

AUS DER KLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT CHARITÉ-UNIVERSITÄTSMEDIZIN

DISSERTATION

**EPIDEMIOLOGIE DER MOYAMOYA-ERKRANKUNG BEI KAUKASIERN**  
**KLINISCHE ERGEBNISSE EINER SERIE AN 80 PATIENTEN**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Gördes  
aus Prüm

Datum der Promotion: 30.05.2015

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1. Definition der Moyamoya-Erkrankung.....	10
1.2. Einteilungen/Klassifizierungen .....	11
1.3. Ätiologie .....	13
1.4. Diagnostische Maßnahmen .....	13
1.5. Epidemiologie.....	14
1.6. Kollateralkreisläufe .....	16
1.6.1. Balkennastomose.....	16
1.6.2. Meningea-Media Kollaterale .....	17
1.7. Therapiemodalitäten .....	18
1.7.1. Möglichkeiten der Behandlung.....	18
1.7.2. Indikationsstellung.....	18
1.7.3. Indirekte Revaskularisierung.....	19
1.7.4. Direkte Revaskularisierung .....	19
1.8. Ziele und Fragestellung.....	19
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1. Patientenkollektiv .....	21
2.2. Datenmaterial und Geräte.....	23
2.3. Studienbeschreibung .....	25
2.4. Grading der Meningea-Media Kollaterale .....	26
2.5. Angaben zur Statistik .....	28
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
3.1. Patientenkollektiv .....	29
3.1.1. Anzahl und Herkunft der Patienten .....	29
3.1.2. Alters- und Geschlechterverteilung von MME/Quasi-Moyamoya .....	29
3.1.3. Quasi-Moyamoya.....	31
3.1.4. Seitenverteilung .....	32

---

3.2. Mögliche Risikofaktoren .....	33
3.3. Symptome .....	34
3.3.1. Schlaganfall.....	34
3.3.2. Transitorische Ischämische Attacken (TIA).....	35
3.3.3. Blutung ± Ischämie.....	36
3.4. Klinische Manifestation von MME/QMM .....	36
3.5. Angiographische Merkmale.....	37
3.5.1. Einteilung nach Suzuki.....	37
3.5.2. Stenose und Okklusion der ACA/MCA/PCA .....	39
3.5.3. Moyamoya Gefäße.....	40
3.5.4. Balkenanastomose und Entwicklung der Balkenanastomose .....	41
3.5.5. Meningea Media-Kollaterale .....	43
3.5.6. Arteria communicans posterior (Pcom).....	45
3.5.7. A. Vertebralis und A. Basilaris.....	45
3.6. Auswertung nach dem Grading von Czabanka et al.....	46
3.7. Therapiemodalitäten .....	47
3.7.1. Operation der symptomatischen Seite .....	47
3.7.2. Operation der asymptomatischen Seite .....	49
3.7.3. Komplikationsrate intra- und postoperativ .....	51
3.7.4. Komplikationsrate und Operationsmethode .....	54
3.7.5. Bypass .....	56
3.8. Telefonische Nachbefragung .....	57
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1. Patientenkollektiv .....	59
4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung bei MME/QMM .....	59
4.1.2. Unilaterale MME/QMM.....	61
4.2. Mögliche Risikofaktoren .....	62
4.3. Symptome .....	62
4.4. Angiographische Merkmale.....	64
4.4.1. Moyamoya-Gefäße .....	64
4.4.2. Balkenanastomose und Entwicklung der Balkenanastomose .....	65
4.4.3. Meningea Media-Kollaterale .....	66
4.5. Auswertung mit dem Grading von M. Czabanka et al.....	67
4.6. Vordere Zirkulation .....	68

---

4.7. Hintere Zirkulation .....	68
4.8. Therapiemodalitäten .....	69
4.8.1. Operation der symptomatischen Seite .....	69
4.8.2. Operation der asymptomatischen Seite .....	71
4.8.3. Komplikationen intra- und postoperativ .....	71
4.9. Telefonische Nachbefragung .....	74
<b>5. Literatur/Quellen .....</b>	<b>75</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>80</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>81</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>82</b>

---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ACA	A. cerebri anterior; engl. anterior cerebral artery
CT	Computertomographie
CVRC	engl. cerebral reserve capacity, zerebrale Reservekapazität
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EDS	Enzephalo-Duro-Synangios
EDGS	Enzephalo-Duro-Galeo-Synangiose
EKG	Elektrokardiogramm
EMDGS	Enzephalo-Myo-Duro-Galeo-Synangiose
EMDS	Enzephalo-Myo-Duro-Synangiose
EMS	Enzephalo-Myo-Synangiose
MCA	A. cerebri medior; engl. middle cerebral artery
MM	Moyamoya
MME	Moyamoya-Erkrankung
MMK	Meningea media-Kollaterale
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PCA	A. cerebri posterior; engl. posterior cerebral artery
PCom	A. communicans posterior; engl. posterior communicating artery
PET	Positronenemissionstomographie
QMM	Quasi-Moyamoya
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, engl. single-photon emission computed tomographie
STA	engl. superficial temporal artery
TIA	transitorische ischämische Attacke

## ZUSAMMENFASSUNG

Moyamoya (MM) ist eine seltene, progressiv stenosierende Erkrankung der distalen Anteile der A. carotis interna, bei der es zu einer gleichzeitigen Ausbildung intrazerebraler und extra-intrakranieller Anastomosen kommt. In Asien ist die Erkrankung weit verbreitet und es gibt eine Vielzahl von Studien und Untersuchungen. In Europa gibt es jedoch verhältnismäßig noch wenige Daten.

Die Erhebung epidemiologischer Daten, möglicher Risikofaktoren und die Beurteilung vorliegender Angiographien von MM-Patienten war Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Bei der Auswertung der angiographischen Daten wurde das Augenmerk auf charakteristische vasale Strukturen bei MM gelegt und deren Ausprägung und Entwicklung betrachtet. Wichtige Untersuchungspunkte waren auch die spezielle unilaterale Form der Erkrankung und die Beteiligung der posterioren Zirkulation.

Weiterhin wurden die Operationsmethoden mit allen Parametern verglichen und die generelle Entwicklung der Patienten anhand der klinischen Daten und auf der Basis telefonischer Nacherfassungen untersucht. Die Entwicklung des Gradings für die Meningea Media-Anastomose stellte ein wichtiges Ziel der Arbeit dar.

Die Ergebnisse unterstreichen die epidemiologischen Gemeinsamkeiten zwischen Europäern und Asiaten, die sich in zwei Altersgipfeln der Erstmanifestation im Kindes- und im mittleren Erwachsenenalter und in einem bevorzugten Auftreten der Erkrankung bei Frauen äußern. Dagegen unterscheidet sich die Form der klinischen Manifestation im Erwachsenenalter. Während im asiatischen Raum die adulten Patienten eher durch Hirnblutungen auffallen, manifestiert sich die Erkrankung bei Kaukasiern meist durch ein ischämisches Ereignis.

In Bezug auf die unilaterale MM-Erkrankung ließ sich feststellen, dass sie sich klinisch nicht von der bilateralen Erkrankung unterscheidet. Ein unilaterales Auftreten erfordert engmaschige Kontrollen, da die Vermutung, dass die unilaterale Form sich mit der Zeit zu einer bilateralen Erkrankung entwickelt, bestätigt wurde.

Entgegen vorherigen Annahmen, war die posteriore Zirkulation bei der MM häufiger betroffen.

Insgesamt bestätigt die Arbeit unsere Annahme und die Ergebnisse diverser vorausgegangener Untersuchungen weltweit, dass die Operation mittels kombinierter

indirekter und direkter Revaskularisierung die beste Behandlungsmethode der Erkrankung darstellt, da sie die größten Erfolgschancen bietet. Der postoperative Verlauf und die generelle Entwicklung der Patienten über einen Zeitraum von circa drei Jahren stellte sich als sehr gut heraus.

Ob der hier angewandte Vorschlag des Gradings von Czabanka et al. zur Balkenanastomose oder der in dieser Arbeit entwickelte Vorschlag für das Grading der Meningea Media-Anastomose sich in der Fachwelt durchsetzen können bleibt abzuwarten. Generell müssen europäische Studien mit noch weitaus mehr Patienten zeigen, ob die hier aufgeführten Tendenzen bestätigt oder widerlegt werden können.

Da das Bewusstsein für Moyamoya außerhalb Asiens steigt, wird das hoffentlich recht bald der Fall sein.

## ABSTRACT

Moyamoya (MM) is a rare, progressive cerebrovascular disorder of the distal parts of the internal carotid arteries with a simultaneous formation of intracerebral and extra-intracranial anastomoses. In the Asian region the disease is widespread and there are a multitude of studies and researches, in Europe there are comparatively few data.

The collection of epidemiological facts, possible risk factors and the assessment of the present angiographies was the purpose of this dissertation.

During evaluation the focus was turned to characteristic vascular structures, regarding their occurrence and development.

Other major points of interest were the unilateral form of MM and the evaluation related to the inclusion of the posterior circulation.

In addition the surgery techniques with all parameters and the general development of the patients, assessed on the basis of clinical data and follow-up phone calls, were compared. A further important aim of the dissertation was the development of a grading for the meningeal anastomosis.

The dissertation highlights the epidemiologic commonalities between Europeans and Asians like the two peaks in childhood and middle-aged, but also the differences like the type of clinical manifestation among adults become apparent.

While in the Asian region the adults stand out having cerebral bleeding, the European adults usually were noticed with ischemic occurrences.

In terms of the unilateral disease it is found that there is no clinical difference from the bilateral form although it requires continuous and close monitoring since the assumption that a unilateral disease may evolve to a bilateral one over the time, is being more and more affirmed. Furthermore it turned out that the posterior circulation, contrary to former assumptions, seems to be affected with increasing frequency.

Overall the study validates our expectations and the results of diverse preceded surveys, that combined surgery with direct and indirect revascularisation methods is the best way of treatment for MM as it has the greatest chances of success.

The general outcome of the patients after a period of approximately three years turned out to be very good.

Whether the applied suggestion of the grading for pericallosal anastomosis from Czabanka et al. or the proposal for the grading of the meningeal media-anastomosis are going to prevail among experts remains to be seen.

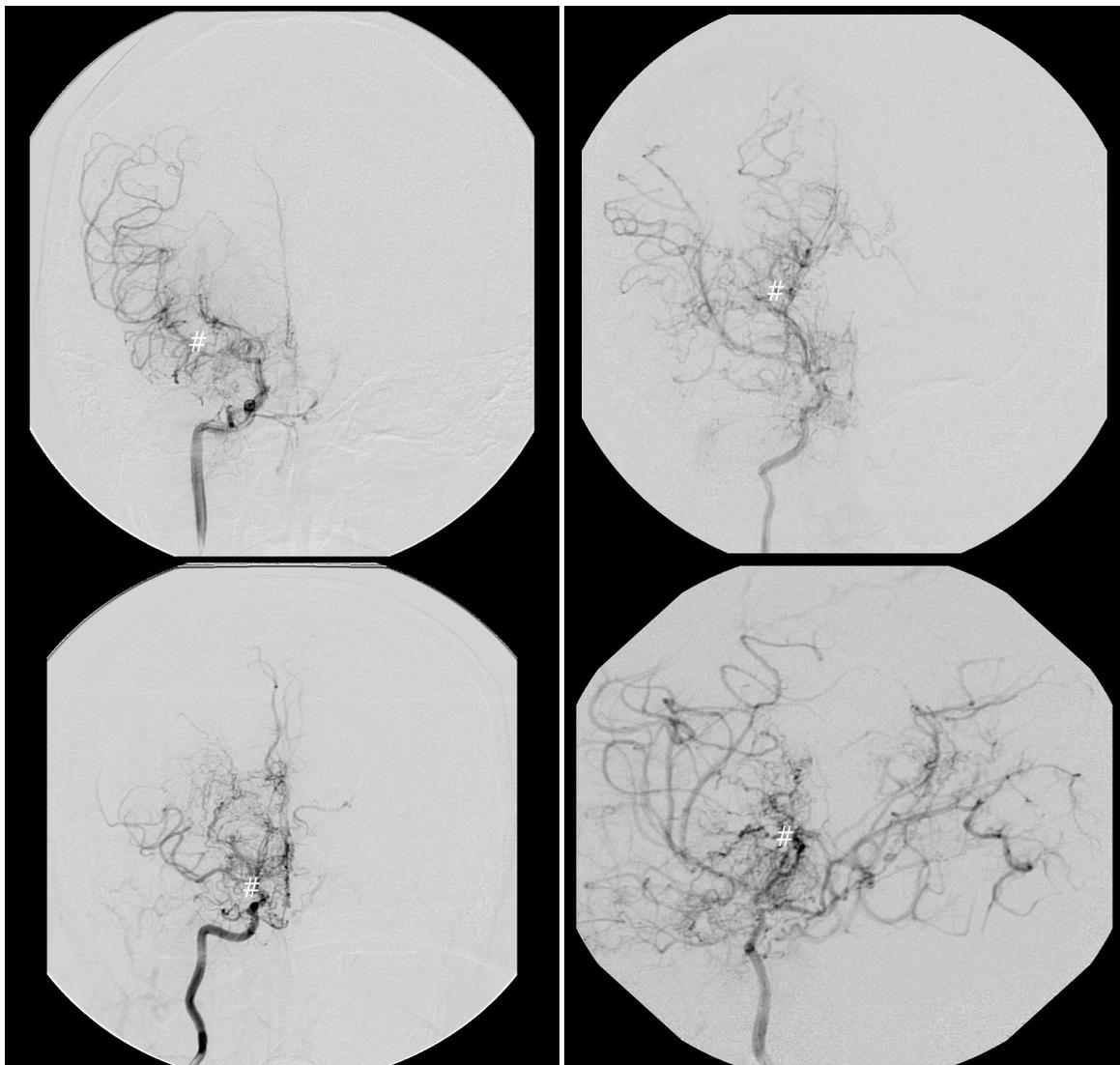
In general, European studies with far more patients have to prove, whether the tendencies shown in this dissertation can be confirmed or disproved.

As the awareness outside Asia is rising, it hopefully soon might well be so.

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. DEFINITION DER MOYAMOYA-ERKRANKUNG

Moyamoya (MM) ist eine progressiv stenosierende Erkrankung der distalen Anteile der Arteria (A.) carotis interna, bei der es zu einer gleichzeitigen Ausbildung intrazerebraler und extra-intrakranieller Anastomosen kommt. Der Name der Krankheit wurde 1969 von Suzuki und Takaku geprägt, die in Angiographien unnatürliche Kollateralgefäße in der Gegend der okkludierten distalen Anteile der A. carotis interna entdeckten, die sie als „puff of smoke“ beschrieben (auf Japanisch „moyamoya“, siehe Abbildung 1).



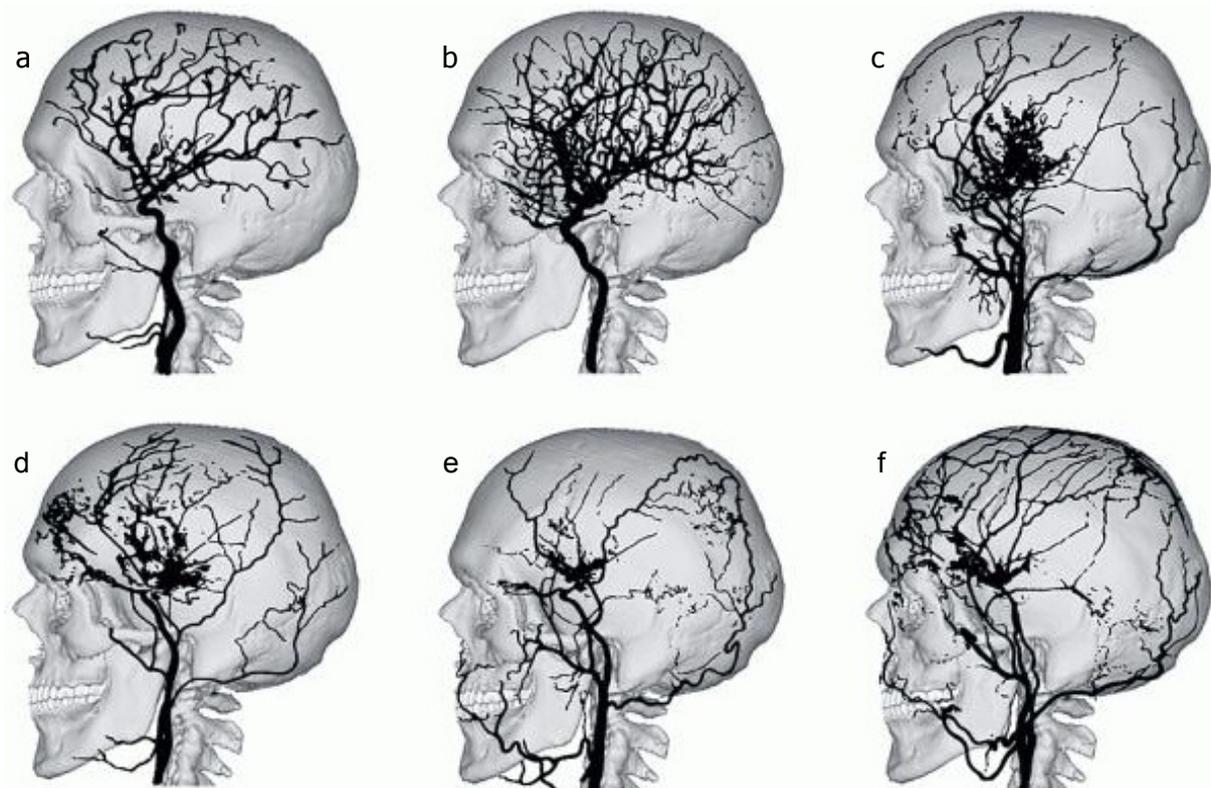
**Abbildung 1: Vier Angiographien von Moyamoya-Patienten**

Die Moyamoya-Gefäße sind mit # gekennzeichnet. (Quelle: Charité Berlin, Abteilung Neurochirurgie)

Während der Begriff „Moyamoya-Erkrankung“ (MME) für die idiopathische Form verwendet wird, bezeichnet man das gleiche angiographische Bild im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen (z. B. Down-Syndrom oder Arteriosklerose) als Quasi-Moyamoya (QMM).

## 1.2. EINTEILUNGEN/KLASSIFIZIERUNGEN

Suzuki entwickelte bereits 1969 eine Einteilung, mit deren Hilfe das Stadium der MME/QMM festgestellt werden kann (1). Dieses Grading basiert rein auf den angiographischen Aufnahmen der Patienten. Die genaue Einteilung ist in der Legende zur Abbildung 2 aufgeführt (1).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Stadien der Moyamoya-Erkrankung nach Suzuki (1) (angiographische Darstellung des A.-carotis-communis-Stromgebietes im seitlichen Strahlengang).  
 (a) Stadium I: diskrete Stenosierung an der distalen Carotis interna sowie am Media- und Anteriorhauptstamm ohne Kollateralkreisläufe und ohne Moyamoya-typische Gefäße.  
 (b) Stadium II: „Initiierung der Moyamoya“. Zunahme dieser Veränderungen, erste Moyamoya-Gefäße („innere“ Kollateralen über striolentikulär perforierende Äste) angiographisch erkennbar.  
 (c) Stadium III: „Intensivierung der Moyamoya“. Hochgradige stenookklusive Veränderungen an den basalen Hirnarterien, kaliberstarke Moyamoya-Gefäße („puff of smoke“).  
 (d) Stadium IV: „Minimierung der Moyamoya“. Rarefizierung der Moyamoya-Gefäße, die distale Carotis interna sowie Media- und Anteriorhauptstamm sind oft angiographisch nicht mehr darstellbar, Hinzutreten

von transossären, ethmoidalen und leptomeningealen Kollateralen.

(e) Stadium V: „Reduktion der Moya-Moya“. Äste der A. carotis interna noch kaliberschwächer, zunehmende Rolle der Kollateralkreislaufsysteme an der Hirnversorgung.

(f) Stadium VI: „Verschwinden der Moya-Moya“. Große basale Hirnarterien und Moya-Moya-Gefäße angiographisch nicht mehr darstellbar, vollständige Übernahme der Hirnversorgung durch die Kollateralkreislaufsysteme der A. carotis externa und des vertebrobasilären Systems.

Der angiographische Befund spielt eine große Rolle in der MM-Diagnostik. Daneben sind aber auch die Vorgeschichte des Patienten (z. B. Schlaganfall ja/nein), die damit einhergehende hämodynamische Einschränkung und deren Ausmaß und andere klinische Parameter für die Prognose und die Wahl der Behandlungsmethode bedeutend. Daher haben Czabanka et al. 2011 ein MM-Grading entwickelt, das einige dieser Parameter mit einbezieht (2).

