

Limb-shaking TIA's

Limb-shaking TIAs

S. Persoon, L.J. Kappelle, C.J.M. Klijn

Samenvatting

'Limb-shaking' wordt omschreven als kortdurende, schokkerige, onwillekeurige bewegingen van een arm en/of been. Limb-shaking TIA's duren meestal korter dan vijf minuten, gaan vaak gepaard met een parese en kunnen worden voorafgegaan door factoren waarvan wordt aangenomen dat deze de bloedtoevoer naar de hersenen bemoeilijken. Limb-shaking TIA's komen vrijwel alleen voor bij patiënten met een ernstige stenose of occlusie in de arteria carotis interna (ACI). Patiënten met limb-shaking TIA's en een ACI-occlusie hebben vaker een gestoorde cerebrovasculaire reactiviteit en hebben vaker leptomeningeale collateralen in vergelijking met patiënten met een ACI-occlusie zonder limb-shaking. Dit maakt een hemodynamische oorzaak van limb-shaking TIA's zeer waarschijnlijk.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2013;114:5-10)

Summary

Limb-shaking TIAs are characterized by shortlasting, jerky, involuntary movements of an arm or leg. Limb-shaking TIAs last usually less than five minutes, are mostly accompanied by a paresis, and can be precipitated by factors that may compromise cerebral perfusion. Limb-shaking TIAs have been associated with the presence of a severe stenosis or occlusion in the internal carotid artery (ICA). Patients with limb-shaking TIAs associated with an ICA occlusion more often have a disturbed cerebrovascular reactivity and more often have leptomeningeal collateralals in comparison with patients with ICA occlusion but without limb-shaking. In this perspective, a haemodynamic cause of limb-shaking TIAs is likely.

Inleiding

'Limb-shaking' werd aanvankelijk alleen beschreven in 'case reports' als een zeldzame en bijzondere uiting van een 'transient ischaemic attack' (TIA).¹⁻⁷ In deze case reports werd limb-shaking gedefinieerd als aanvalsgewijs optredende, kortdurende, schokkerige, onwillekeurige bewegingen van een arm en/of been.^{8,9}

Inmiddels zijn een aantal 'case series' gepubliceerd en kan limb-shaking nader gekarakteriseerd worden.⁹⁻¹² In dit artikel zal eerst een casus van een patiënt met limb-shaking TIA's gepresenteerd worden en vervolgens zullen wij nader ingaan op het klinische verschijnsel 'limb-shaking'.

Auteurs: mw. dr. S. Persoon, aios neurologie, dhr. prof. dr. L.J. Kappelle, neuroloog, mw. dr. C.J.M. Klijn, neuroloog, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

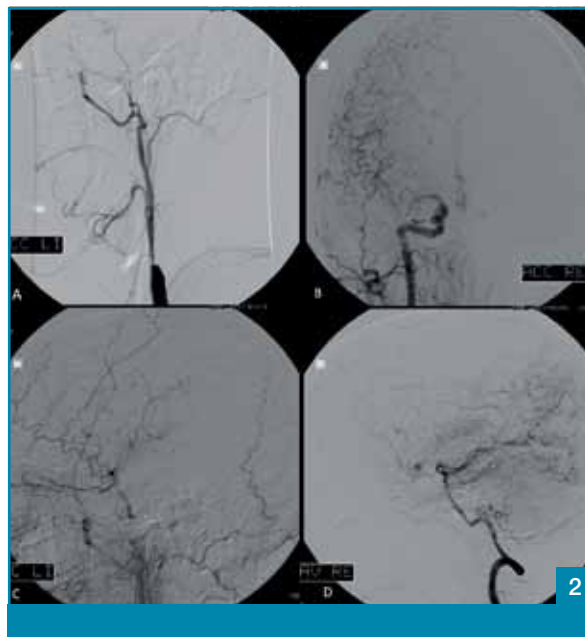
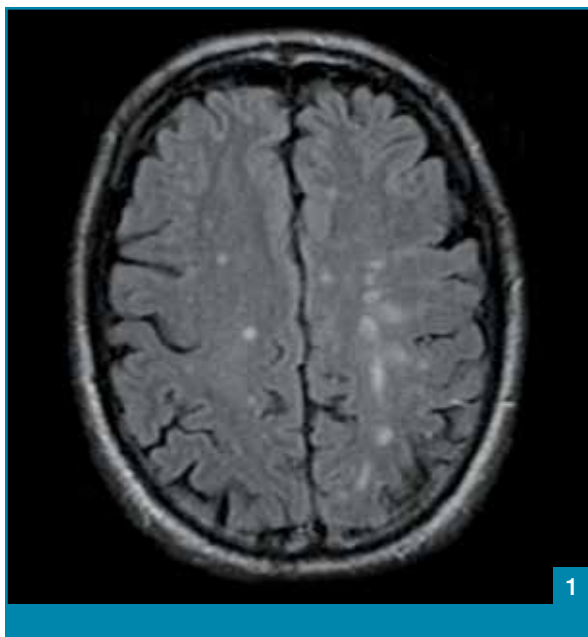
Correspondentie graag richten aan: mw. dr. S. Persoon, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Neurologie, Huispostnummer G03.228, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel. +31 (0)88 755 79 75, email: s.persoon@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: carotisocclusie, hemodynamiek, limb-shaking, TIA.

