are the results of the extracranial-intracranial bypass trial generalizable? *N Engl J Med* 1987;316:820-4.

31. Hankey GJ, Gubbay SS. Focal cerebral ischaemia and infarction due to antihypertensive therapy. *Med J Aust* 1987;146:412-4.

32. Leira EC, Ajax T, Adams HP. Limb-shaking carotid transient ischemic attacks successfully treated with modification of the antihypertensive regimen. *Arch Neurol* 1997;7:904-5.

33. Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, Eikelboom BC, van Huffelen AC, van der Grond J. Sustained bilateral hemodynamic benefit of contralateral carotid endarterectomy in patients

with symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2001;32:727-34.

34. Gertler JP, Cambria RP. The role of external carotid endarterectomy in the treatment of ipsilateral internal carotid occlusion: Collective review. *J Vasc Surg* 1987;6:158-67.

35. Adams HP Jr, Powers WJ, Grubb RL Jr, Clarke WR, Woolson RF. Preview of a new trial of extracranial-to-intracranial anastomosis. The carotid occlusion surgery study. *Neurosurg Clin N Am* 2001;36:613-24.

Belangstellenden kunnen het proefschrift over dit onderwerp opvragen bij Mw. Dr. C.J.M. Klijn.

Correspondentie-adres auteurs:

Mw. Dr. C.J.M. Klijn, neuroloog
Prof. Dr. L.J. Kappelle, neuroloog
 Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Vakgroep Neurologie, C03.236
 Postbus 85500
 3508 GA Utrecht

Prof. Dr. C.A.F. Tulleken, neurochirurg
 Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Vakgroep Neurochirurgie
 Postbus 85500
 3508 GA Utrecht

Correspondentie gaarne richten aan:

Mw. Dr. C.J.M. Klijn, neuroloog
 Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Vakgroep Neurologie, C03.236
 Postbus 85500
 3508 GA Utrecht
 Tel: 030-2509111, sein 1442
 Fax: 030-2522782
 E-mail: c.j.m.klijn@neuro.azu.nl