Das MM-Grading basiert auf drei Variablen, zu denen jeweils Punktwerte für verschiedene diagnostische Parameter vergeben werden. Anhand der Summe der Punkte aus den drei Kategorien kann eine Einschätzung vorgenommen werden, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist (siehe Tabelle 1).

Angiographische Daten werden mittels intraarterieller digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) erhoben. Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) werden ischämische Ereignisse, intrazerebrale Blutungen und/oder Atrophien dokumentiert.

Die zerebrale Reservekapazität (CVRC) wird im XENON Computertomographen (CT) mittels Diamox-Gabe untersucht.

**Tabelle 1:** Vorschlag für ein neues Grading der Moyamoya-Erkrankung bei erwachsenen Patienten (verändert nach 2)

Variable	Charakteristika	Punkte
DSA (intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie)	Steno-okklusive Läsionen + Moyamoya-Gefäße	1
	Steno-okklusive Läsionen + Moyamoya-Gefäße + intrakranielle Anastomosen	2
	Steno-okklusive Läsionen + extra-intrakranielle Anastomosen	3
MRT (Magnetresonanztomographie)	Keine Anzeichen für Ischämie/Blutung/Atrophie	0
	Zeichen für Ischämie/Blutung/Atrophie	1
CVRC (Zerebrale Reservekapazität)	Kein Steal-Phänomen (> -5%)	0
	Steal-Phänomen (< -5%)	2

### **1.3. ÄTIOLOGIE**

Die Ätiologie der Erkrankung ist weiterhin unklar. Zahlreiche Studien weisen auf unterschiedliche Komponenten hin, die bei der MME oder bei der QMM eine Rolle spielen könnten.

Unter anderem wurden MM-spezifische Autoantikörper gefunden (3). Des Weiteren wurde auf zellulärer Ebene ein möglicher Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einem erhöhten Spiegel an endothelialen Progenitorzellen festgestellt (4). Auch genetische Einflüsse wie Polymorphismen des Gens RNF213 (rs112735431 und rs148731719) (5) oder Mutationen des RNF213 Gens (6, 7) können eine Rolle spielen.

### **1.4. DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN**

#### **Magnetresonanz Angiographie (MRA)**

Die MRA ist ein bildgebendes Verfahren, das methodisch auf der MRT beruht. Die MRA ermöglicht eine Festlegung des Stenosegrades und die Unterscheidung zwischen Stenose und Verschluss eines Gefäßes. Die verwendeten Techniken können non-invasiv sein oder die Gabe eines MRT-Kontrastmittels beinhalten. In der Regel werden dreidimensionale Aufnahmen generiert, was die MRA von der konventionellen Angiographie unterscheidet, bei der nur zweidimensionale Datensätze ermittelt werden. Bei der Diagnostik der MME mithilfe dieses Verfahrens muss die Möglichkeit falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse berücksichtigt werden (Sensitivität 92%, Spezifität 74%) (8).

#### **Computertomographie (CT)**

Mit der CT ist eine sofortige differentialdiagnostische Abgrenzung der MME gegenüber einer Blutung oder einem Tumor möglich. Infarktareale stellen sich frühestens sechs Stunden nach dem Ereignis im CT dar (8).

#### **Perfusions-CT**

Bei dieser Methode werden Vielzeilen-Spiraltechnik und Kontrastmittelbolusgabe benutzt, um Perfusionsbilder von Hirngewebe zu erstellen. Minder perfundierte Areale können so erfasst werden (8).

#### **Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA)**

Dieses Verfahren gilt als Goldstandard in der Gefäßdiagnostik. Sie erlaubt die Einschätzung von Stenosegrad, Aussehen und Ausdehnung der Gefäßenge sowie die zusätzliche Beurteilung des Zustandes der intrakraniellen Gefäße einschließlich der Kollateralversorgung (8).

### **Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)**

Diese Methode erzeugt mittels eines um den Kopf rotierenden Detektorsystems axiale, koronare bzw. sagittale Querschnittbilder des Hirns zur Darstellung einer regionären Durchblutungsverteilung. Als Tracer dienen heute in erster Linie <sup>99m</sup>Tc-markierte Amphetamine bzw. HMPAO (Hexamethylpropylenaminnoxim) (8).

### **Positronenemissionstomographie (PET)**

Mit dieser Methode werden ähnlich wie bei der SPECT schichtweise Abbildungen der Durchblutung bzw. des Energie- und Transmitterstoffwechsels des Gehirns erzeugt und so Hirnfunktionsanalysen vorgenommen. Es werden Positronen-emittierende Nuklide wie Fluor, Kohlenstoff, Stickstoff oder Sauerstoff eingesetzt, die normalerweise im Körper in nicht-radioaktiver Form vorkommen. Wegen der extremen Kurzlebigkeit der Isotope müssen diese überwiegend am Untersuchungsort in einem Zyklotron generiert werden, was die Methode aufwendig und kostenintensiv macht (8).

## **1.5. EPIDEMIOLOGIE**

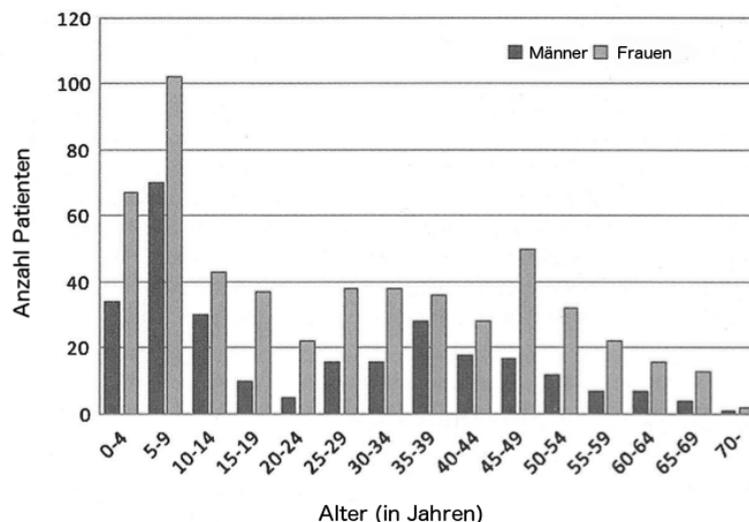
Der Erstbeschreibung der MM-Erkrankung durch Takeuchi und Shimizu im Jahre 1957 folgte eine Reihe von Berichten aus der gesamten Welt, wobei die meisten Neuerkrankungen bis heute in Japan, China und Korea diagnostiziert werden (9).

Für Japan wird mit ca. 400 jährlichen Neumanifestationen eine MM-Inzidenz von 0,35 angegeben (10). In der westlichen Welt wird die Häufigkeit der Erkrankung wesentlich niedriger beziffert, eine verlässliche Inzidenz ist trotz einiger Studien derzeit nicht verfügbar (9). Yonekawa et al. vermuteten, dass die Inzidenz bei Europäern ungefähr bei 0,03 liegt (11). Die Ergebnisse einer 2005 durchgeführten, amerikanischen Studie deuten auf eine Inzidenz von 0,086 hin (12).

Andere epidemiologische Daten, wie das Manifestationsalter, die ersten klinischen Symptome und die Geschlechterverteilung unterscheiden sich zum Teil zwischen der

europäischen bzw. nordamerikanischen und der asiatischen Form der Erkrankung (13, 14). Folgende epidemiologische Daten wurden für asiatische MME/QMM-Patienten in mehreren Studien bestätigt:

- In Asien sind deutlich mehr Frauen als Männer betroffen (siehe Abbildung 3). Je nach Studie schwanken die Angaben zum Verhältnis. Genaue Zahlen werden in Kapitel 4.1.1 diskutiert.



**Abbildung 3:** Manifestationsalter für Moyamoya (15)

- Es existieren zwei Altersgipfel, in denen sich die Krankheit klinisch manifestiert (siehe Abbildung 3). Die Wahrscheinlichkeit zu erkranken ist im Kindesalter und im mittleren Erwachsenenalter besonders hoch, wobei die genauen Altersangaben je nach Studie schwanken. Eine genaue Erläuterung der Altersverteilung befindet sich in Kapitel 4.1.1.
- Kinder fallen meist durch ischämische Ereignisse auf, während Gehirnblutungen bei ihnen selten sind (siehe Abbildung 4).
- Bei den Erwachsenen manifestiert sich die Krankheit bei der Hälfte der asiatischen Patienten als erstes durch intrazerebrale Blutungen, die andere Hälfte durch Ischämie (siehe Abbildung 4; Einzelheiten siehe Kapitel 4.3.).

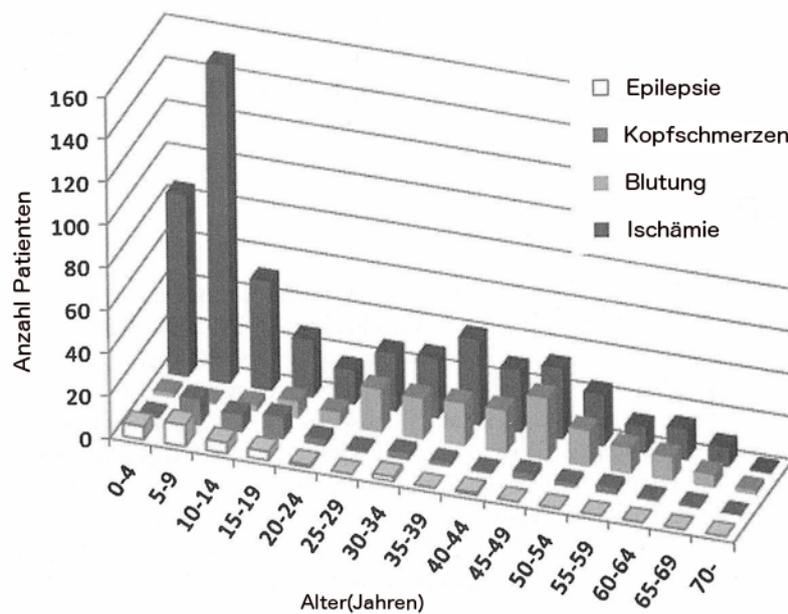


Abbildung 4: Symptome und Alter bei der Manifestation von (15).

## 1.6. KOLLATERALKREISLÄUFE

### 1.6.1. BALKENASTOMOSE

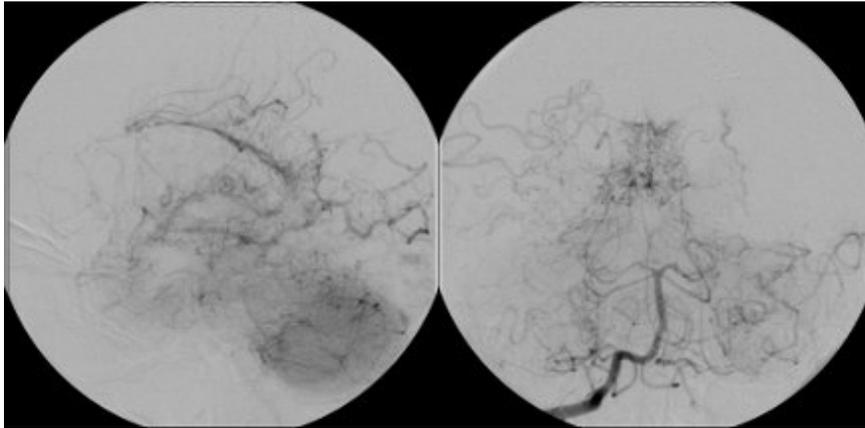
Die Balkenanastomose ist eine feine, natürlich bestehende Verbindung, die auf einer physiologischen Angiographie nicht sichtbar ist. Bei einer Stenosierung oder bei einem Verschluss z. B. der A. meningea media oder A. meningea anterior kommt es zu einer erhöhten Perfusion der Balkenanastomose, wodurch sie sich in der Angiographie deutlich darstellt.

Die Balkenanastomose und andere intrazerebrale Anastomosen spielen eine Rolle bei der Ermittlung des MM-Schweregrades der Krankheit.

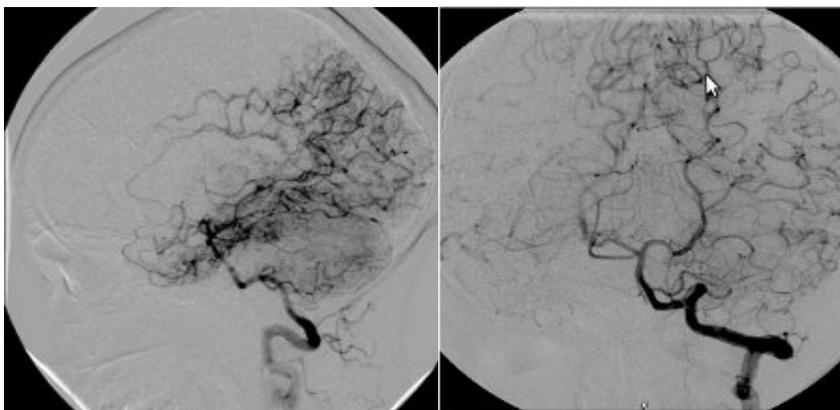
Beim MM-Grading von Suzuki et al. ist der Sichtbarkeit der intrazerebralen Anastomosen ein Indikator dafür, dass sich der Patient im Stadium II oder III der Erkrankung befindet.

Mit dem neuen Grading von Czabanka et al. (16) ist es möglich, das Ausmaß der Balkenanastomose selbst in drei Stadien einzuteilen, was eine weitere Abstufung des MME/QMM-Schweregrades erlaubt (siehe Abbildung 5). Auch in dieser Studie wurde die Balkenanastomose auf diese Weise analysiert und eingeteilt. Die Studie wurde zur Veröffentlichung beim Fachmagazin „Annals of Neurology“ eingereicht.

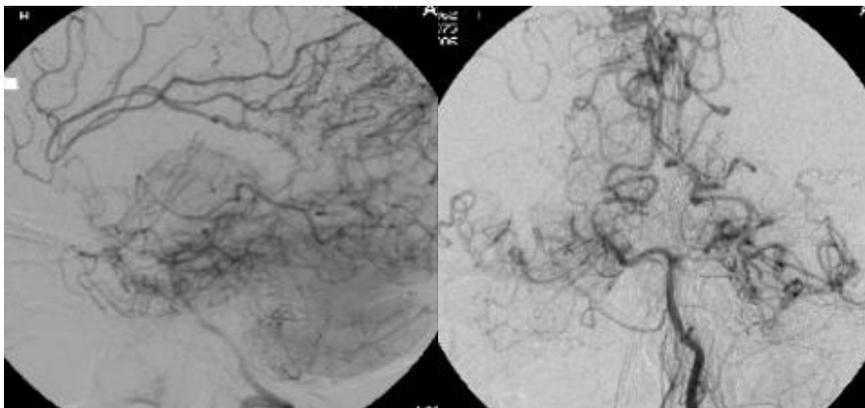
**Grad I** – Füllung des A5 und A4 Segmentes



**Grad II - Füllung des A3 Segment**



**Grad III – Füllung über A3 Segment hinaus**



**Abbildung 5:** Einteilung des MM-Schweregrades nach dem Ausmaß der Füllung der Balkenanastomose links jeweils Ansicht von sagittal, rechts jeweils Ansicht von frontal (Quelle: Charité Berlin, Abteilung der Neurochirurgie)

### 1.6.2. MENINGEA-MEDIA KOLLATERALE

Die Meningea media-Kollaterale (MMK) gibt ebenfalls Aufschluss über die Schwere einer MME/QMM. Bei der MMK handelt es sich um eine extra-intrazerebrale Anastomose, die sich erst in einem mittleren bis späten Stadium der Krankheit (laut der Einteilung von Suzuki im Stadium IV) entwickelt. Auch Czabanka et al. messen der

MMK eine diagnostische Bedeutung zu. Nur beim gemeinsamen Auftreten der MMK mit anderen Parametern erhält der Patient die höchste Punktzahl im DSA (2). Neben der diagnostischen Bedeutung hat das Vorhandensein der MMK auch Einfluss auf die Wahl der Operationsmethode. So schließt das Vorhandensein einer MMK aufgrund der Verletzungsgefahr eine Operation (OP) mittels Enzephalo-Myo-Synangiose (EMS) und Enzephalo-Myo-Duro-Galeo-Synangiose (EMDGS) aus.

## **1.7. THERAPIEMODALITÄTEN**

### **1.7.1. MÖGLICHKEITEN DER BEHANDLUNG**

Folgende Alternativen kommen in Betracht:

- keine Therapie bzw. ein überwachtes Abwarten, wie sich die Krankheit entwickelt
- medikamentöse Therapie mit Antikoagulanzen und/oder Antihypertonika
- chirurgische Therapie (indirekte/direkte Revaskularisierung)

### **1.7.2. INDIKATIONSSTELLUNG**

Ob und welche Therapie erfolgen sollte, ist von verschiedenen Faktoren abhängig, dazu zählen unter anderem:

- das Alter des Patienten
- die betroffenen Gefäße
- das Ausmaß der Gefäßverengung
- die klinische Symptomatik.

Für jeden Patienten muss individuell entschieden werden, ob eine alleinige Beobachtung oder eine konservative Therapie mit antikoagulativen und/oder gefäßerweiternden Medikamenten ausreicht oder ob eine OP einer oder beider Hemisphären notwendig ist.

Diverse Studien belegen, dass in vielen Fällen die invasive Behandlung mittels OP indiziert ist und die besten Erfolge verspricht (17, 18). Aktuell haben sich verschiedene OP-Methoden der direkten (STA, engl. superficial temporal artery) und indirekten (z.B. EMS, EDS) Vaskularisierung bereits etabliert. Dennoch wird auf der Basis der sich

ständig weiter entwickelnden technologischen Möglichkeiten an der Optimierung dieser Methoden gearbeitet.

### 1.7.3. INDIREKTE REVASKULARISIERUNG

In der folgenden Tabelle 2 sind die Methoden zur indirekten Revaskularisierung aufgeführt.

**Tabelle 2:** Indirekte und direkte Revaskularisierungsmethoden

Operationsmethode	Erläuterung
EMS (Enzephalo-Myo-Synangiose)	Indirekte Anastomose – Musculus temporalis wird auf die Arachnoidea mater aufgelegt
EDS (Enzephalo-Duro-Synangiose)	Indirekte Anastomose – Dura mater wird umgeschlagen und auf die Arachnoidea mater aufgelegt.
EMDGS (Enzephalo-Myo-Duro-Galeo-Synangiose)	Indirekte Anastomose – Musculus temporalis, Dura mater und Galea werden auf die Arachnoidea mater aufgelegt.
EDGS (Enzephalo-Duro-Galeo-Synangiose)	Indirekte Anastomose – Dura mater und Galea werden auf die Arachnoidea mater aufgelegt.

### 1.7.4. DIREKTE REVASKULARISIERUNG

Im Gegensatz zu der Auswahl an indirekten Methoden gibt es bei der direkten Revaskularisierung nur eine etablierte Prozedur. Bei dem sogenannten STA-MCA Bypass wird die A. temporalis superficiales mit der A. meningea media verbunden, um eine bessere Blutversorgung zu gewährleisten.

## 1.8. ZIELE UND FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit war es, die epidemiologischen Daten von 80 MME/QMM-Patienten möglichst umfassend zu erheben und die Angiographien dieser Patienten auszuwerten. Gleichzeitig wurde eine Datenbank angelegt, mit deren Hilfe alle zukünftigen MM-Patienten der Charité sofort mit den gleichen Parametern erfasst und in regelmäßigen Abständen ausgewertet werden sollen.

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Fragestellungen/Themenkomplexe zur Epidemiologie, zu den Angiographien und den OP/OP-Methoden bearbeitet:

- Alter- und Geschlechtsverteilung bei MME/QMM
- mögliche Risikofaktoren
- unilaterale MME/QMM
- Erstsymptome der Patienten
- vasale Strukturen
  - MM-Gefäße und deren Entwicklung
  - Balkenanastomose und deren Entwicklung
  - MMK
- Auswertung mit Hilfe des Gratings von Czabanka et al.
- Beteiligung der vorderen Zirkulation
- Beteiligung der hinteren Zirkulation
- OP (symptomatische und asymptomatische Seite)
- Komplikationen intra- und postoperativ
- telefonische Nachbefragung

Mithilfe dieser Arbeit soll der Kenntnisstand zu kaukasischen MME/QMM-Patienten verbessert werden, so dass ein Vergleich mit den epidemiologischen Daten asiatischer Patienten möglich wird. Weiter soll der Erfolg der am Campus Virchow-Klinikum (CVK) und Campus Benjamin Franklin (CBF) der Charité durchgeführten MM-OP hinsichtlich der Langezeitergebnisse und Prognose evaluiert werden. Da in der Literatur noch kein Grading für die MMK beschrieben ist, war es ebenfalls Ziel dieser Arbeit ein Solches zu entwickeln.