Keywords: carotid occlusion, haemodynamic, limb-shaking, TIA.

Ontvangen 20 juni 2012, geaccepteerd 13 november 2012.



Figuur 1. Axiale T2-gewogen 'fluid attenuated inversion recovery'(FLAIR)-opname van een man van 61 jaar met recidiverende limb-shaking TIA's vanuit de linker hemisfeer bij een ipsilaterale occlusie van de arteria carotis interna. Met name in de linker hemisfeer zijn ischemische afwijkingen in het centrum semiovale (diepe waterscheidingsgebied) te zien.

Figuur 2. Angiografie van een man van 61 jaar met recidiverende limb-shaking TIA's. **A.** Occlusie van de arteria carotis interna links (laterale opname). **B.** Selectieve katheterisatie van de arteria carotis communis rechts toont vulling van de arteria cerebri media rechts, maar geen collaterale bloedvoorziening via het voorste deel van de cirkel van Willis naar het anterior- en mediastroomgebied links (anterior-posteriores opname). **C.** Selectieve katheterisatie van de arteria carotis communis links toont collaterale bloedvoorziening via de arteria ophthalmica ipsilateraal van de carotisocclusie (laterale opname). **D.** Selectieve katheterisatie van de arteria vertebralis toont collaterale bloedvoorziening via de arteria communicans posterior en vulling van leptomeningeale collateralen vanuit het stroomgebied van de arteria cerebri posterior naar het stroomgebied van de arteria cerebri media (laterale opname).

Casus

Een 61-jarige man werd overgeplaatst vanuit een regionaal ziekenhuis naar de afdeling Neurologie in het Universitair Medisch Centrum Utrecht in verband met recidiverende TIA's vanuit de linker hemisfeer bij een occlusie van de arteria carotis interna (ACI) links. Patiënt vertelde dat hij anderhalve maand tevoren plotseling minder kracht had in zijn rechterarm en -been gedurende ongeveer twee minuten. Drie dagen later merkte hij dat hij plotseling niet uit zijn woorden kon komen en dat zijn rechterarm ging schudden. Ook dit duurde hooguit twee minuten. Vervolgens heeft patiënt in die maand wel vijftien tot twintig aanvallen gehad met schudden van de rechterarm. Hij kreeg dit met name 's ochtends onder de douche en bij het opstaan van zitten naar staan. Twee weken voor overname kreeg patiënt nogmaals een episode met een woordvindingsstoornis, een afhangende mondhoek aan de rechterkant en krachts-

verlies van de rechterarm. Hierna bleef hij moeite houden met het vinden van woorden en hield hij een afhangende mondhoek. De voorgeschiedenis vermeldde geen relevante ziekten. Vaatrisicofactoren waren roken en hypercholesterolemie. Patiënt gebruikte bij overplaatsing carbasalaatcalcium, dipyridamol en simvastatine. De bloeddruk was 133/75 mmHg. Neurologisch onderzoek toonde een motorische dysfasie, een afhangende rechter mondhoek en een vaardigheidsstoornis van de rechterhand. MRI-hersenen toonde een subcorticaal infarct in de linker hemisfeer en ischemische afwijkingen in het diepe waterscheidingsgebied links (zie *Figuur 1*). Met digitale substractieangiografie werd de occlusie van de ACI links bevestigd (zie *Figuur 2*). Tevens was er een stenose van 80% in de contralaterale ACI en een stenose van 50% in de ipsilaterale arteria carotis externa (ACE). De belangrijkste collaterale bloedvoorziening van het anterior- en mediastroom-

Prijzen Neurovasculaire Werkgroep

Januari 2012 zijn door de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep voor het eerst de Neurovasculaire wetenschapsprijzen uitgereikt voor de meest verdienstelijke wetenschappelijke publicatie op het gebied van neurovasculair onderzoek van jonge onderzoekers in de periode januari 2010-juni 2011. **De eerste prijs** is gegaan naar Suzanne Persoon voor haar artikel: Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. *Brain* 2010;133(Pt 3):915-22.