## **2. PATIENTEN UND METHODEN**

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von vier Jahren und acht Monaten (Mai 2007 bis Dezember 2011) 80 Patienten aufgrund ihrer MME bzw. QMM in der Charité mittels verschiedener Methoden operiert. Die MM-Diagnose wurde auf der Basis diagnostischer Kriterien mit Hilfe der DSA gestellt (1).

### **2.1. PATIENTENKOLLEKTIV**

Die Patientendaten, die für die Erstellung dieser Arbeit und der Datenbank herangezogen wurden, wurden nahezu ausschließlich in der neurochirurgischen Abteilung der Charité erhoben. Die übrigen Daten stammten von Kollegen, die eine Überweisung in die Charité zur Behandlung oder Weiterbehandlung der MM-Patienten veranlasst hatten. Daten, die in die Datenbank eingepflegt wurden und für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit unerheblich waren, wurden in der vorliegenden Auflistung mit einem (\*) gekennzeichnet und flossen nicht in die Auswertung mit ein.

#### **Erfasste epidemiologische Daten**

- Wohnort
- Geburtsdatum/Alter
- Diagnose
- Symptome bei Erstvorstellung
- Vorerkrankungen (z. B. Syndrome, Diabetes, Hypertonie, Herzerkrankungen, Hypercholesterinämie, Adipositas, Schilddrüsen-erkrankungen, Epilepsie)
- Hormoneinnahme
- Alkohol- und Nikotinkonsum

#### **Erfasste angiographische Daten**

- A. carotis interna Stenose/Okklusion
- A. cerebri anterior (ACA)/A. cerebri media (MCA)/A. cerebri posterior (PCA) Stenose/Okklusion
- A. communicans posterior (PCom)
- Gefäßelongation (\*)
- Aneurysmen

- A. basilaris/A. vertebralis
- MMK
- MM-Gefäße
- Rückentwicklung der MM-Gefäße
- Balkenanastomose

### **Sonstige medizinische Daten**

- Transitorische ischämische Attacke (TIA) ja/nein
- Apoplex ja/nein
- CVRC (< oder > 5%)
- Infarkt im MRT sichtbar ja/nein

### **OP-Daten**

- OP-Datum
- Dauer des Klinikaufenthalts
- Aufnahmezustand
- Alter bei der OP
- operierte Seite
- symptomatische Seite
- OP-Methode
- OP-Verlauf
- Komplikationen intra- und postoperativ
- Entlassungsstatus
- Zeit zwischen OP (\*)
- letztes Follow-up (\*)
- Zeit zwischen OP und letztem Follow-up (\*)
- telefonisches Follow-up

Die MME/QMM-Patienten wurden im Campus Virchow-Klinikum (CVK) und im Campus Benjamin Franklin (CBF) behandelt und operiert. Die Nachuntersuchungen erfolgten in den meisten Fällen ebenfalls in der Charité. Dies war allerdings kein Kriterium für die Aufnahme in die Auswertung. In elf Fällen wurde keine MME, sondern eine QMM

diagnostiziert, da die Erkrankung nicht idiopathisch, sondern in Verbindung mit anderen Krankheiten/Syndromen auftrat. Auf das klinische MM-Erscheinungsbild und auf die Wahl der Behandlungsmethode hatte diese Differentialdiagnose keinen Einfluss.

## **ETHIKVOTUM**

Die Ethikkommission erhebt keine Bedenken gegen die Veröffentlichung der Ergebnisse. Antragsnummer EA1/178/14

## **2.2. DATENMATERIAL UND GERÄTE**

### **ARZTBRIEF**

Dem Arztbrief wurden allgemeinmedizinische Daten sowie Fakten über den bisherigen Krankheitsverlauf entnommen. Es wurden sowohl Arztbriefe der Charité an die weiterbehandelnden Kollegen als auch Arztbriefe der überweisenden Kollegen ausgewertet.

### **OP-BERICHT**

Dem OP-Bericht wurden Fakten über den Zustand des Patienten während und unmittelbar nach der OP entnommen. Das Hauptaugenmerk wurde auf intraoperative Komplikationen, wie Hirnblutung und Infarkt, gelegt. Des Weiteren wurde die jeweilige OP-Methode dokumentiert.

### **RADIOLOGISCHER BEFUND**

Mit Hilfe des radiologischen Befundes wurde festgestellt, ob eine eingeschränkte CVRC unter Diamox-Gabe vorlag und deren Ausmaß bestimmt (</> 5%).

### **TELEFONAT MIT PATIENTEN**

Bei dem Telefonat wurde sich nach dem aktuellen Befinden erkundigt und nach ischämischen Vorfällen nach Entlassung aus der Klinik bis zum Zeitpunkt des Anrufes gefragt. Auch wurde der allgemeinmedizinische Status, die Lebensgewohnheiten und die weitere Entwicklung (privat, geistig, beruflich) hinterfragt und ggf. die Änderungen notiert.

### **KONVENTIONELLE DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE**

Mit Hilfe der DSA der Patienten wurde der Zustand der Gehirngefäße bzw. das Vorhandensein oder Fehlen vasaler Strukturen zu verschiedenen Zeitpunkten (Prä-OP/Post-OP1/Post-OP2) festgestellt. Folgende Gefäße/Strukturen wurden beurteilt

- MM-Gefäße
- Balkenanastomose
- PCom
- A.carotis interna/externa
- Extra-Intrakranielle Anastomosen
- PCom
- ACA, MCA, PCA

Einige der präoperativen Angiographien wurden durch Kollegen alio loco angefertigt, welche die Patienten dann aufgrund des Befundes an die Charité überwiesen.

### **COMPUTERTOMOGRAPH**

Verwendetes Gerät: Siemens MAGNETOM SONATA 1.5 T

#### Allgemeine Daten

- Größe: 60 cm Durchmesser
- Profil: Beleuchtung, Belüftung, Ruffaste, Freisprecheinrichtung
- kardiale Überwachung (EKG): Ja
- kardiale Überwachung (peripher): Ja

#### Technische Daten

- Netzspannung: VAC (engl. volts alternating current): 380/400/420/440/480
- KVA (Kilovoltampere) 80
- A/c, btu/hr : höchstens 10,6 kW
- Anwendungsgebiet: Der gesamte Körper
- Kühlungsmethode : single cryogen; 2stage refrigeration
- flüssiges Helium: 0,075 l/hr
- Gewicht der Magnete: 4,050 kg

- Abmessungen (Höhe x Breite x Durchmesser): 235 x 215 x 160 cm
- 5-Gauß-Fringe field
- Radial/axial: 2,5/4 m
- Spektroskopie: SVS oder CSI optional
- Magnet: Superconducting
- Kraft, mt/m: 4040/70
- Beschleunigung auf 10 m/min, msec: 0,05
- CPU: Dual Pentium IV
- Speichergröße: 72 GB HD (engl. high definition), 2 GB RAM (engl. random access memory)
- Array Processor: Dual Pentium IV
- Speichergröße 5 x 18 GB HD, 1 GB RAM

### Bildgebung

- Pulse sequences: GRE, IR, FIR, STIR, TrueIR/FISP, FSE, FLAIR, MT, SS-FSE, MT-SE, MTC, MSE, EPI, 3-D: DESS/CISS/ PSIF, GMR, Fett/Wasser sat/exc, weitere
- Wiedergabezeit msec: 1.5 @ 256 x 256
- Echo Zeit, msec: 0,58 @ 256 x 256
- Inversionszeit msec: 22
- Schnittstärke mm: 0,1-200 (2-D), 0,05-20 (3-D)
- FOV: 0,5-40 cm
- FOV offsets: ±20 cm
- Measuring matrix: 64 x 64 to 1024 x 1024
- gezeigte Matrix 1024 x 1024 full screen
- Auflösung, mm : 0,01 in plane

### **2.3. STUDIENBESCHREIBUNG**

Mit Hilfe der genannten Dokumente und Aufnahmen wurde eine Datenbank in Microsoft Excel angelegt, in der alle Parameter zusammengefasst wurden. Folgende Daten wurden dabei mit einbezogen:

- persönliche Daten (Name, Alter, Adresse etc.).

- Lebensumstände (andere Erkrankungen, Lebensgewohnheiten etc.).
- Krankheitsverlauf (Symptomatik bei Vorstellung, OP, Zustand nach OP, Komplikationen etc.).
- Details der einzelnen OP (OP-Methode, Dauer des Klinikaufenthalts etc.).
- Fehlen und/oder Vorhandensein folgender vasaler Strukturen
  - MM-Gefäße
  - Balkenanastomose (mit differenzierter Klassifikation nach Czabanka et al. (15))
  - Extra-Intrakranielle Anastomosen (MMK mit Klassifizierung)
  - PCom
  - A. carotis interna/externa
  - ACA, MCA, PCA

#### 2.4. GRADING DER MENINGEA-MEDIA KOLLATERALE

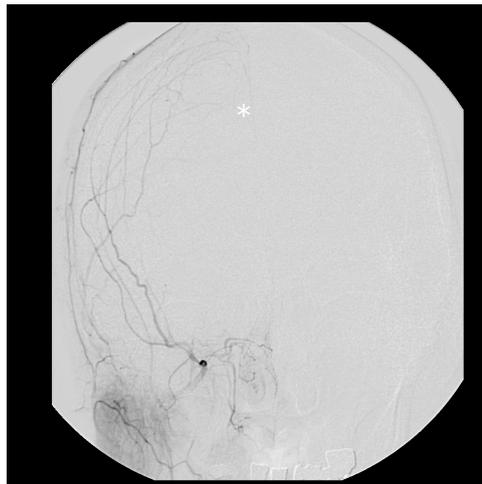
Wie bei der Balkenanastomose gab es zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie für die MMK keine eigene Einteilung um ggf. Feinabstufungen der Stadien vorzunehmen. Die MMK dringt abgehend von der A. facialis durch die Kalotte in das Gehirn ein und möglicherweise mit fortschreitender Zeit immer weiter vor. Hypothetisch lassen sich daher anhand der Eindringtiefe und Ausbildung der MMK Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung ziehen. Zur Überprüfung dieser Vermutung wurde die in Tabelle 3 dargestellte Einteilung vorgenommen.

**Tabelle 3:** Grading der Meningea media Kollateralen (MMK)

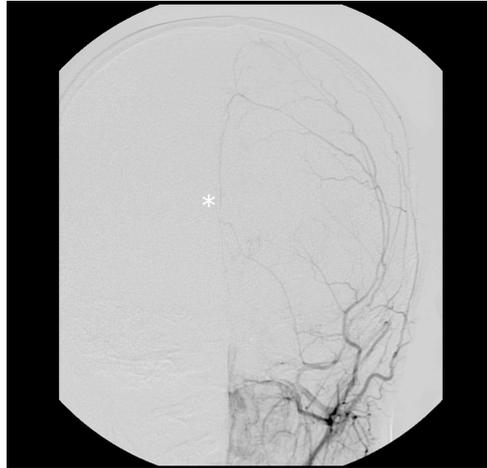
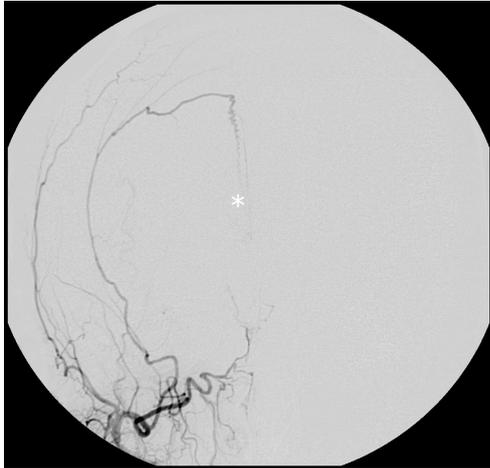
	Parameter
Stadium I	transossärer/transduraler Eintritt
Stadium II	Ausdehnung bis zur Falx cerebri
Stadium III	piale Kollateralen innerhalb der Balkenzisterne

Die verschiedenen Stadien des MMK-Gradings sind in Abbildung 6 dargestellt.

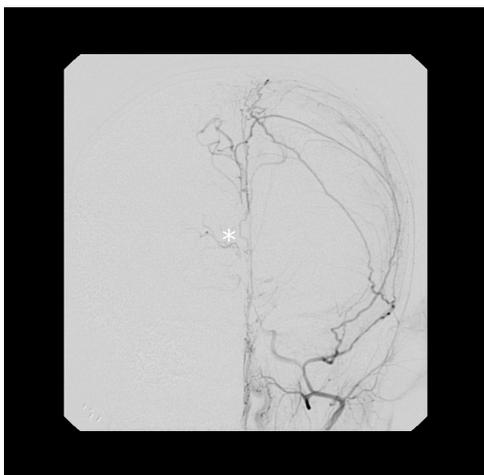
**Stadium I**



**Stadium II**



**Stadium III**



**Abbildung 6:** Einteilung der Meningea-mesia-Kollateralen (MMK) Die Anastomosen sind mit \* gekennzeichnet, je zwei Beispiele pro Stadium. Quelle: Charité Berlin, Abteilung der Neurochirurgie

## **2.5. ANGABEN ZUR STATISTIK**

Diese Datenanalyse hat einen beschreibenden Charakter und war nicht zur quantitativen Überprüfung einer vorab aufgestellten Hypothese ausgelegt. Alle Analysen wurden nur mit Hilfe von deskriptiven statistischen Methoden durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. PATIENTENKOLLEKTIV

##### 3.1.1. ANZAHL UND HERKUNFT DER PATIENTEN

Im Rahmen der Studie wurden 80 Patienten untersucht, die entweder an der MME oder an QMM litten. Die Patienten stammten aus dem europäischen Raum; die genauen Herkunftsländer sind in Tabelle 4 gelistet.

**Tabelle 4:** Herkunft der Patienten

Herkunftsland	Anzahl Patienten
Deutschland	70
Dänemark	5
Island	1
Italien	1
Montenegro	1
Norwegen	1
Schottland	1

##### 3.1.2. ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG BEI MME/QMM

Um eine Vergleichbarkeit mit Literaturdaten zu ermöglichen, wurde die Einteilung der Altersgruppen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung von einem Diagramm aus „Moyamoya Disease Update“ (15) übernommen (siehe Abbildungen 3 und 4).

In der vorliegenden Arbeit traten für das Erstmanifestationsalter vier Häufigkeitsgipfel auf: 15–19 ,20–24 ,40–44 50–54 Jahre (siehe Abbildung 7). Das durchschnittliche Alter bei der Erstmanifestation betrug 34 Jahre.

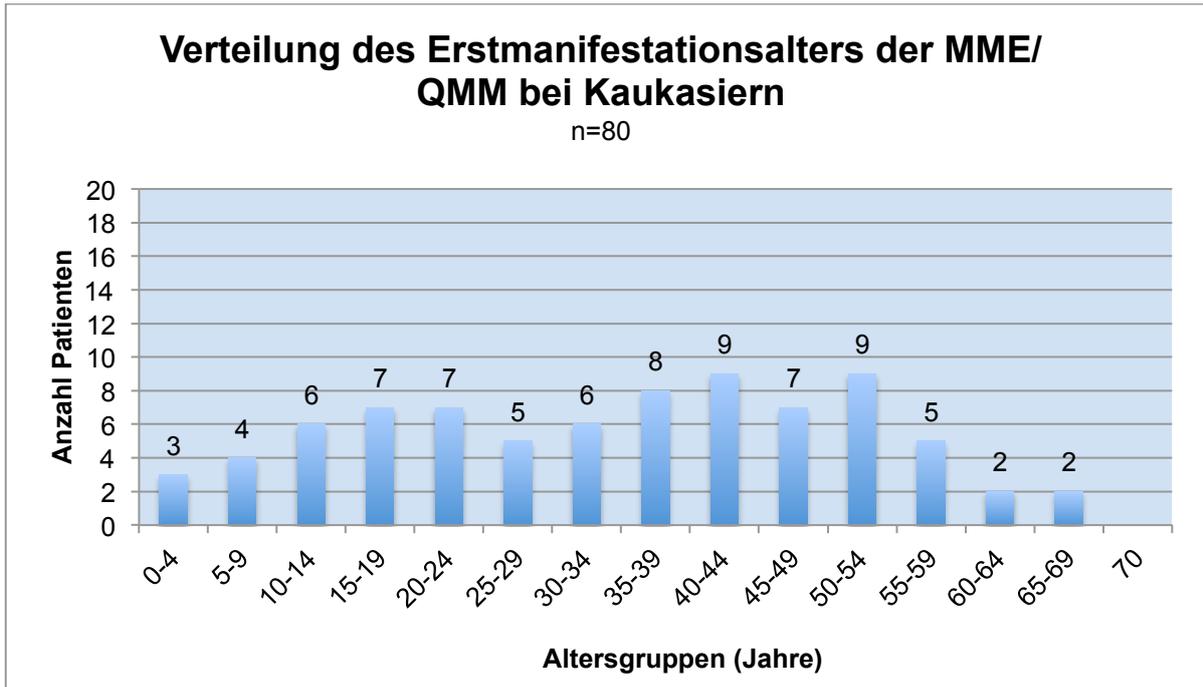


Abbildung 7: Verteilung des Erstmanifestationsalters der MME/QMM bei Kaukasiern

Betrachtet man die MME und QMM getrennt, blieben bei der MME die Altersgipfel in etwa gleich (siehe Abbildung 8). Bei der QMM ergaben sich ebenfalls vier Altersgipfel, diese lagen bei 5–9, 15–19, 45–49 und bei 55–59 Jahren. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erkrankung betrug 28 Jahre.

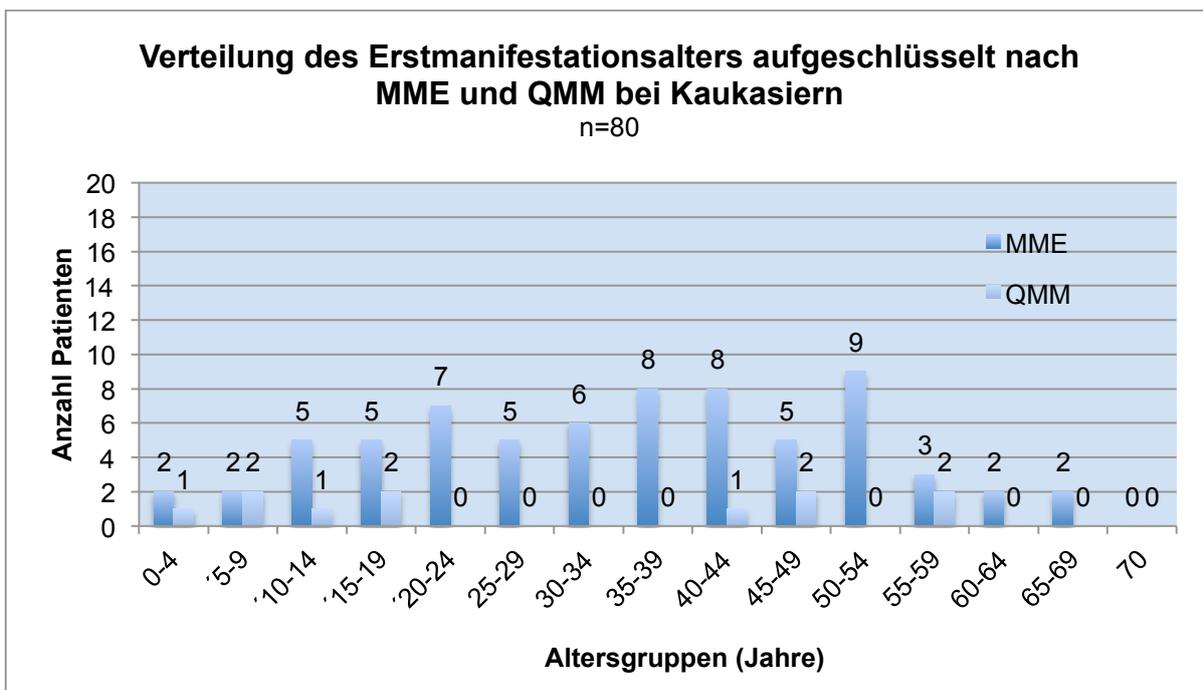


Abbildung 8: Verteilung des Erstmanifestationsalters aufgeschlüsselt nach MME und QMM bei Kaukasiern

Eine zweite Einteilung erfolgte nach Alter und Geschlecht (siehe Abbildung 9). Dabei wurde deutlich, dass insgesamt mehr Frauen als Männer an MME/QMM litten, ihr Anteil betrug 72,5%.

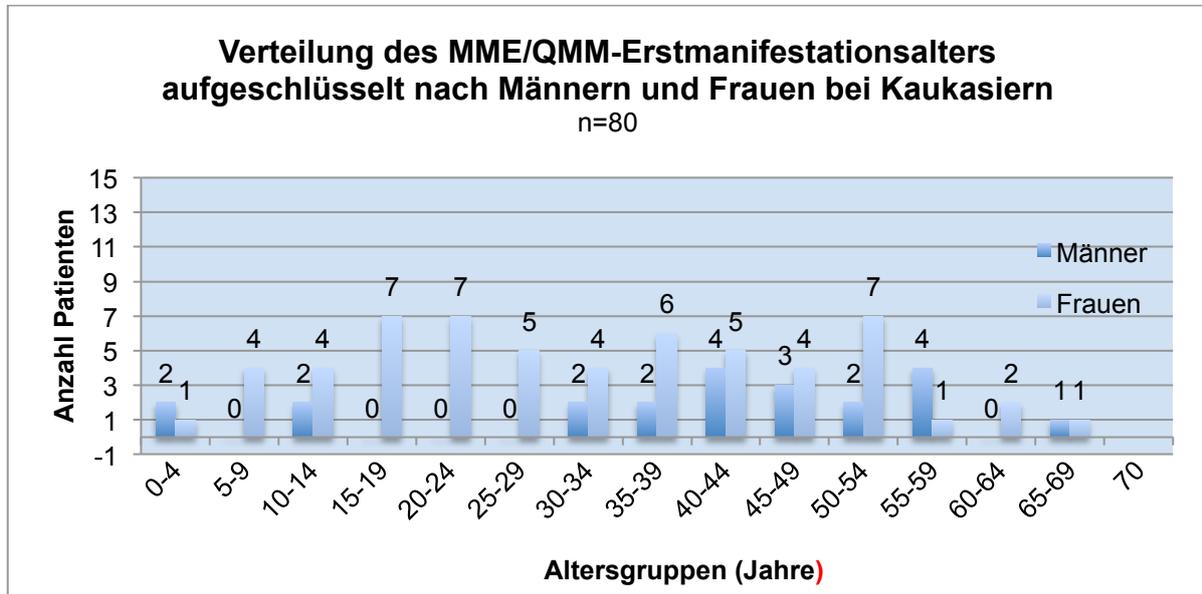


Abbildung 9: Verteilung des MME/QMM-Erstmanifestationsalters aufgeschlüsselt nach Männern und Frauen bei Kaukasiern

### 3.1.3. QUASI-MOYAMOYA

Die QMM-Patienten und deren Vorerkrankungen sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Vorerkrankungen bei Patienten mit QMM

	Initialen	Geschlecht	Alter bei Erstmanifestation	Vorerkrankungen
1.	J.B.	m	2	Zytomegalie-Virusinfektion; zerebrale Vaskulitis
2.	N.G.	m	10	Herpesenzephalitis 2007
3.	M.G.	m	41	Faktor-V-Leiden-Mutation; Hyperhomocysteinämie
4.	K.H.	m	57	Apoplex; APC-(aktiviertes Protein C)-Resistenz
5.	A.H.	w	46	Hydrocephalus malresorptivus
6.	S.K.	w	5	mikrozephaler osteodysplastischer primordialer Kleinwuchs Typ II nach Majewski
7.	F.M.	m	55	Trisomie 21; Strabismus convergens rechts

8.	K.-H.R.	m	48	monoklonale Gammopathie
9.	N.S.	w	7	Neurofibromatose Typ 1
10.	M.T.	w	19	Trisomie 21; Thrombophilie
11.	A.-C.V.	w	19	Grange-Syndrom;Mitralsuffizienz; persistierender Ductus arteriosus

### 3.1.4. SEITENVERTEILUNG

Bei 21 (26,25%) Patienten wurde anhand angiographischer Merkmale eine einseitige MME/QMM-Erkrankung diagnostiziert. Diese Patienten wurden ausschließlich an der erkrankten Hemisphäre operiert. Bei 13 (61,9%) der 21 Patienten mit unilateralem MME/QMM war die linke Seite symptomatisch, während acht Patienten (38%) rechts auffällig wurden (siehe Abbildung 10).

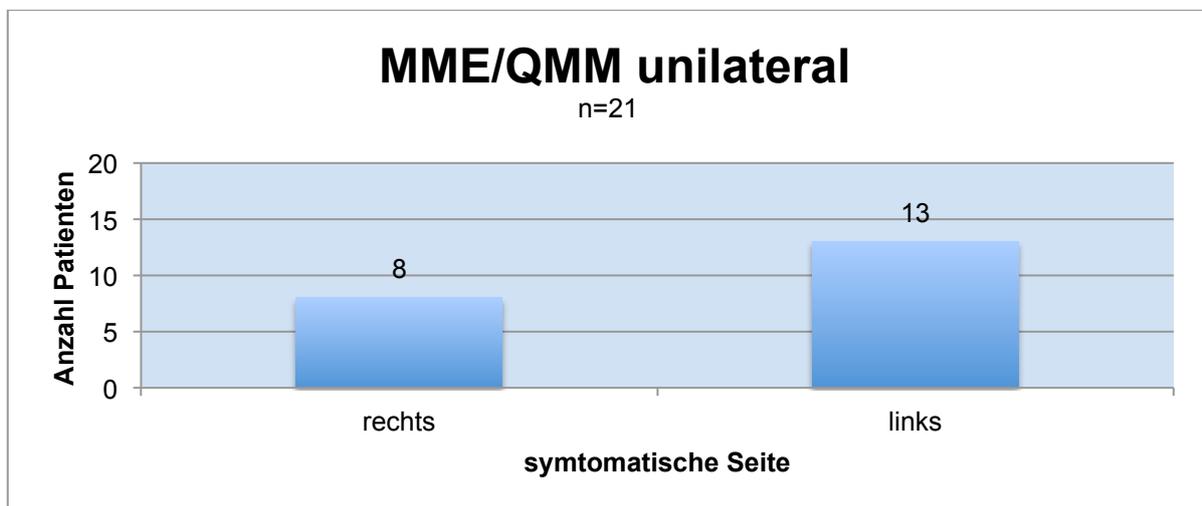


Abbildung 10: Unilaterale MME/QMM-Seitenverteilung

Bei 59 Patienten (73,75%) wurde eine bilaterale MME/QMM-Erkrankung diagnostiziert, Abbildung 11 stellt die Verteilung der symptomatischen Seite der Patienten dar. Patienten mit einer bilateralen MME/QMM wurden zuerst auf der symptomatischen Seite und später, in einer zweiten OP, auf der asymptomatischen Seite operiert.

32 der Patienten mit bilateralem MME/QMM fielen mit Symptomen rechtsseitig auf, 26 hatten linksseitig Symptome. Ein Patient war zwar beidseitig betroffen, entwickelte aber keinerlei Symptome.

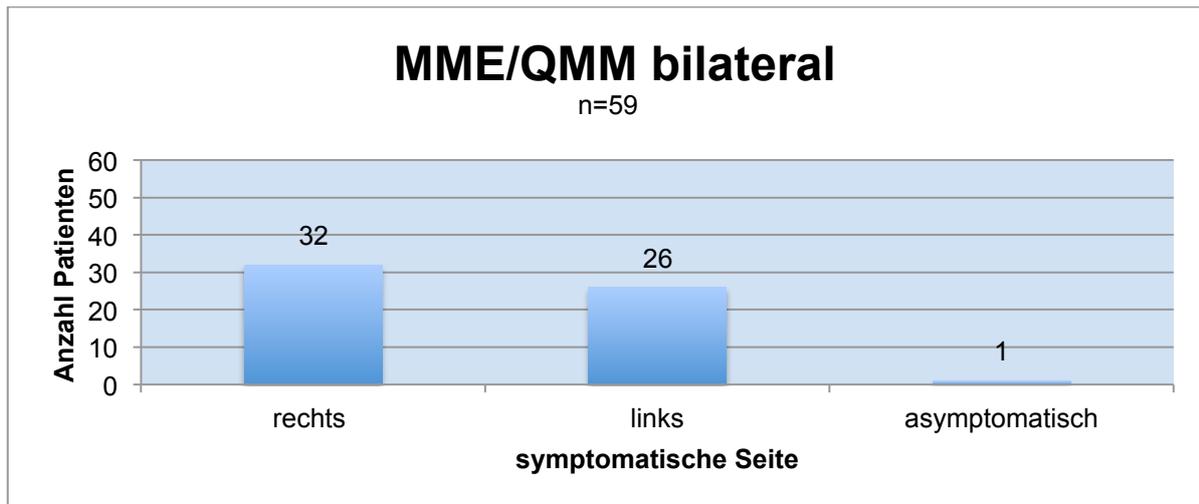


Abbildung 11: Bilaterale MME/QMM, Seitenverteilung der Symptomatik

### 3.2. MÖGLICHE RISIKOFAKTOREN

Aufgrund der Angaben der Patienten wurden Tabakkonsum, Diabetes, Hypertonie und Epilepsie als mögliche Risikofaktoren für eine MME/QMM analysiert. In der folgenden Tabelle 6 sind die relativen Häufigkeiten des Auftretens der zu untersuchenden Risikofaktoren im vorliegenden Patientenkollektiv und in der europäischen Bevölkerung bzw. Weltbevölkerung aufgelistet. Beim Tabakkonsum (19), der Hypertonie (20) und der Diabeteserkrankung (21) lagen die Patienten der vorliegenden Studie jeweils unter dem Durchschnitt. 11,3% der Patienten hatten mindestens einen epileptischen Anfall. Damit lag der Anteil mehr als doppelt so hoch als der weltweite Durchschnitt mit 4–5% (22).

Im Falle des Diabetes und der Epilepsie standen ausschließlich weltweite Zahlen zur Verfügung (21, 22).

Tabelle 6: Relative Häufigkeiten möglicher Risikofaktoren für MME/QMM – Vergleich Patientenkollektiv mit epidemiologischen Daten

	Häufigkeit Patienten	Häufigkeit Europa
Tabakkonsum	13,34%	24,5% <sup>(19)</sup>
Hypertonie	37,5%	44% <sup>(20)</sup>
Diabetes (Typ I und II)	5,6%	6,6% (weltweit) <sup>(21)</sup>
Epilepsie/epileptischer Anfall	11,3%	4-5% (weltweit) <sup>(22)</sup>

### 3.3. SYMPTOME

#### 3.3.1. SCHLAGANFALL

Mögliche Symptome eines Schlaganfalls sind

- Sehstörungen (Gesichtsfeldausfall, Doppelbilder)
- Neglect
- Taubheitsgefühl
- Lähmungserscheinungen im Gesicht, in einzelnen Gliedmaßen oder einer ganzen Körperhälfte.
- Verwirrung, Verständnisstörungen, Orientierungsstörungen
- Sprach- oder Schriftstörungen, Wortfindungsschwierigkeiten
- Schluckstörungen (Dysphagie)

Mit Hilfe der Arztbriefe wurde festgestellt, wie viele der MME/QMM-Patienten vor der Behandlung bereits einen Infarkt erlitten hatten.

Bei vier Patienten (4,3%) trat im Vorfeld ein Infarkt im ACA-Gebiet auf. Bei 13 Patienten (13,75%) fand der Infarkt im MCA-Gebiet statt. Drei Patienten (3,1%) erlitten einen Infarkt im Gebiet der PCA (siehe Abbildung 12).

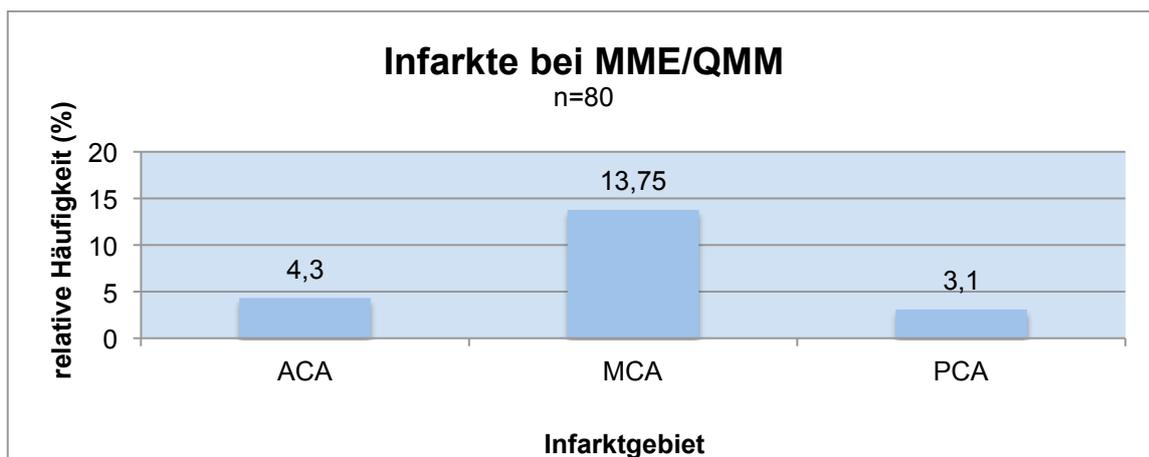


Abbildung 12: Infarkte bei MME/QMM-Patienten vor der OP

Zusätzlich wurden bei 68 Patienten vorhandene MRT-Aufnahmen auf Infarktareale hin untersucht (siehe Abbildung 13). Bei zwölf Patienten waren keine MRT-Aufnahmen

vorhanden. 50 Patienten wiesen Infarktareale in der rechten Gehirnhälfte auf (73,5%), während die linke Seite bei 47 Patienten betroffen war (69,1%). Bei 17 Patienten (25%) wurde rechts kein Infarkt, bei 20 Patienten (29,7%) links kein Infarkt festgestellt. Jeweils eine Aufnahme beider Hemisphären (je 1,47%) konnte nicht beurteilt werden.

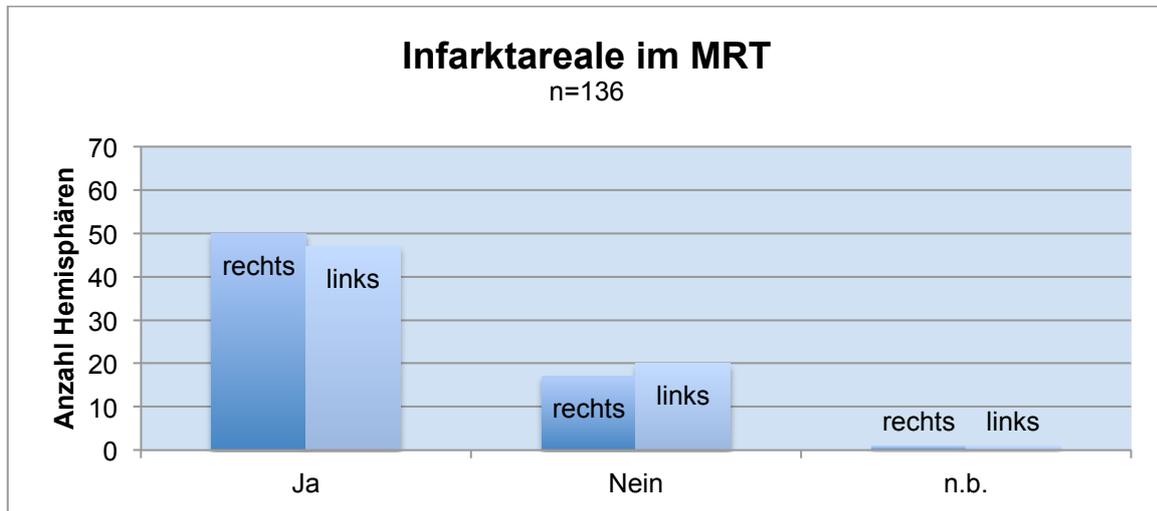


Abbildung 13: Infarktareale im MRT

### 3.3.2. TRANSITORISCHE ISCHÄMISCHE ATTACKEN (TIA)

Ein weiteres mögliches Symptom bei der MME/QMM sind TIA. Die Symptome sind die gleichen, die auch beim Schlaganfall auftreten können, jedoch dauern die Beschwerden höchstens 24 Stunden an und rufen in der Regel keine bleibenden Schäden hervor. Den Arztbriefen war zu entnehmen, dass 35 Patienten (43,75%) präoperativ eine oder mehrere TIA erlitten hatten (siehe Abb. 14).

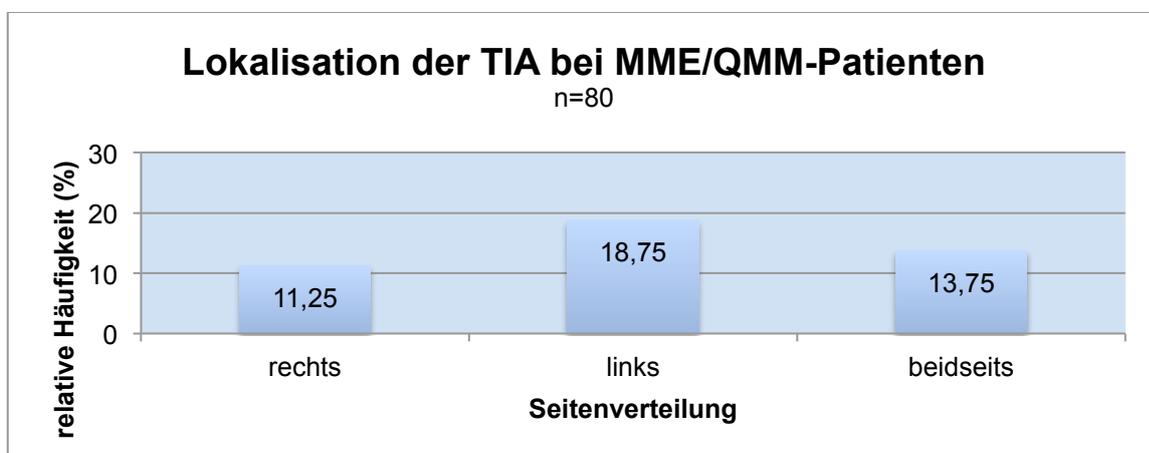


Abbildung 14: Lokalisation der TIA bei MME/QMM-Patienten

### 3.3.3. BLUTUNG ± ISCHÄMIE

Die Altersverteilung der Patienten mit Blutung oder Ischämie + Blutung ist in Tabelle 7 dargestellt. Sechs Patienten (7,5%) wurden durch eine Hirnblutung auffällig. Die Blutungen traten intraventrikulär, intravertebral, subarachnoidal und thalamisch auf. Bei fünf Patienten (6,25%) wurde sowohl eine Ischämie als auch eine intrazerebrale Blutung bei Erstvorstellung festgestellt. Diese Symptomatik trat sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen mittleren Alters auf.

**Tabelle 7:** Altersverteilung bei Patienten mit Erstsymptom Blutung oder Blutung und Ischämie

	Initialien	Alter	Anzahl
Blutung	C.R., N.T.	14	2
	A.T.	27	1
	R-M., R-S.	35	1
	S.W.	52	1
	B.Y.	55	1
Blutung und Ischämie	N.K.	14	1
	F.O.	37	1
	A.H.	46	1
	K.-H.R.	48	1
	M.Z.	49	1

Drei Patienten (3,75%) wurden aufgrund anderer Symptome untersucht und bekamen die Diagnose MME/QMM, bevor ein ischämischer Vorfall oder eine Blutung auftraten.

### 3.4. KLINISCHE MANIFESTATION VON MME/QMM

Bei den MME-Patienten fielen 82,6% der Patienten durch ischämische Vorfälle, 8,6% durch Blutungen, 4,3% durch eine Kombination von Blutung sowie Ischämie und 4,3% durch andere Symptome auf. Bei den QMM-Patienten fielen 81,8% durch ischämische Vorfälle auf, bei 18,1% traten eine Blutung und eine Ischämie auf, bei 4,5% manifestierte sich die Krankheit durch andere Symptome, kein Patient fiel durch eine isolierte Blutung auf (siehe Abbildung 15).