De tweede prijs is gegaan naar Charlotte van Asch voor haar artikel: Asch CJ van, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-76. **De derde prijs** ging naar Bob Siegerink, voor zijn artikel: Siegerink B, Govers-Riemslog JW, Rosendaal FR, et al. Intrinsic coagulation activation and the risk of arterial thrombosis in young women: results from the Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives (RATIO) case-control study. *Circulation* 2010;122:1854-61. Van Bob Siegerink trof u al een artikel in het vorige nummer van TNN. Ook Suzanne Persoon en Charlotte van Asch hebben nu hun prijswinnende artikelen aangepast voor publicatie in TNN. Van harte!



Van links naar rechts: Bob Siegerink, Suzanne Persoon, Charlotte van Asch.

gebied aan de linkerkant verliep via de ACE en de arteria ophthalmica en via de arteria communicans posterior. Er was geen vulling zichtbaar van de arteria communicans anterior (hypoplastisch A1-segment). Ook waren leptomenigeale collateralen van de arteria cerebri posterior (ACP) naar het stroomgebied van de arteria cerebri media (ACM) aanwezig. Bij transcranieel dopplersonderzoek met CO₂-reactiviteitsmeting was de CO₂-reactiviteit links 0% en rechts 8%. Wij concludeerden dat er sprake was van recidiverende limb-shaking TIA's vanuit de linker hemisfeer bij een linkszijdige ACI-occlusie, een contralaterale ACI-stenose en een ipsilaterale ACE-stenose, met een gestoorde cerebrovasculaire reactiviteit. Na multidisciplinair overleg werd besloten tot een carotisendarteriëctomie (CEA) van de ipsilaterale ACE. In de daaropvolgende twee jaren heeft patiënt geen TIA's of herseninfarct meer gehad.

Beschouwing

Klinische kenmerken

Limb-shaking TIA's treden relatief vaker op bij

patiënten met een stenose of occlusie van de ACI. Ongeveer 10% van de patiënten die zich presenteert bij een neuroloog met een TIA of klein herseninfarct op basis van een ACI-occlusie heeft ook limb-shaking TIA's.^{12,13} Limb-shaking betreft het schudden van een arm of been, meestal van de gehele ledemaat en niet alleen een hand of voet. De verschijnselen kunnen ook in arm en been tegelijk ontstaan. Vaak gaat het schudden gepaard met een parese van de betreffende ledemaat. Dit krachtsverlies ontstaat meestal tijdens het schudden, maar kan ook pas naderhand worden opgemerkt. Limb-shaking TIA's duren meestal korter dan vijf minuten en hebben vaak een recidiverend karakter. Sommige patiënten rapporteren vrijwel dagelijks optreden. Limb-shaking TIA's kunnen worden uitgelokt door factoren die de bloedstroom naar de hersenen kunnen bemoeilijken, zoals opstaan, hoesten, inspanning, hyperextensie van de nek, overgang van een koude naar warme omgeving, of gebruik van antihypertensiva.¹²

Limb-shaking TIA's kunnen lijken op epileptische aanvallen. Belangrijk voor het onderscheid is dat limb-

shaking TIA's niet gepaard gaan met een bewustzijnsverandering en geheugenverlies. Daarnaast passen een tonische spiercontractie, een 'march' van symptomen en schokken in het gelaat of romp niet bij limb-shaking. In tegenstelling tot schokken bij epilepsie hoeven schokken in het kader van limb-shaking niet ritmisch te zijn. De aanwezigheid van uitlokkende factoren kan helpen bij het stellen van de diagnose limb-shaking. Tot slot worden bij limb-shaking geen epileptiforme afwijkingen gezien op een EEG.^{6,10-11} Limb-shaking TIA's kunnen ook verward worden met hyperkinetische bewegingsstoornissen. Een hemidystonie, hemichorea of hemiballisme is ook beschreven in relatie tot TIA of herseninfarct, maar is heel zeldzaam.¹⁴⁻¹⁷ Bij een dystonie veroorzaken aanhoudende spiercontracties wringende, draaiende of aanhoudende bewegingen.¹⁸ Chorea uit zich in snelle, kortdurende, ongewilde bewegingen, die wisselen in ernst en intensiteit, en die vaker verspreid over het gehele lichaam of lichaamshelft kunnen optreden.¹⁹ Ballisme wordt gekenmerkt door onwillekeurige, aritmische, abrupte bewegingen van met name het proximale deel van een ledemaat.²⁰ Deze hyperkinetische bewegingsstoornissen zijn het gevolg van ischemie in de basale kernen of thalamus,^{14,16} terwijl limb-shaking TIA's tot op heden niet gerelateerd kunnen worden aan ischemie in deze specifieke lokalisatie in de hersenen.