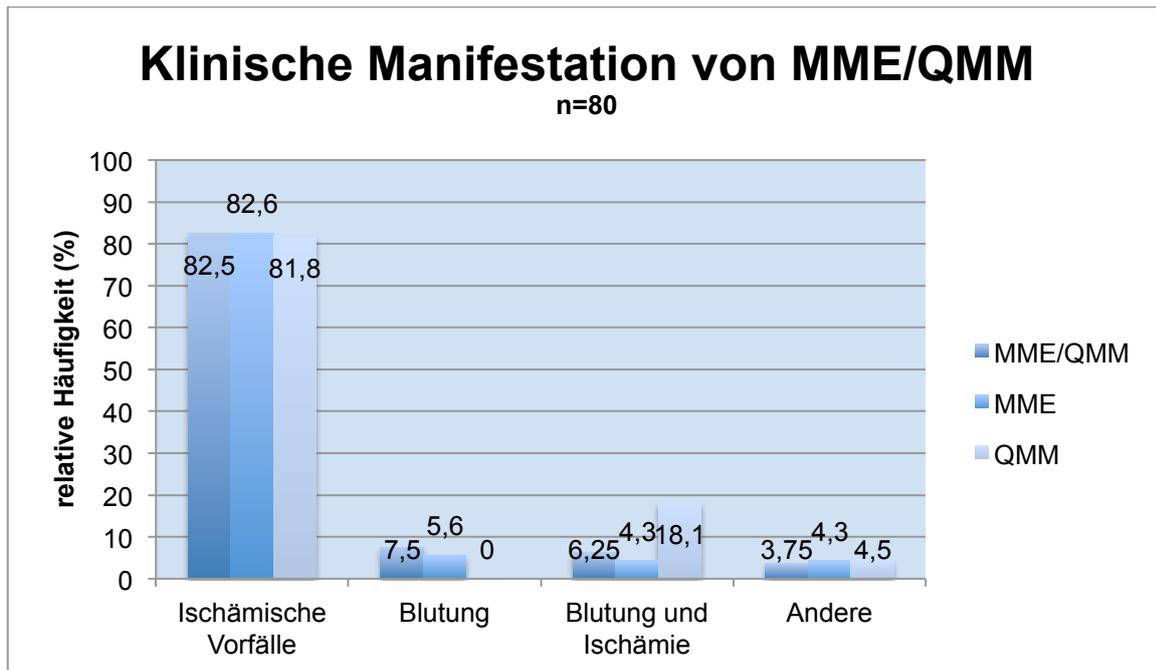


Abbildung 15: Klinische Manifestation von MME/QMM

### 3.5. ANGIOGRAPHISCHE MERKMALE

48 Patienten erhielten in der Klinik oder alio loco eine präoperative Angiographie. Nach der ersten OP wurde von 63 Patienten eine Angiographie angefertigt, nach der zweiten OP von 38 Patienten.

#### 3.5.1. EINTEILUNG NACH SUZUKI

Suzuki entwickelte bereits 1969 eine Stadieneinteilung der MME/QMM (siehe Abbildung 2). Dieses Grading basiert rein auf den angiographischen Aufnahmen der Patienten (1).

In Abbildung 16 sind die auftretenden Häufigkeiten der Suzuki-Stadien in der rechten, der linken Hirnhälfte sowie in beiden Hirnhälften dargestellt. 4,7% der Angiographien waren nicht beurteilbar oder zeigten keine Merkmale nach Suzuki. 3,9% der Hirnhälften konnten der Klasse I und 19% der Klasse II zugeordnet werden. Unter die Klassen III und IV fielen 29,3% und 30,1%. 12,7% der Angiographien zeigten eine Klasse V und 0,8% eine Klasse VI.

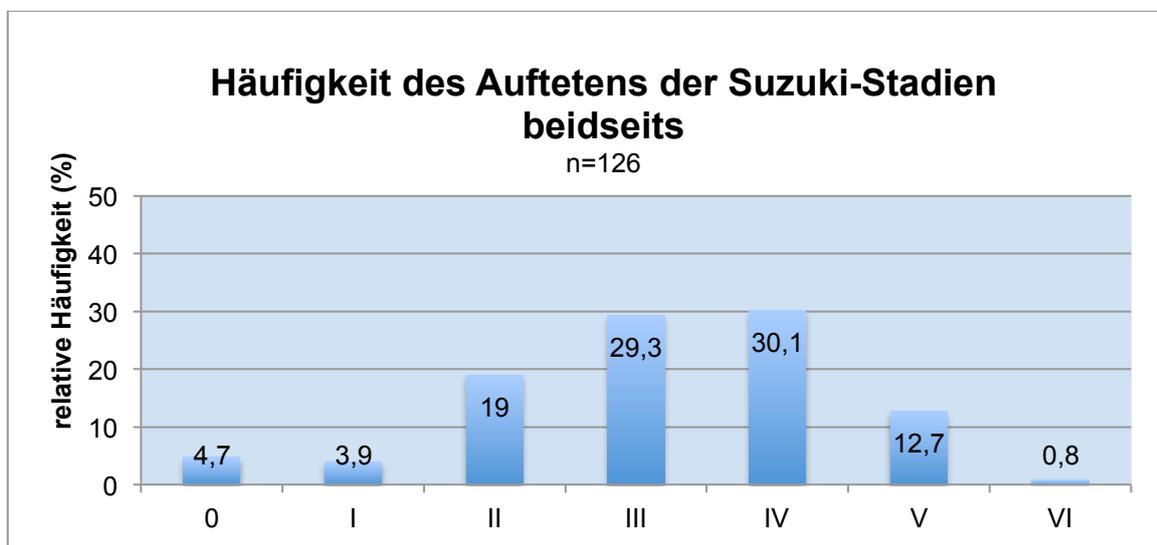
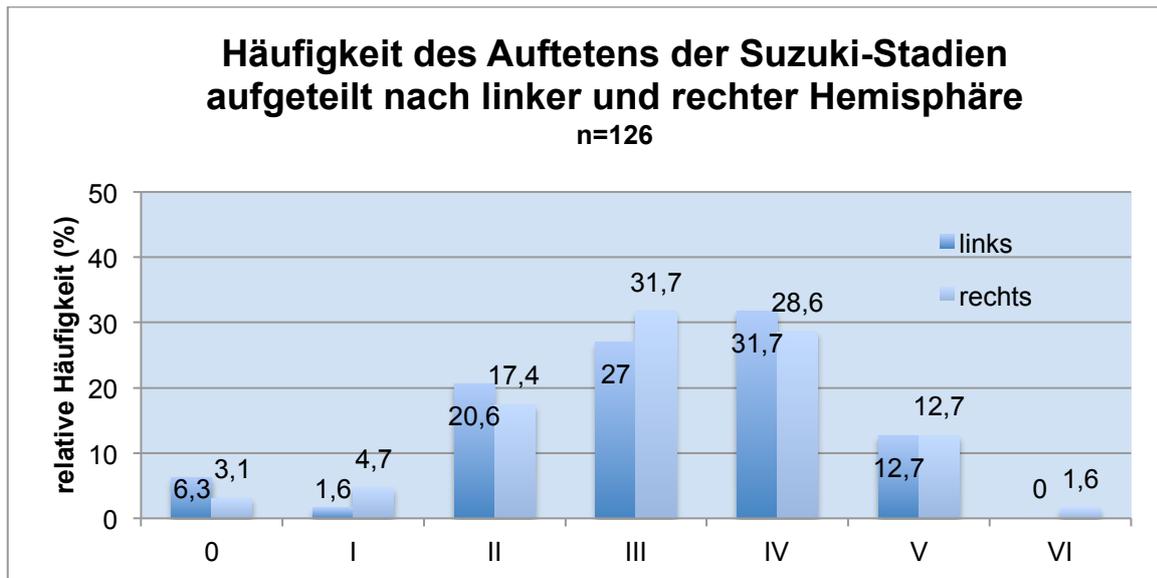


Abbildung 16: Einteilung der angiographischen Befunde nach Suzuki I. Dargestellt sind die seitengetrennten Werte (oben) und die Werte für beide Seiten (unten)

### 3.5.2. STENOSE UND OKKLUSION DER ACA/MCA/PCA

In Abbildung 17 ist dargestellt, bei wie vielen der Patienten in den präoperativen Angiographien eine Stenose oder eine Okklusion der ACA, MCA oder PCA beobachtet wurde.

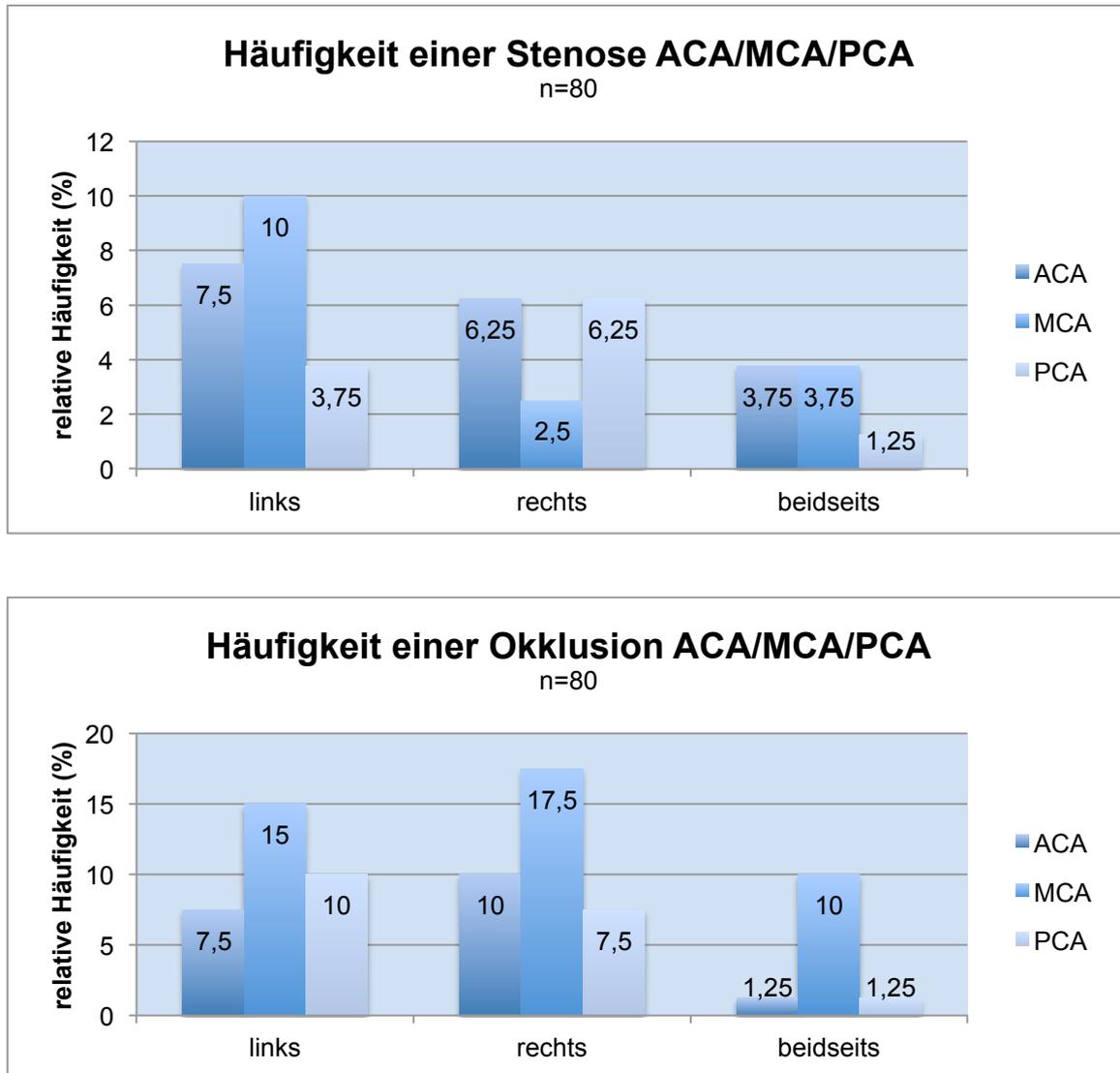


Abbildung 17: Häufigkeit der Stenose (oben) und der Okklusion (unten) der ACA/MCA/PCA

7,5% der Patienten fielen durch eine Stenose der ACA links und 6,25% durch eine der ACA rechts auf. Bei 3,75% waren beide Seiten betroffen Eine Stenose der MCA trat bei 10% links, bei 2,5% rechts und bei 3,75% in beiden Hemisphären auf. Eine Stenose der PCA links war bei 3,75% der Patienten festzustellen, rechts waren 6,25% betroffen und bei 1,25% waren beide Seiten involviert.

Wie in Abbildung 17 zu sehen, zeigten 7,5% der Patienten eine okkludierte linke ACA. Bei 10% der Fälle war die rechte ACA verschlossen und bei 1,25% beide ACA. Eine Okklusion der linken MCA trat bei 15% der Patienten auf, die rechte MCA war in 17,5% der Fälle betroffen. Bei 10% waren sowohl die rechte als auch die linke MCA okkludiert. Die PCA war bei 10% der Patienten links verschlossen, in 7,5% der Fälle rechts. Auch hier gab es Patienten die einen beidseitigen Verschluss zeigten, der Anteil dieser betrug 1,25%

### 3.5.3. MOYAMOYA GEFÄßE

Die Angiographien wurden sowohl präoperativ als auch nach der ersten und zweiten OP im Hinblick auf das Vorhandensein oder Fehlen von MM-Gefäßen ausgewertet. Präoperativ zeigten 96,8% der untersuchten Hemisphären MM-Gefäße, lediglich 3,2% wiesen keine MM-Gefäße auf (siehe Abbildung 18). Nach der ersten OP lag der relative Anteil an Patienten mit MM-Gefäßen bei 94,2%, der ohne bei 4%. Bei 1,6% waren die Angiographien in Bezug auf die MM-Gefäße nicht beurteilbar. Nach der zweiten Operation zeigten 100% der auch auf der asymptotischen Seite operierten Patienten MM-Gefäße (siehe Abbildung 18)

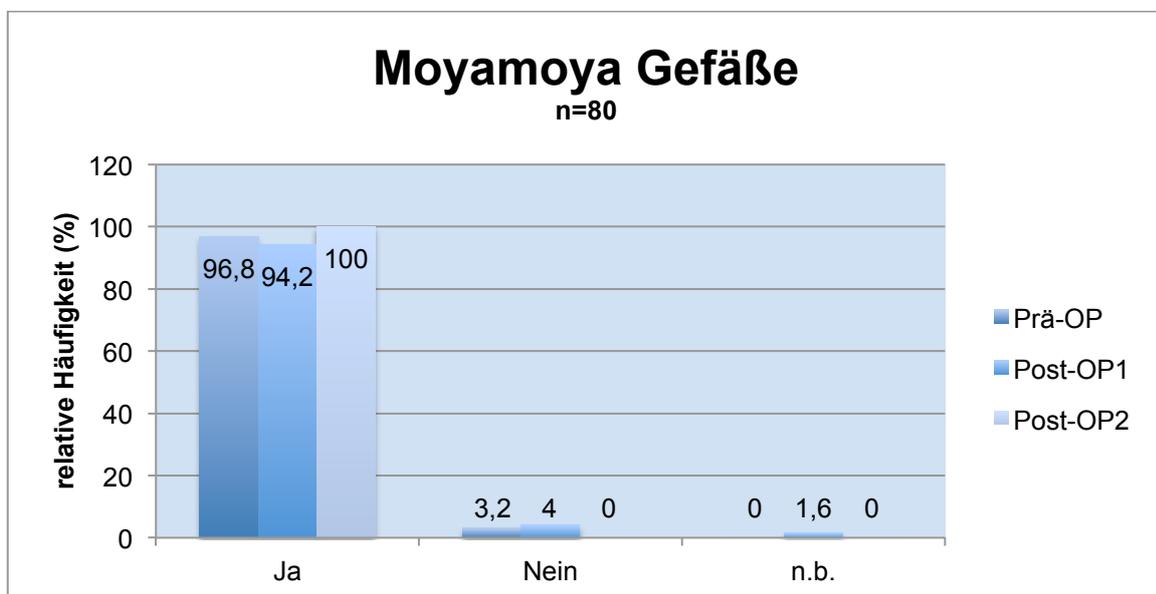
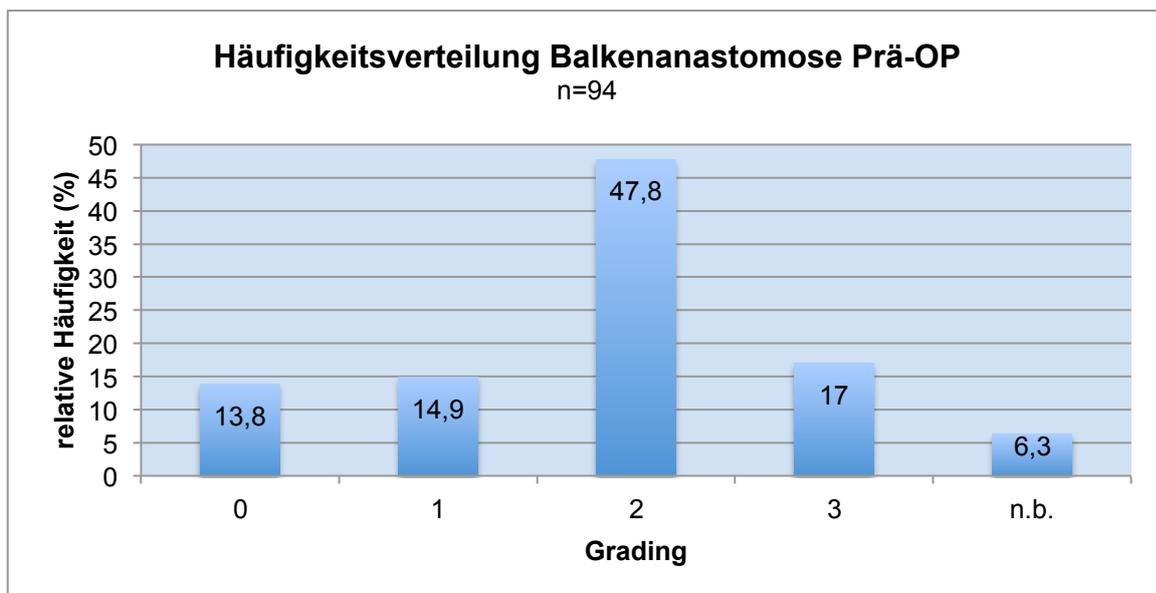


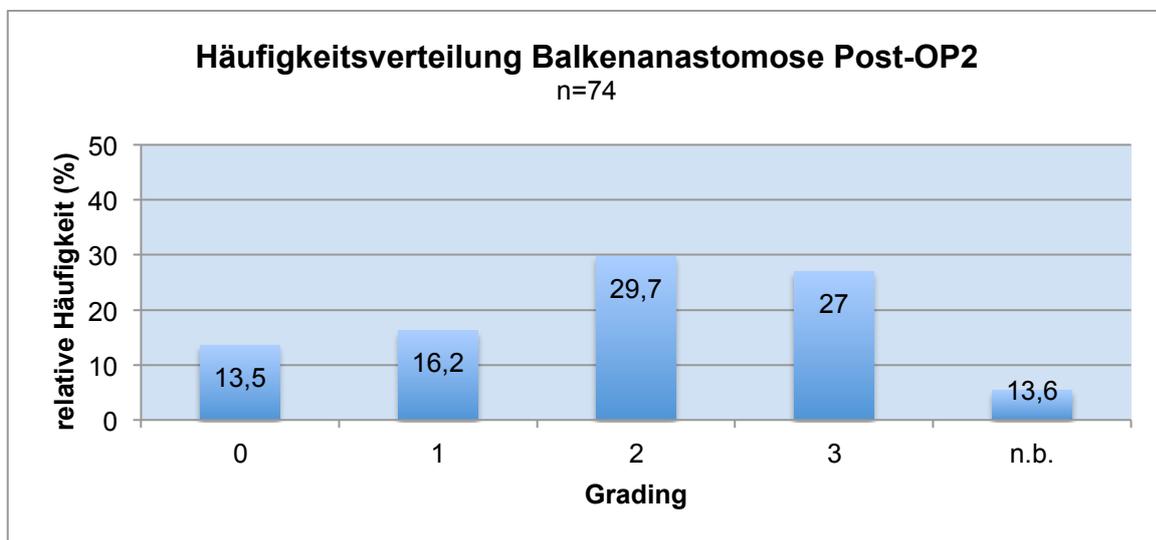
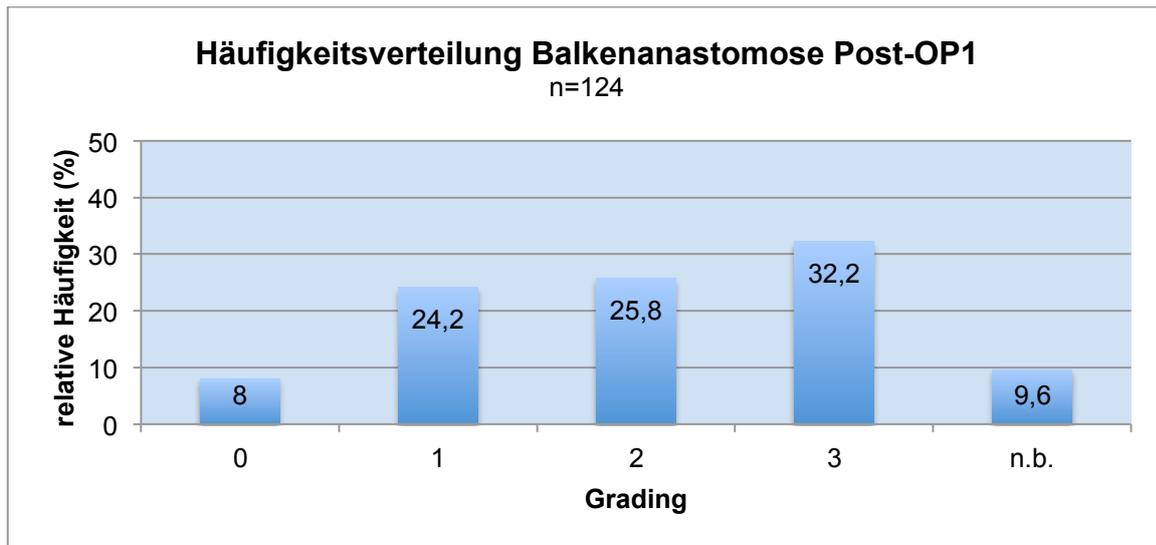
Abbildung 18: Häufigkeit des Auftretens von Moyamoya-Gefäßen Prä-OP, Post-OP1 und Post-OP2

### 3.5.4. BALKENANASTOMOSE UND ENTWICKLUNG DER BALKENANASTOMOSE

In die Auswertung der Angiographien hinsichtlich des Vorhandenseins oder des Fehlens der Balkenanastomose wurden präoperative und postoperative Bilder (Post-OP1 und Post-OP2) mit einbezogen und jede Hemisphäre einzeln untersucht. Dabei wurde das in der Einleitung vorgestellte Grading von Czabanka et al. verwendet (siehe Abbildung 5).