Limb-shaking TIA is een klinische diagnose. Patiënten vermelden het schudden van een arm of been vaak niet spontaan; het is daarom van groot belang hier gericht naar te vragen bij patiënten met een ACI-occlusie. Ook is het belangrijk naar mogelijke uitlokkende factoren te vragen, omdat dit een hemodynamische oorzaak waarschijnlijker maakt.

Hemodynamiek

Het feit dat limb-shaking TIA's vrijwel altijd voorkomen bij patiënten met een ernstige stenose of occlusie in de ACI en dat er uitlokkende factoren kunnen bestaan, is suggestief voor een hemodynamische in plaats van trombo-embolische oorzaak. Verscheidene studies hebben aangetoond dat patiënten met limb-shaking TIA's een verlaagde cerebrovasculaire reserve of gestoorde cerebrale perfusie hebben.^{3,10,11,21} Dit gegeven kan echter niet worden gebruikt om de diagnose met zekerheid te stellen, omdat tussen de 48% en 79% van de patiënten met een symptomatische ACI-occlusie een verminderde cerebrovasculaire reserve heeft.²²⁻²⁴

De cerebrovasculaire reserve kan gemeten worden met een CO₂-belastingstest. Verhoging van de CO₂-spanning in het arteriële bloed zal vasodilatatie van de intracerebrale arteriolen veroorzaken. De cerebrale bloedflow (CBF) zal hierdoor toenemen. De mate van toename van de flow na een vaatverwijdende prikkel bepaalt de cerebrovasculaire reserve. Indien vasodilatatie van intracerebrale arteriolen al (deels) noodzakelijk is ter compensatie van een te lage cerebrale perfusiedruk (bijvoorbeeld als gevolg van een ACI-occlusie), neemt de flow in de intracerebrale arteriolen ook minder toe met als gevolg een lagere cerebrovasculaire reserve. Deze methode is veilig en makkelijk uitvoerbaar gebleken bij patiënten met een ACI-occlusie.^{25,26} Recent is aangetoond dat ook binnen de groep patiënten met een symptomatische ACI-occlusie, de patiënten met limb-shaking TIA's een slechtere CO₂-reactiviteit gemeten met transcraniële doppler (TCD) hebben dan patiënten zonder limb-shaking TIA's.¹² Met een TCD kan ook de pulsatiliteitsindex (PI) worden bepaald als maat voor een hoge of lage vaatweerstand. Eerder onderzoek toonde aan dat een verlaagde CO₂-reactiviteit een betere voorspeller is voor het risico op een nieuw herseninfarct dan de PI.²⁷ Over de voorspellende waarde van CO₂-reactiviteit op het risico van een nieuw herseninfarct bestaat in de literatuur echter ook nog geen eenduidigheid.^{24,25,28}

Een andere bevinding die een hemodynamische oorzaak van limb-shaking TIA's waarschijnlijk maakt, is dat patiënten met een ACI-occlusie en limb-shaking TIA's vaker leptomeningeale collateralen van de ACP naar het stroomgebied van de arteria cerebri anterior (ACA) of ACM hebben dan patiënten met een ACI-occlusie zonder limb-shaking.¹² Eerdere studies hebben aanwijzingen laten zien dat dergelijke leptomeningeale collateralen vaker aanwezig zijn bij patiënten met een gestoorde hemodynamische toestand van de hersenen.²⁹⁻³³ De aanwezigheid van leptomeningeale collateralen kan alleen betrouwbaar worden onderzocht met een conventionele contrastangiografie. Hoewel een angiografie een invasief onderzoek is, levert het bij patiënten met recidiverende ischemische symptomen bij een ACI-occlusie vaak belangrijke informatie op. Een angiografie laat niet alleen zien of er stenosen zijn in andere cerebropetale arteriolen, maar ook welke collaterale route verantwoordelijk is voor vulling van het stroomgebied

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vraag gericht naar de aanwezigheid van kortdurende, schokkerige, onwillekeurige bewegingen van een arm en/of been bij patiënten met een ACI-occlusie.
2. Denk aan het uitvragen van uitlokkende factoren die een hemodynamische oorzaak doen vermoeden.
3. Overweeg ook de aanwezigheid van limb-shaking TIA's in de differentiaaldiagnose bij een patiënt met aanvallen met unilaterale schokken van arm of been.

waar de symptomen vandaan komen. De angiografische bevindingen kunnen van belang zijn voor de besluitvorming rondom de behandeling.