Der Anteil der Hemisphären mit einer Grad 3-Balkenanastomose lag präoperativ bei 17% liegt, bei 13,8% war keine Balkenanastomose zu erkennen. Bei den meisten Hemisphären (47,8%) trat eine Grad 2 Balkenanastomose auf, bei 14,9% eine Grad 1, 6,3% der Hemisphären waren nicht beurteilbar. Nach der ersten OP hatten 32,2% der Hemisphären eine Balkenanastomose Grad 3, 8% wiesen keine Balkenanastomose auf. Eine Balkenanastomose Grad 2 lag bei 25,8% der Hemisphären vor und bei 24,2% der Hemisphären ein Grad 1. Auch Post-OP1 war ein gewisser Anteil (9,6%) nicht beurteilbar. Nach der zweiten OP lag der Anteil der Grad 3 Balkenanastomosen bei 27%, der Anteil der Grad 0-Balkenanastomosen bei 13,5%. Am häufigsten war Post-OP2 die Grad 2-Balkenanastomose zu finden (29,7%). 16,2% wiesen eine Grad 1 Balkenanastomose auf, 13,6% der Hemisphären waren nicht zu beurteilen (siehe Abbildung 19).

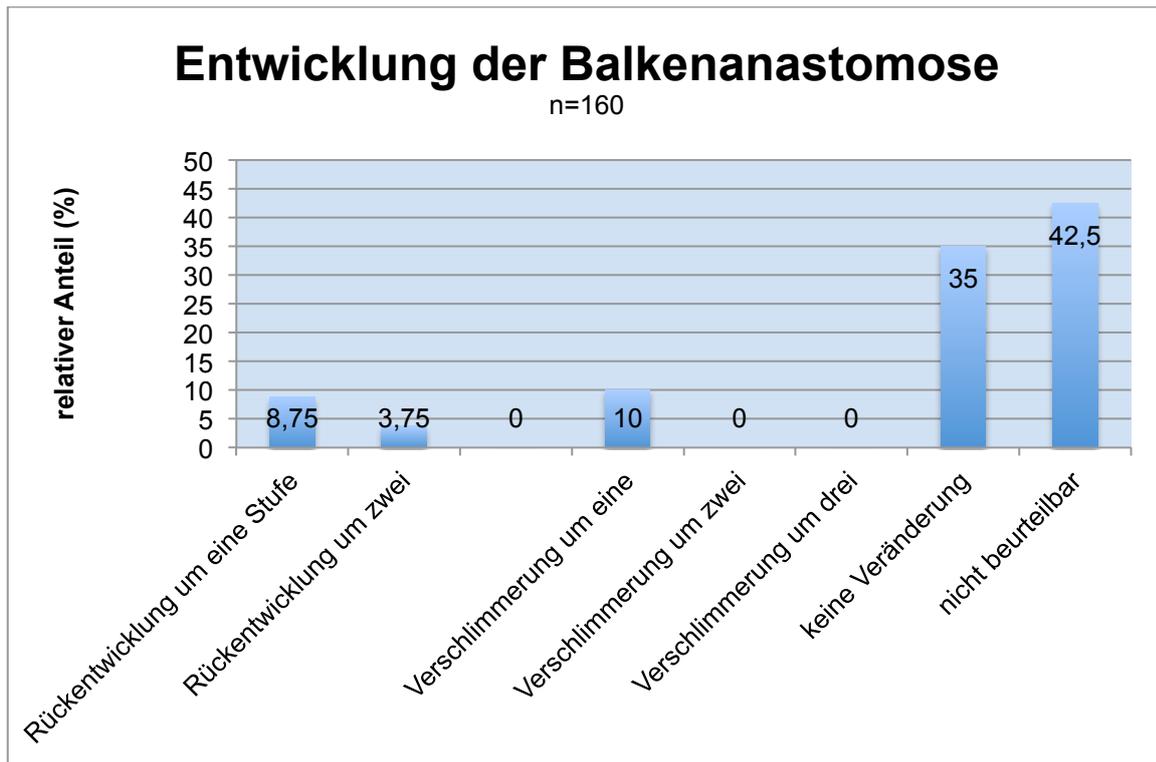




**Abbildung 19:** Häufigkeitsverteilung der Balkenanastomose nach dem Grading von Czabanke et al. (siehe Abbildung 5) Prä-OP (oben), Post-OP1 (Mitte) und Post-OP2 (unten)

Um eventuelle Veränderungen der Balkenanastomose nach den OP zu dokumentieren, wurden die präoperativen Angiographien mit den Angiographien nach der ersten beziehungsweise bei einer bilateralen Erkrankung nach der zweiten OP verglichen (siehe Abbildung 20). Bei 35% der Hemisphären war keine Veränderung zu erkennen, bei 8,75% der Hemisphären entwickelte sich die Balkenanastomose um einen Grad zurück und bei 3,75% um zwei Grade.

Eine Verschlimmerung des Zustandes um einen Grad fand bei 10% der Hemisphären statt. 42,5% der Hemisphären waren nicht vergleichbar, da nur eine Angiographie vorlag.

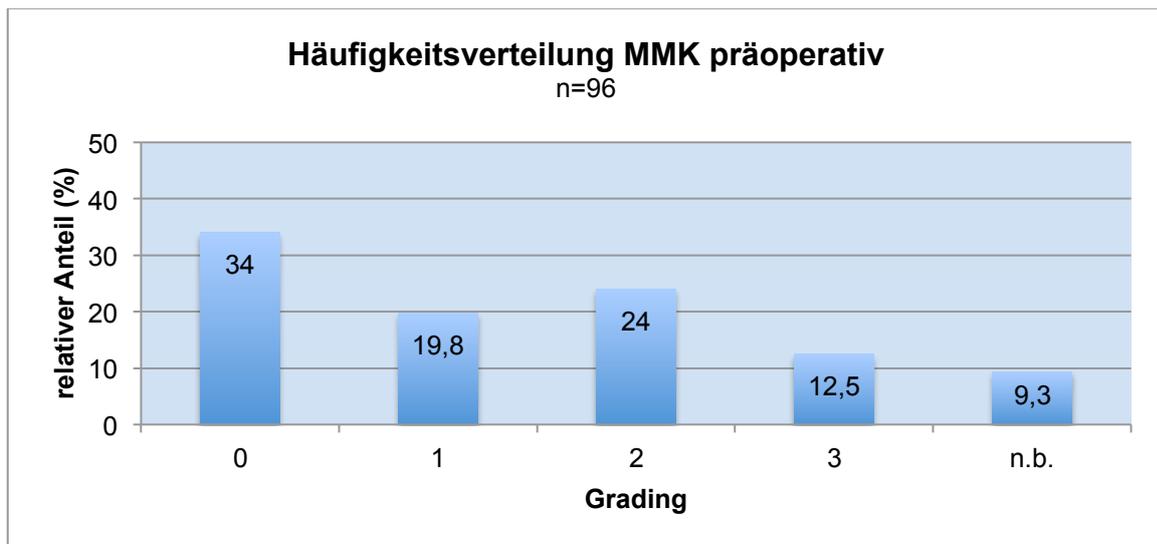
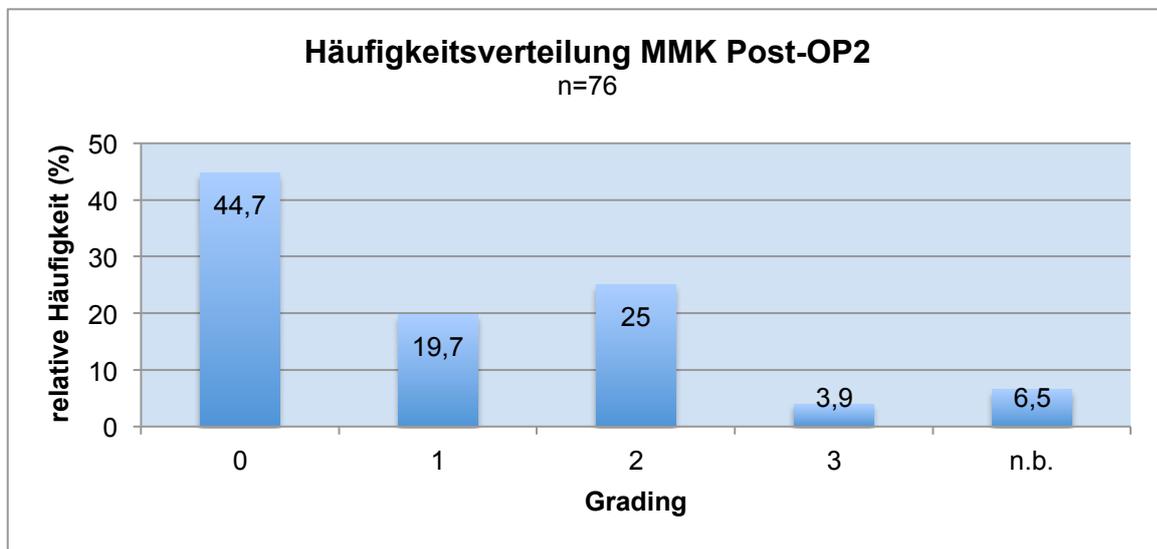
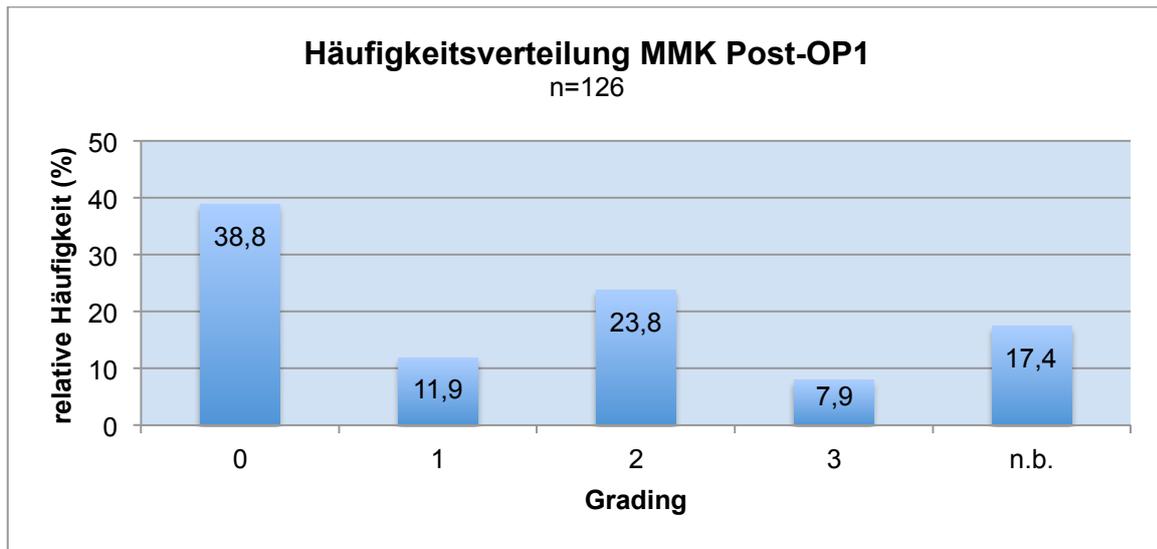


**Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der Entwicklung der Balkenanastomose**  
 Dargestellt sind die Veränderungen vom präoperativen zum postoperativen Zustand (PostOP1 bei unilateraler und PostOP2 bei bilateraler MME/QMM) nach der Einteilung von Czabanke et al. (siehe Abbildung 5)

### 3.5.5. MENINGEA MEDIA-KOLLATERALE

Das Vorhandensein der MMK hat zusätzlich zur diagnostischen Bedeutung auch Einfluss auf die Wahl der OP-Methode. Ein Vorhandensein einer MMK in einer Hirnhälfte schließt eine OP mittels EMS und EMDGS aus, da dabei die MMK leicht verletzt werden kann. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Untersuchung der MMK das in Tabelle 3 vorgestellte Grading benutzt. Dabei wurde nach präoperativen und postoperativen (Post-OP1 und -2) Angiographien unterschieden und jede Hemisphäre einzeln betrachtet (siehe Abbildung 21). Präoperativ wiesen 34% der 96 untersuchten Hemisphären keine MMK auf, 19,8% hatten eine Grad 1 MMK, 24% eine Grad 2 MMK und bei 12,5% war eine MMK Grad 3 zu finden. 9,3% der Hemisphären waren in Bezug auf die MMK nicht beurteilbar.

Nach der ersten OP war bei 38,8% (n=126) keine MMK zu finden, 11,9% wiesen eine MMK Grad 1 auf, 23,8% eine Grad 2 und bei 7,9% der Hemisphären war eine MMK Grad 3 zu sehen. Zu diesem Zeitpunkt waren 17,4% der Hemisphären nicht beurteilbar.



**Abbildung 21:** Häufigkeitsverteilung der Meningea-Media Kollaterale nach dem in Tabelle 5 dargestellten Grading Prä-OP (oben), Post-OP1 (Mitte) und Post-OP2 (unten)

Nach der zweiten OP wurden 76 Hemisphären ausgewertet. 44,7% wiesen keine MMK auf, bei 19,7% war eine MMK Grad 1 zu finden. Die MMK Grad 2 konnte bei 25% diagnostiziert werden, bei 3,9% fand sich eine MMK Grad 3. 6,5% der Hemisphären waren nicht beurteilbar.

### 3.5.6. ARTERIA COMMUNICANS POSTERIOR (PCOM)

Die Post-OP1 Angiographien wurden hinsichtlich der Detektierbarkeit der Pcom analysiert (siehe Abbildung 22). Bei 28,75% der Patienten war die Pcom zu finden, bei 66,35% war sie nicht sichtbar, bei 5% waren die Angiographien nicht beurteilbar.

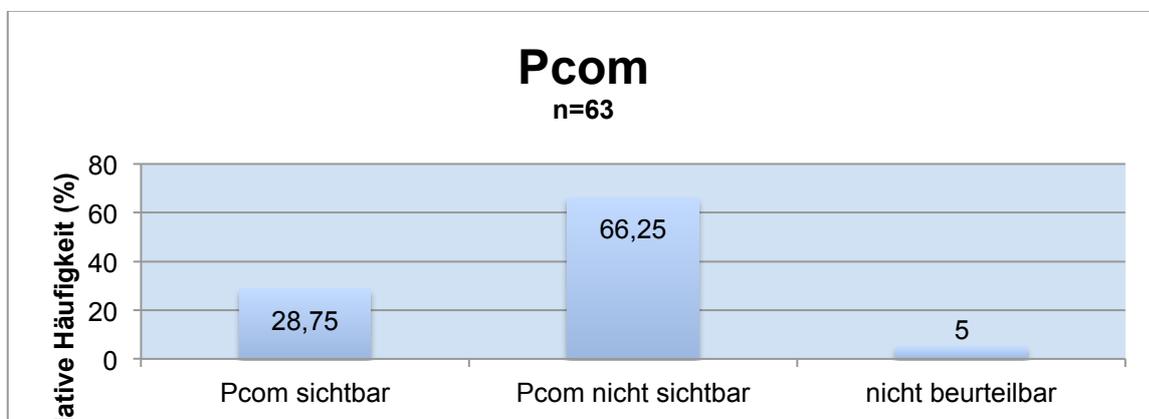


Abbildung 22: Nachweisbarkeit der Pcom in der präoperativen Angiographie

### 3.5.7. A. VERTEBRALIS UND A. BASILARIS

Bei einer MME/QMM kann sowohl die hintere als auch die vordere Zirkulation betroffen sein. Abbildung 23 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen die A. vertebralis oder/und die A. basilaris betroffen waren.

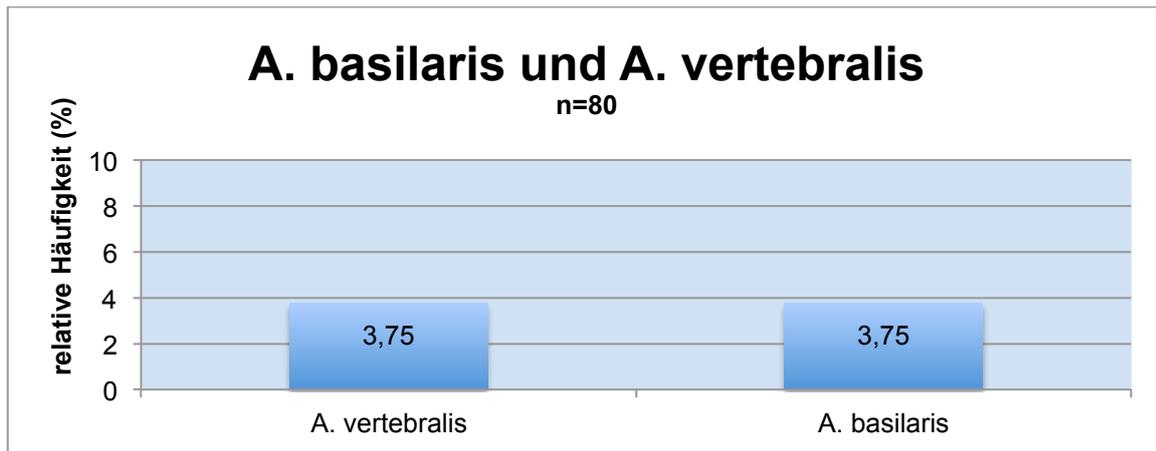


Abbildung 23: Häufigkeit der Einbeziehung der A. basilaris und/oder A. vertebralis

### 3.6. AUSWERTUNG NACH DEM GRADING VON CZABANKA ET AL.

Die Patientendaten in der vorliegenden Studie wurden auch mit Hilfe des von Czabanka vorgeschlagenen Gradings (siehe Tabelle 1), das DSA-, MRI- und CVRC-Daten einschließt, ausgewertet. Da nicht bei allen Patienten die nötigen Informationen vorlagen, konnten insgesamt nur 30 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden (siehe Tabelle 8).

Laut Czabanka et al. soll mit Hilfe dieses Gradings zwischen einer milden Form (1–2 Punkte), einer moderaten Form (3–4 Punkte) und einer schweren Form (5–6 Punkte) unterschieden werden können (2).

Tabelle 8: Auswertung der Patientendaten nach dem Grading von Czabanka et al.

	Patient	DSA		CVRC		MRT		Insgesamt	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	S.A.	2	3	2	2	1	0	5	5
2	B.A.	2	3	2	2	1	0	5	5
3	M.B.	2	3	0	0	0	0	2	3
4	I.C.	3	2	2	2	0	0	5	4
5	C.D.	3	3	2	2	0	0	5	5
6	N.E.	2	2	2	2	0	0	4	4
7	O.E.	2	2	2	2	1	0	5	4
8	U.F.	2	3	2	2	0	0	4	5
9	N.G.	2	3	0	0	0	0	2	3
10	S.H.	3	3	2	2	0	0	5	5
11	K.H.	2	2	2	2	0	0	4	4
12	I.H.	1	1	2	0	1	1	4	2
13	N.K.	2	3	2	2	0	0	4	5
14	S.K.	3	2	2	2	0	0	5	4

15	M.L.	3	3	2	2	0	1	5	6
16	M.M.	3	2	0	0	0	0	3	2
17	F.M.	3	3	0	0	0	0	3	3
18	W.N.	2	2	2	0	0	0	4	2
19	L.N.	1	1	2	2	0	0	3	3
20	Y.N.	3	2	2	2	0	0	5	4
21	F.O.	3	4	3	3	2	0	6	5
22	C.R.	3	2	0	0	0	0	3	2
23	U.S.	3	3	2	2	0	0	5	5
24	P.S.	3	3	2	2	1	0	6	5
25	D.S.	2	2	2	2	0	0	4	4
26	M.T.	3	3	4	4	0	0	5	5
27	N.T.	3	3	2	2	0	0	5	5
28	A.-C.V.	3	3	2	2	1	0	6	5
29	S.W.	2	2	2	2	0	0	4	4
30	S.W.	3	3	0	0	1	0	4	3

Nach der Einteilung von Czabanka et al. waren 10% der Hemisphären einer milden Form, 43,3% einer moderaten Form und 46,6% einer schweren Form der MME/QMM zuzuordnen (siehe Abbildung 24).

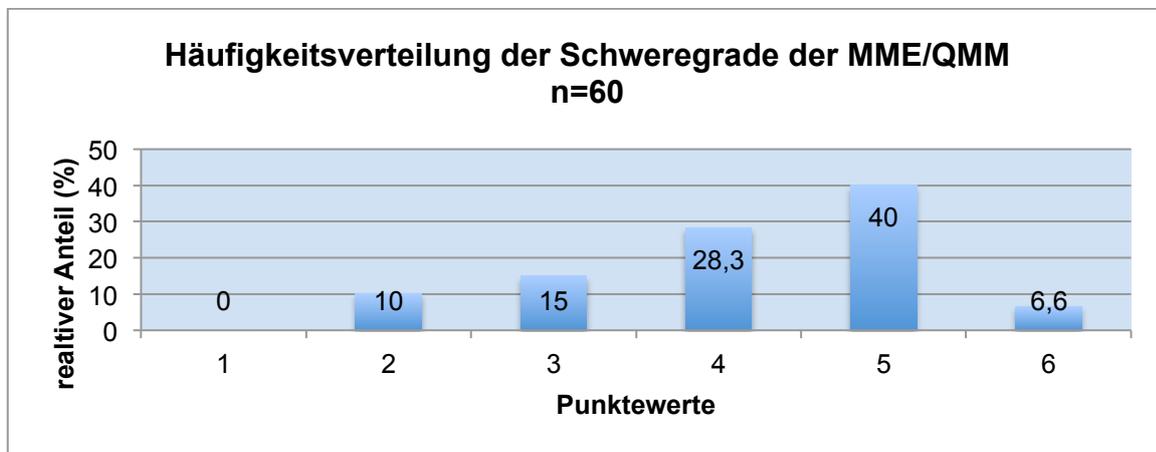


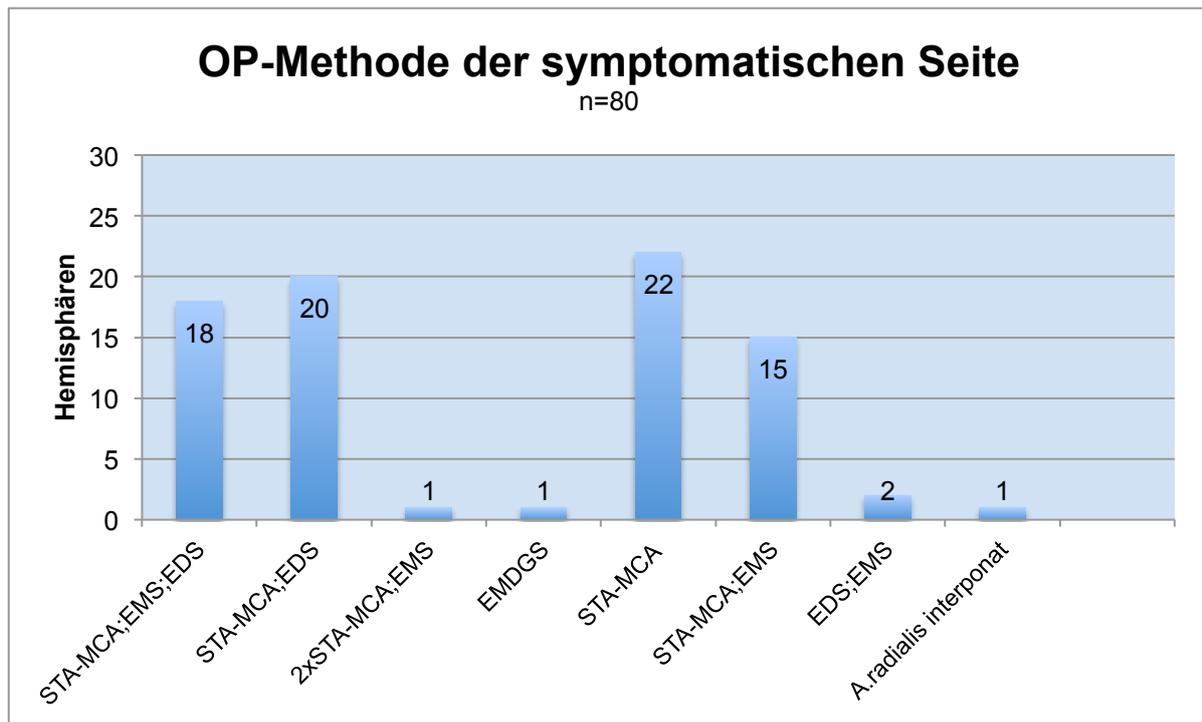
Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung des Schweregrades der MME/QMM nach dem Grading von Czabanka et al. (siehe Tabelle 1)

### 3.7. THERAPIEMODALITÄTEN

#### 3.7.1. OPERATION DER SYMPTOMATISCHEN SEITE

Die symptomatischen Hemisphären wurden mit verschiedenen Methoden operiert. In Abbildung 25 ist die jeweilige Häufigkeit der Verwendung dieser Methoden für alle Patienten dargestellt. Bei 22 Patienten wurde ein STA-MCA Bypass eingesetzt, bei 20

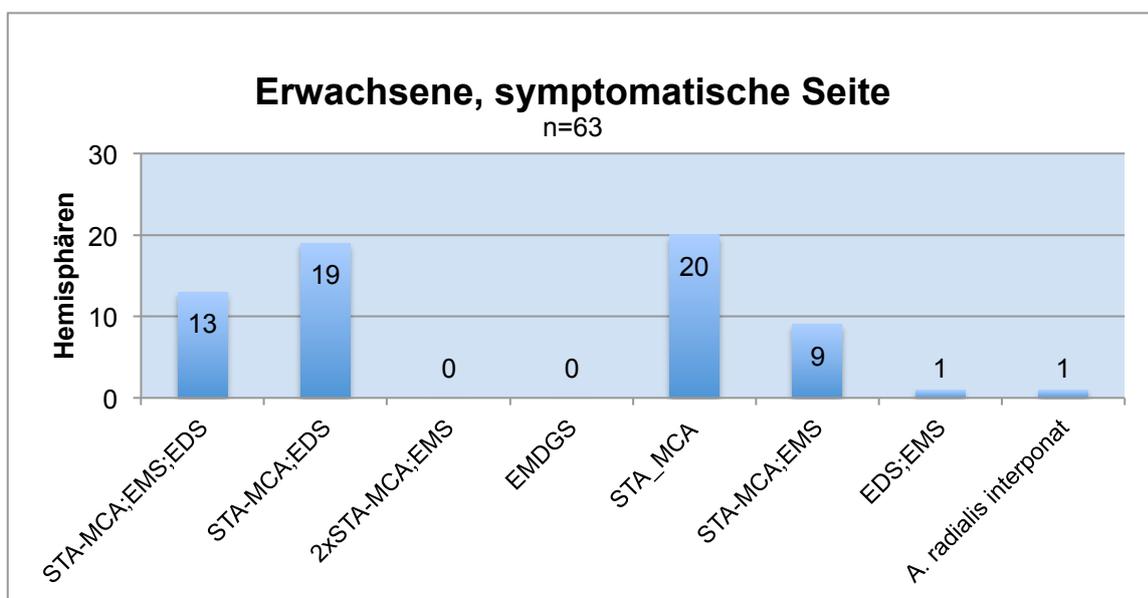
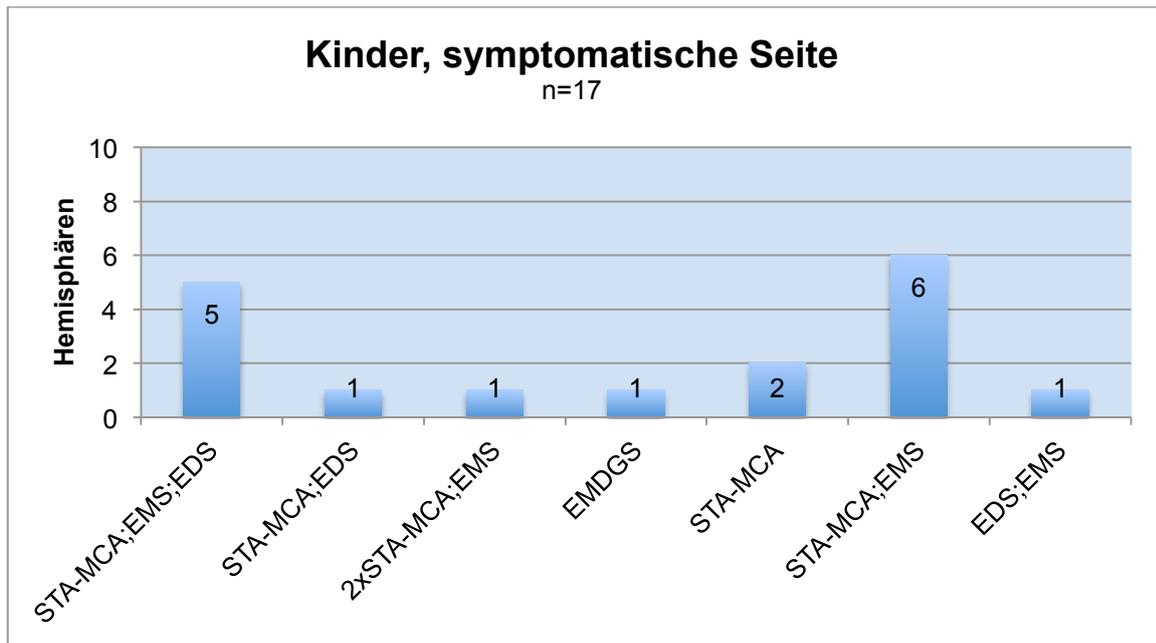
Patienten eine Kombination aus STA-MCA und EDS, bei 18 Patienten kam zusätzlich noch die EMS hinzu. Auch die Kombination aus STA-MCA und EMS wurde in 15 Fällen angewandt. Jeweils einmal wurde eine EMDGS und ein A. radialis Interponat verwendet. In einem Fall wurde ein doppelter STA-MCA Bypass mit EMS benutzt und bei zwei Patienten eine Kombination aus EMS und EDS.



**Abbildung 25: Häufigkeit verwendeter Operationsmethoden auf der symptomatischen Seite (gesamtes Patientenkollektiv)**

EDS = Enzephalo-Duro-Synangiöse; EDGS = Enzephalo-Duro-Galeo-Synangiöse; EMDGS = Enzephalo-Myo-Duro-Galeo-Synangiöse; EMS = Enzephalo-Myo-Synangiöse), STA-MCA = engl superficial temporal artery to middle cerebral artery

In Abbildung 26 sind die verwendeten OP-Methoden nach Kindern und Erwachsenen aufgeteilt. Bei den Kindern wurden zwei Fälle ohne Anlage eines STA-MCA Bypasses operiert und rein über EDS und EMS bzw. EMDGS revaskularisiert. Zwei Kinder wurde mittels STA-MCA Bypass operiert, die restlichen 13 mittels kombinierter Methoden. Bei den Erwachsenen wurde je ein Patient mittels EDS, EMS bzw. eines A. radialis Interponates operiert. Bei 20 Patienten wurde direkt über STA-MCA Bypass revaskularisiert, die restlichen 41 Patienten unterzogen sich einer kombinierten OP.



**Abbildung 26: Häufigkeit verwendeter Operationsmethoden auf der symptomatischen Seite (Kinder oben, Erwachsene unten)**

EDS = Enzephalo-Duro-Synangiöse; EDGS = Enzephalo-Duro-Galeo-Synangiöse; EMDGS = Enzephalo-Myo-Duro-Galeo-Synangiöse; EMS = Enzephalo-Myo-Synangiöse), STA-MCA = engl superficial temporal artery to middle cerebral artery

### 3.7.2. OPERATION DER ASYMPTOMATISCHEN SEITE

Auch die asymptotischen Hemisphären wurden mit verschiedenen OP-Methoden behandelt (siehe Abbildung 27). In 24 Fällen wurde mit einer Kombination aus STA-MCA und EDS operiert, in 13 Fällen wurde ein reiner STA-MCA Bypass verwendet. Bei fünf Patienten wurde der STA-MCA Bypass mit der EMS kombiniert. In jeweils einem

Fall wurden die EDGS, die EMS und die EDS mit Galea-Periost-Schwenklappen angewandt. Bei zwei Patienten wurde mittels EDS und EMS operiert.

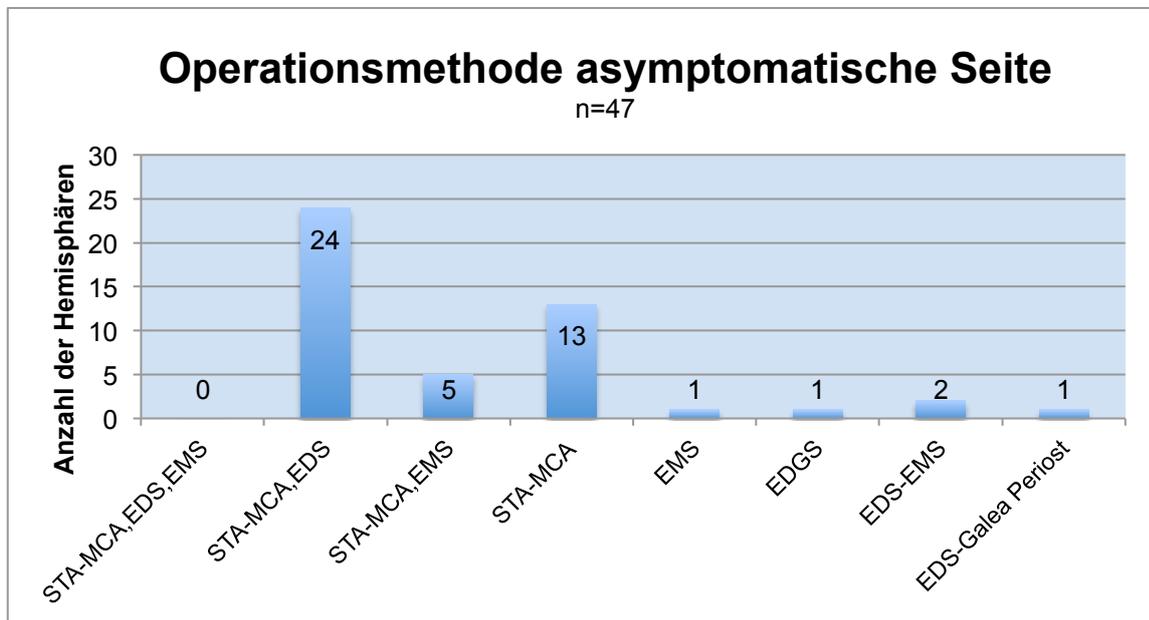
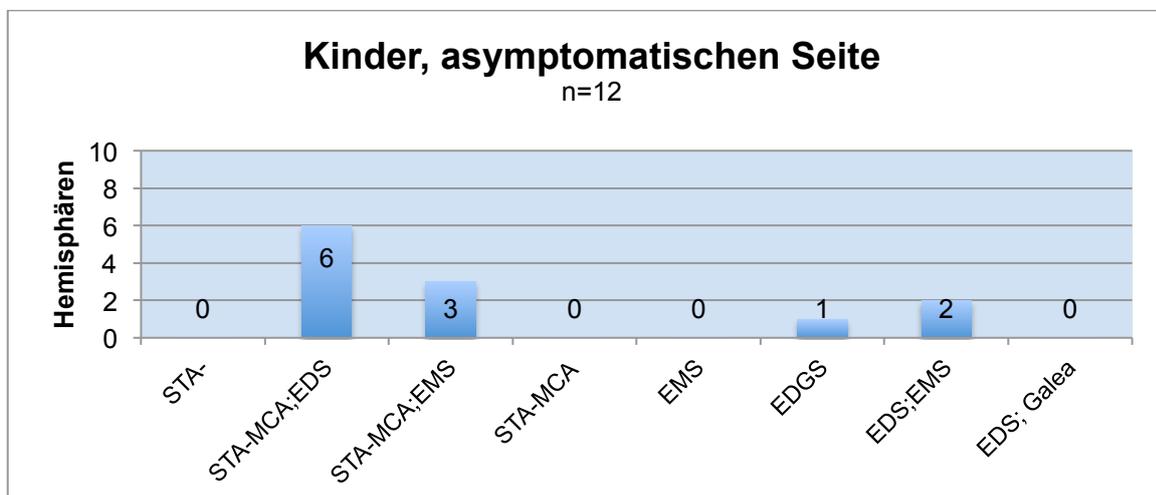
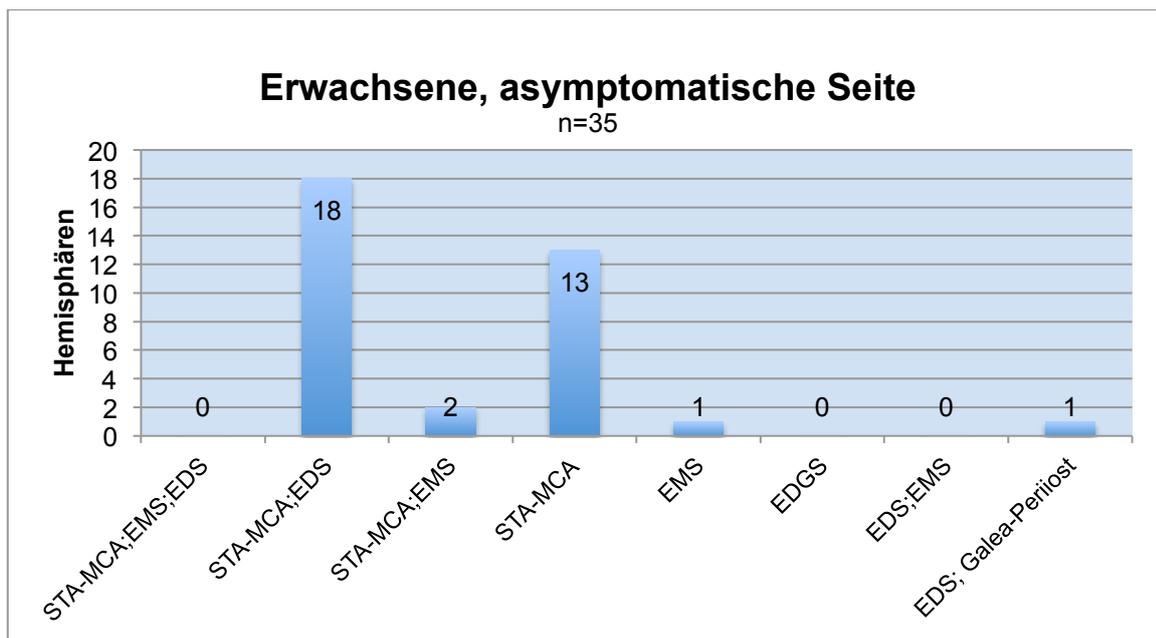


Abbildung 27: Häufigkeit verwendeter Operationsmethoden auf der asymptotischen Seite (gesamtes Patientenkollektiv)

EDS = Enzephalo-Duro-Synangiöse; EDGS = Enzephalo-Duro-Galeo-Synangiöse; EMS = Enzephalo-Myo-Synangiöse), STA-MCA = engl superficial temporal artery to middle cerebral artery

In Abbildung 28 sind die Häufigkeiten der verwendeten OP-Methoden nach Kindern und Erwachsenen aufgeteilt. Neun Kinder wurden kombiniert operiert, zwei per EDS, EMS und ein Patient mit EDGS. 13 Erwachsene wurden mittels eines direkten STA-MCA Bypasses operiert, zwei mit indirekten Methoden (EMS und EDS/Galea-Periost-Lappen), 20 Patienten wurden kombiniert operiert.