Patiënten met een symptomatische ACI-occlusie en een aangetoonde gestoorde cerebrale perfusie hebben een risico op een recidiefherseneninfarct van ongeveer 12% per jaar.^{23,34,35} Limb-shaking TIA's zijn waarschijnlijk een uiting van een gestoorde autoregulatie in de hersenen. Uit een tienjaars follow-upstudie van patiënten met een symptomatische ACI-occlusie bleek ook dat de aanwezigheid van limb-shaking TIA's geassocieerd was met een verhoogd risico op een toekomstig herseneninfarct.³⁶

Behandeling

Patiënten met limb-shaking TIA's en een ACI-occlusie op basis van atherosclerose dienen zoals alle patiënten met een TIA of herseneninfarct behandeld te worden met antitrombotica, een statine en leefstijladviezen. Er zijn aanwijzingen dat het tijdelijk verlagen van antihypertensiva met als doel een verhoging van de bloeddruk effectief kan zijn in het voorkomen van recidiverende TIA's.^{2,37} Dit is echter niet onderzocht in een gerandomiseerde studie. Daarnaast is gesuggereerd dat patiënten met een gestoorde cerebrale perfusie baat zouden kunnen hebben bij een operatie die de doorbloeding naar de hersenen verbetert.³⁵ Recent verschenen de resultaten van de COSS-studie, waarin bij patiënten met een door PET bewezen gestoorde perfusie het effect van de extracraniële/intracraniële(EC/IC-)bypass op de kans op een recidiefherseneninfarct werd onderzocht.³⁴ Deze studie kon geen klinisch voordeel van een EC/IC-bypassoperatie aantonen. Andere interventies die kunnen worden overwogen zijn ingrepen die als doel hebben de collaterale circulatie te verbeteren zoals een CEA van een contralaterale ACI-stenose, CEA

van een ipsilaterale ACE-stenose of endovasculaire behandeling van een vertebraalstenose. Hoewel verschillende case reports het stoppen van limb-shaking TIA's na een CEA of bypass hebben beschreven,^{9-11,21} geldt voor deze interventies dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor een gunstig effect op het risico van een nieuw herseneninfarct. Onze aanbeveling op grond van literatuur en klinische ervaring is om bij patiënten met recidiverende limb-shaking TIA's na het vaststellen van een ipsilaterale ACI-occlusie de hemodynamische toestand van de hersenen in kaart te brengen, bijvoorbeeld met TCD met CO₂-reactiviteitsmeting. Daarnaast adviseren wij de cerebropetale arteriën en collaterale bloedvoorziening in kaart te brengen met angiografie. Vervolgens dient overleg plaats te vinden in een multidisciplinair team dat in ieder geval bestaat uit een vasculair neuroloog, neurochirurg, vaatchirurg en interventieradioloog. Zo lang er geen bewijs is voor een gunstig effect van een interventie zoals operatie of stenten van een bloedvat dat belangrijk is voor de collaterale bloedvoorziening of een EC/IC-bypassoperatie, zal het beleid voor iedere patiënt individueel bepaald moeten worden.

Conclusie

Limb-shaking wordt gedefinieerd als kortdurende, schokkerige, onwillekeurige bewegingen van een arm en/of been. Deze zeldzame vorm van TIA's komt relatief vaker voor bij patiënten met een ernstige ACI-stenose of -occlusie, duurt meestal korter dan vijf minuten, gaat vaak gepaard met een parese van de betreffende ledemaat, en kan voorafgegaan worden door uitlokkende factoren. Limb-shaking TIA's lijken bij uitstek een hemodynamische origine te hebben en zijn waarschijnlijk een uiting van een gestoorde cerebrale autoregulatie.

Referenties

1. Firlik AD, Firlik KS, Yonas H. Physiological diagnosis and surgical treatment of recurrent limb shaking: case report. *Neurosurgery* 1996;39:607-11.
2. Leira EC, Ajax T, Adams HP, Jr. Limb-shaking carotid transient ischemic attacks successfully treated with modification of the antihypertensive regimen. *Arch Neurol* 1997;54:904-5.
3. Niehaus L, Neuhauser H, Meyer BU. Transient visual blurring, retro-orbital pain and repetitive involuntary movements in unilateral carotid artery occlusion. *Clin Neurol Neurosurg* 1998;100:31-2.
4. Zaidat OO, Werz MA, Landis DM, et al. Orthostatic limb shaking from carotid hypoperfusion. *Neurology* 1999;53:650-1.
5. Klempen NL, Janardhan V, Schwartz RB, et al. Shaking limb transient ischemic attacks: unusual presentation of carotid artery occlusive disease: report of two cases. *Neurosurgery* 2002;51:483-7.
6. Schulz UG, Rothwell PM. Transient ischaemic attacks mimicking focal motor seizures. *Postgrad Med J* 2002;78:246-7.
7. Cheshire WP, Jr., Meschia JF. Postprandial limb-shaking: an unusual presentation of transient cerebral ischemia. *Clin Auton Res* 2006;16:243-6.
8. Fisher CM. Concerning recurrent transient cerebral ischemic attacks. *Can Med Assoc J* 1962;86:1091-9.
9. Baquis GD, Pessin MS, Scott RM. Limb shaking--a carotid TIA. *Stroke* 1985;16:444-8.
10. Baumgartner RW, Baumgartner I. Vasomotor reactivity is exhausted in transient ischaemic attacks with limb shaking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:561-4.
11. Yanagihara T, Piepgras DG, Klass DW. Repetitive involuntary movement associated with episodic cerebral ischemia. *Ann Neurol* 1985;18:244-50.
12. Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. *Brain* 2010;133:915-22.
13. Bogousslavsky J, Regli F. Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. *Ann Neurol* 1986;20:346-50.
14. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* 1997;146:109-16.
15. Shimizu T, Hiroki M, Yamaoka Y, et al. Alternating paroxysmal hemiballism-hemichorea in bilateral internal carotid artery stenosis. *Intern Med* 2001;40:808-12.
16. Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke: clinical, radiological and pathophysiological findings. *Brain* 2001;124:299-309.
17. Salah Uddin AB. Limb shaking transient ischemic attack--an unusual presentation of carotid occlusive disease. A case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:451-3.
18. Aramideh M, Speelman JD. Dystonie: fenomenologie en classificatie. In: Wolters ECh, Laar T van, redactie. *Bewegingsstoornissen*. Amsterdam: VU Uitgeverij; 2003.
19. Roos RAC. Symptomatische chorea. In: Wolters ECh, Laar T van, redactie. *Bewegingsstoornissen*. Amsterdam: VU Uitgeverij; 2003.
20. Foncke E, Linden Ch van der. Hemiballisme. In: Wolters ECh, Laar T van, redactie. *Bewegingsstoornissen*. Amsterdam: VU Uitgeverij; 2003.
21. Tatemichi TK, Young WL, Prohovnik I, et al. Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. *Stroke* 1990;21:341-7.
22. Webster MW, Makaroun MS, Steed DL, et al. Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1995;21:338-44.
23. Grubb RL, Jr., Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998;280:1055-60.
24. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, et al. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999;30:593-8.
25. Kleiser B, Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1992;23:171-4.
26. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, et al. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 1988;19:963-9.
27. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-67.
28. Klijn CJ, Kappelle LJ, Huffelen AC van, et al. Recurrent ischemia in symptomatic carotid occlusion: prognostic value of hemodynamic factors. *Neurology* 2000;55:1806-12.
29. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Jr., et al. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med* 1987;106:27-34.
30. Smith HA, Thompson-Dobkin J, Yonas H, et al. Correlation of xenon-enhanced computed tomography-defined cerebral blood flow reactivity and collateral flow patterns. *Stroke* 1994;25:1784-7.
31. Muller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke* 1996;27:296-9.
32. Hofmeijer J, Klijn CJ, Kappelle LJ, et al. Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:22-6.
33. Yamauchi H, Kudoh T, Sugimoto K, et al. Pattern of collaterals, type of infarcts, and haemodynamic impairment in carotid artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1697-701.
34. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Jr., et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011;306:1983-92.
35. Klijn CJ, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol* 2010;9:1008-17.
36. Persoon S, Luitse MJ, Borst GJ de, et al. Symptomatic internal carotid artery occlusion: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:521-6.
37. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003;34:2583-90.