**Abbildung 28: Häufigkeit verwendeter Operationsmethoden auf der asymptotischen Seite (Kinder oben, Erwachsene unten)**

EDS = Enzephalo-Duro-Synangiöse; EDGS = Enzephalo-Duro-Galeo-Synangiöse; EMDGS = Enzephalo-Myo-Duro-Galeo-Synangiöse; EMS = Enzephalo-Myo-Synangiöse), STA-MAC = engl superficial temporal artery to middle cerebral artery

### 3.7.3. KOMPLIKATIONSRATE INTRA- UND POSTOPERATIV

Während der OP1 (n = 80, symptomatische Seite) misslang bei einem Patienten die Anlage des ersten Bypasses, bei den übrigen 79 Patienten traten bei der OP der symptomatischen keine Komplikationen auf. Bei der OP2 (n=47) kam es in keinem Fall zu einer Komplikation.

Im Verlauf des Klinikaufenthaltes nach der ersten OP zeigten die Patienten diverse Komplikationen (siehe Abbildung 29). Bei jeweils einem Patienten (1,25%) kam es zu einer Wundheilungsstörung, einer Nahtdehiszenz, einem subduralen Hämatom, einem fokalen Anfall, einer Hemiparese oder einer Nekrose im Wundbereich. Eine Sekretion der Wunde, eine allergische Reaktion auf verabreichte Medikamente, Ödeme, eine Blutung oder ein Liquorkissen traten ebenfalls mit einer relativen Häufigkeit von 1,25% also bei je einem Patienten auf. Ein Patient entwickelte einen Tinnitus. Jeweils 2,5% der Patienten zeigten einen Infarkt, eine motorische Aphasie oder Fieber. Bei jeweils 3,75% bzw. drei der Patienten traten Sprachstörungen oder Kribbelparästhesien auf. Bei 2,5% bzw. zwei der Patienten musste aufgrund einer der oben aufgeführten Komplikationen

eine Wundrevision durchgeführt werden. Oft traten mehrere Komplikationen bei demselben Patienten auf, sodass der Anteil der Patienten, bei denen die Operation komplikationslos verlief, bei 76,25% lag.

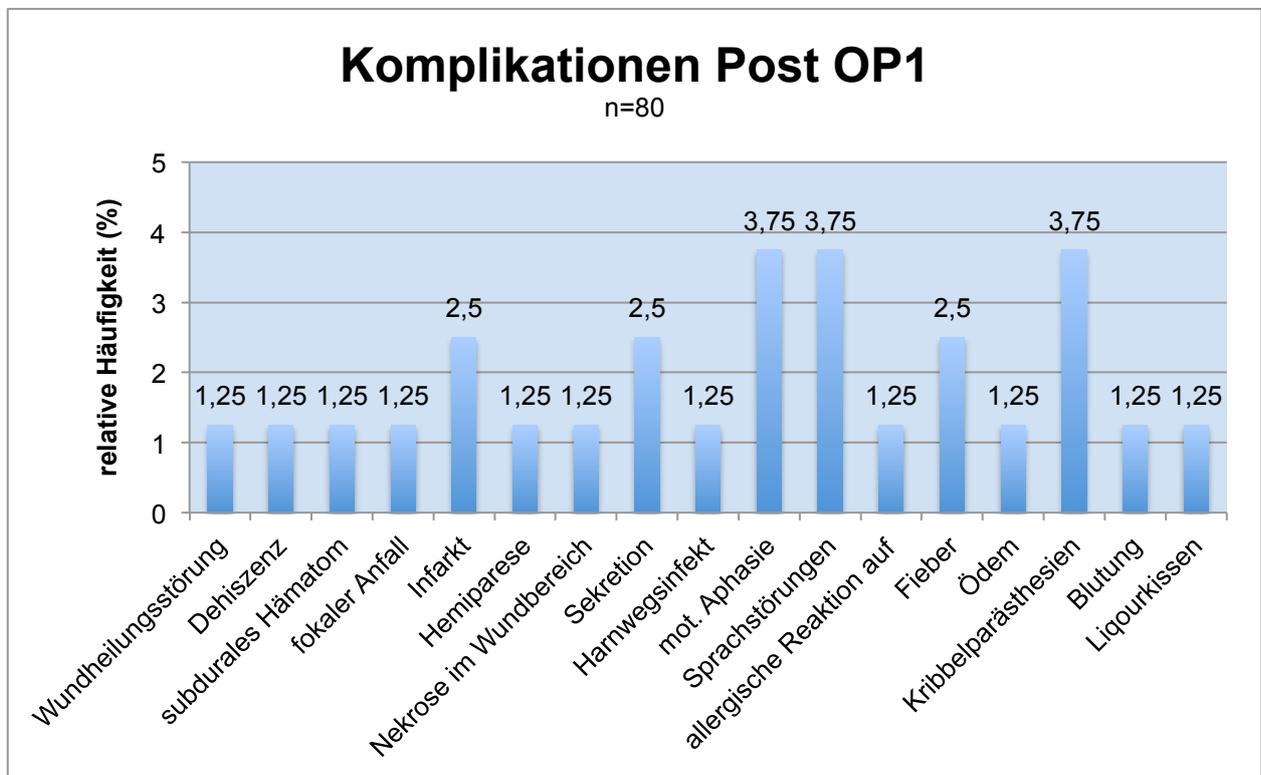
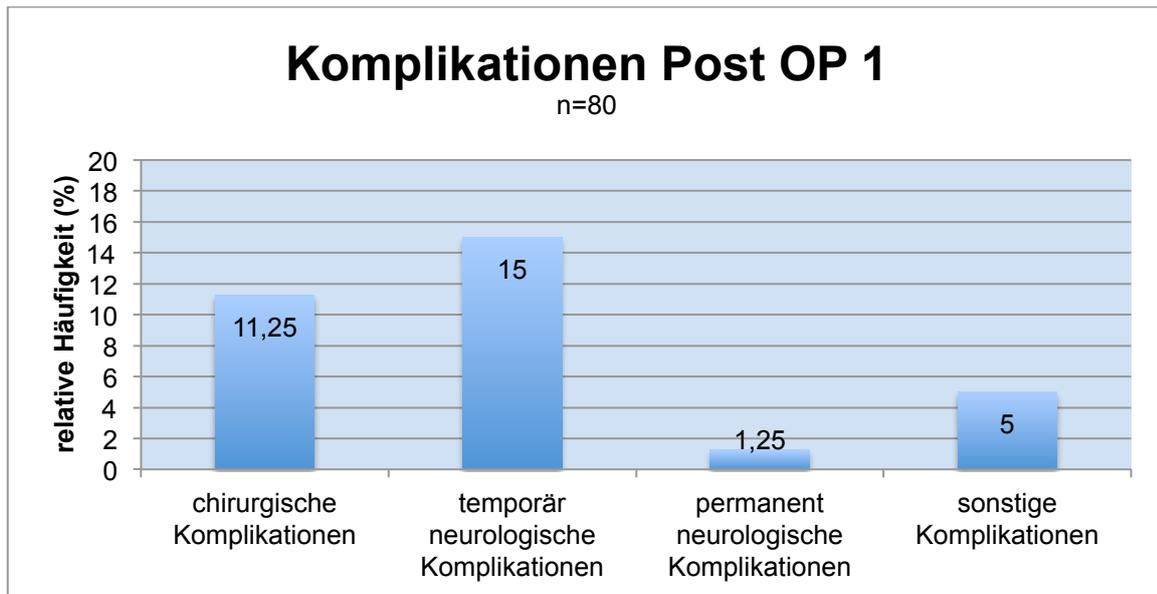


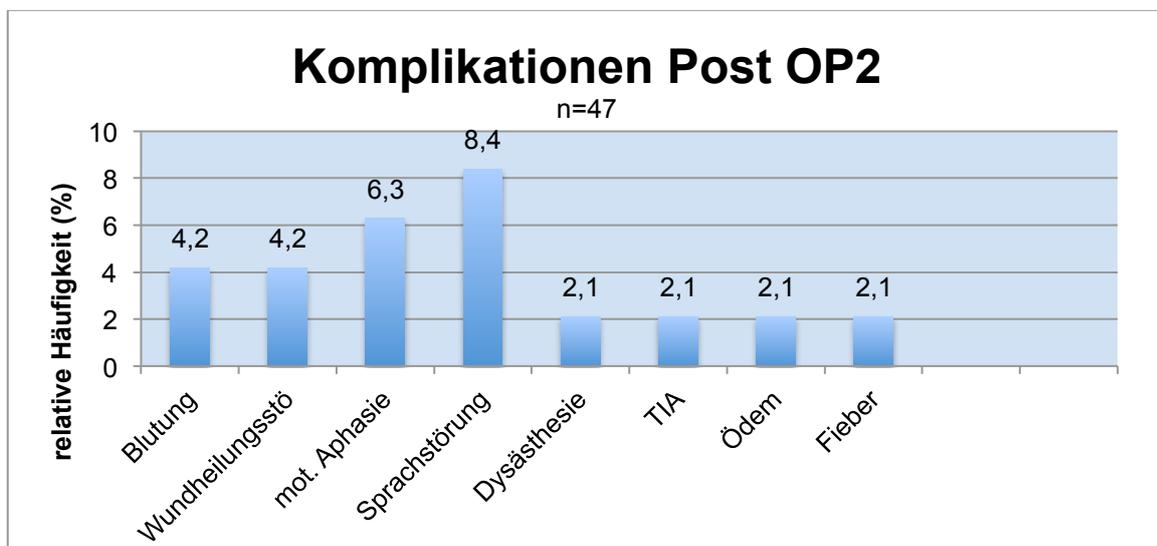
Abbildung 29: Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach der ersten Operation

Bei 11,25% der Patienten traten chirurgische und bei 16,25% neurologische Komplikationen auf. Bei einem der Patienten hielten die neurologischen Komplikationen über den Klinikaufenthalt hinaus an (permanent), bei den übrigen 15% der Patienten verschwanden die neurologischen Komplikationen während des Klinikaufenthaltes (temporär). 5% der Patienten erlitten sonstige Komplikationen wie Fieber, allergische Reaktionen und Tinnitus (siehe Abbildung 30).



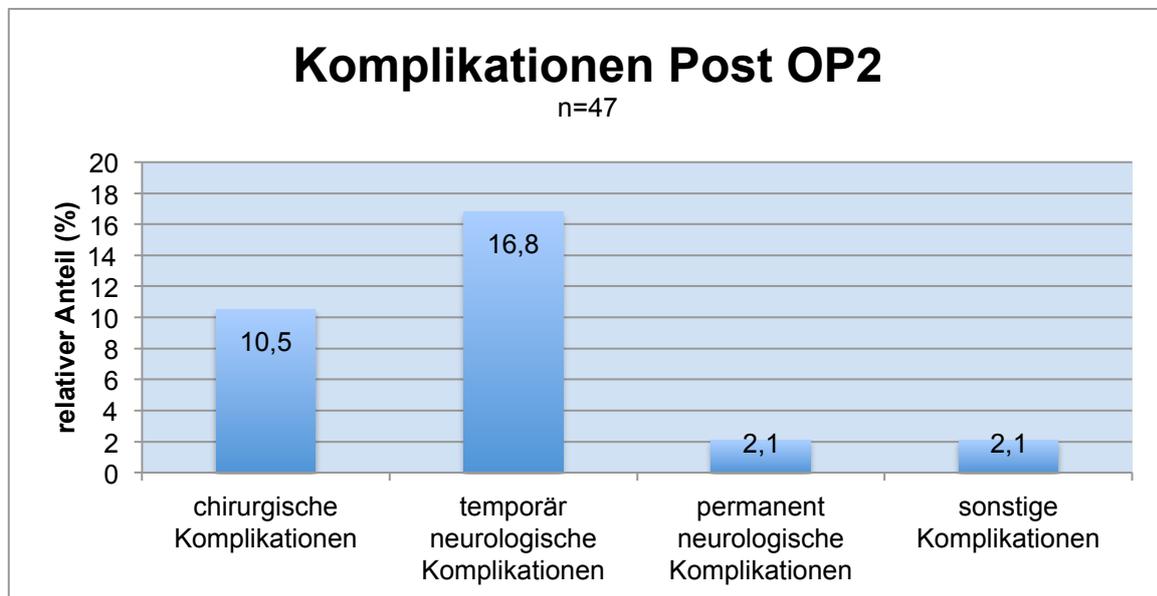
**Abbildung 30:** Häufigkeit des Auftretens chirurgischer, neurologischer (permanent/temporär) und sonstiger Komplikationen

Auch nach der zweiten OP erlitten die Patienten postoperative Komplikationen (siehe Abbildung 31). In jeweils 4,2% der Fälle trat eine intrazerebrale Blutung oder eine Wundheilungsstörung auf. Bei 8,5% der Patienten waren Sprachstörungen zu beobachten, jeweils ein Patient litt unter motorischer Aphasie, Dysästhesie, TIA, Ödemen oder Fieber. Bei einem der Patienten musste aufgrund der oben genannten Komplikationen eine Wundrevision durchgeführt werden. Oft traten auch hier mehrere Symptome bei einem Patienten auf, so dass der Anteil der Patienten die komplikationsfrei blieben, bei 76,6% lag.



**Abbildung 31:** Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach der zweiten Operation

10,5% der Patienten zeigten chirurgische, 16,8% temporäre neurologische und 2,1% persistierende neurologische Komplikationen. 4,2% erlitten sonstige Komplikationen (Fieber, Harnwegsinfekte) (siehe Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Häufigkeit des Auftretens chirurgischer, neurologischer (permanent/temporär) und sonstiger Komplikationen

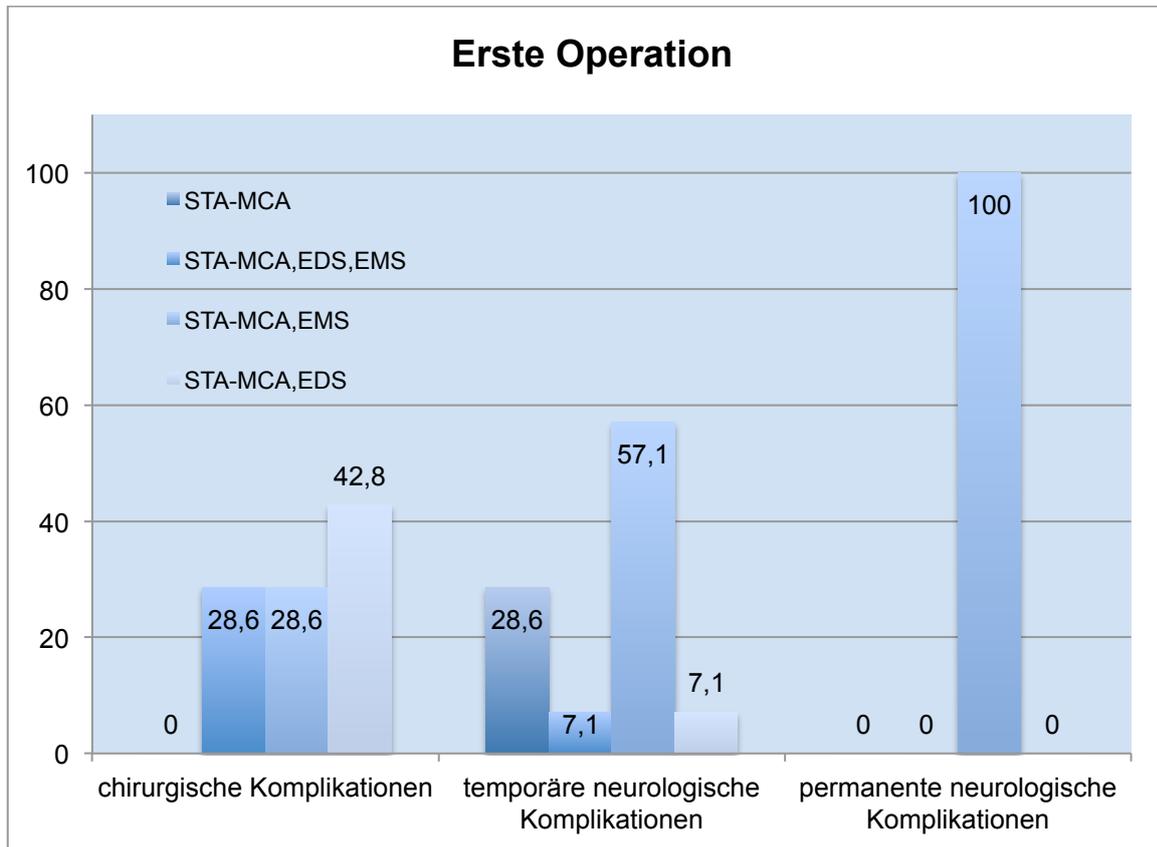
### 3.7.4. KOMPLIKATIONSRATE UND OPERATIONS-METHODE

Nach der ersten OP traten 28,6% der temporär neurologischen Komplikationen nach einer STA-MCA auf. 28,6% der chirurgischen und 7,1% der temporär neurologischen Komplikationen manifestierten sich nach STA-MCA, EDS, EMS; 28,6% der chirurgischen Komplikationen, 57,1% der temporär neurologischen Komplikationen und 100% der permanenten neurologischen Komplikationen nach STA-MCA, EMS. Nach STA-MCA, EDS traten 42,8% der chirurgischen und 7,1% der temporär neurologischen Komplikationen auf (siehe Abbildung 33, oben).

Unterteilt man die OP-Methoden noch einmal grob in OP mit und ohne EMS zeigt sich, dass bei den Operationen mit EMS 57,2% der chirurgischen, 64,2% der temporär neurologischen und 100% der permanent neurologischen Komplikationen auftraten. Bei den Operationen ohne EMS kam es zu 42,8% der chirurgischen Komplikationen und 35,7% der temporär neurologischen Komplikationen.

Bei der OP der asymptomatischen Seite (OP-2, siehe Abbildung 33 unten) zeigt sich, dass bei STA-MCA 20% der chirurgischen Komplikationen und 12,5% der temporär

neurologischen Komplikationen auftraten. 60% der chirurgischen, 87,5% der temporär neurologischen Komplikationen und 100% der permanent neurologischen Komplikationen manifestierten sich nach STA-MCA, EDS, weitere 20% der chirurgischen Komplikationen können der EDGS zugeordnet werden.



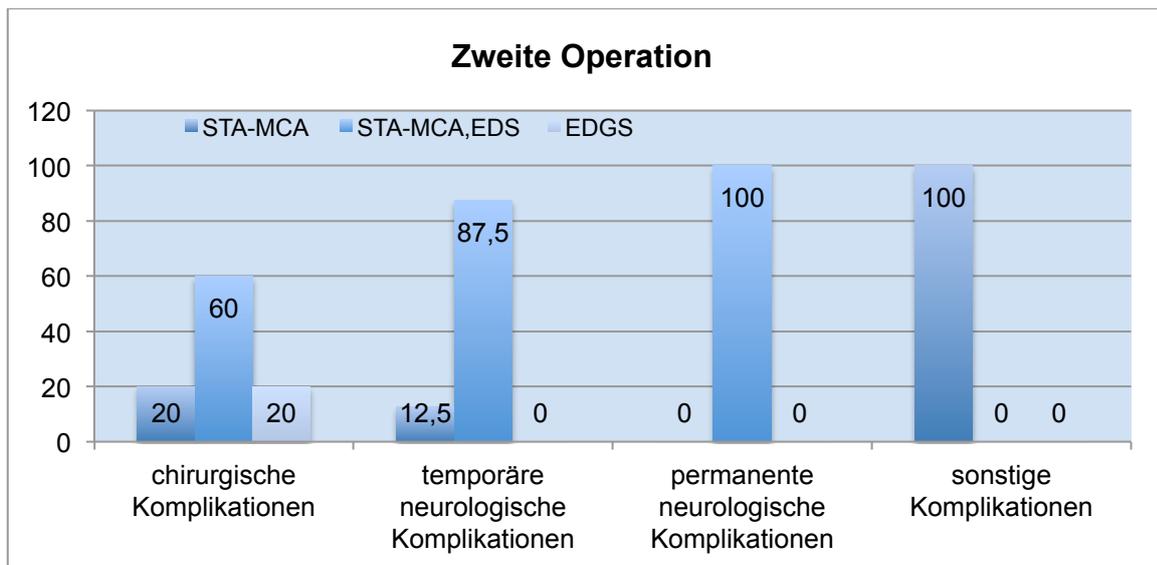


Abbildung 33: Verteilung der Komplikationen in nach OP-Methode – OP1 (oben) und OP2 (unten)  
 EDGS = Enzephalo-Galeo-Duro-Synangiose; EDS = Enzephalo-Duro-Synangiose; EMS = Enzephalo-Myo-Synangiose), STA-MAC = engl superficial temporal artery to middle cerebral artery

### 3.7.5. BYPASS

In der vorliegenden Arbeit wurden auch die Durchgängigkeit der Bypässe nach der OP beurteilt (siehe Abbildung 34). Von 160 Hemisphären wurden 119 mit einem Bypass alleine oder in Kombination mit indirekten Maßnahmen operiert. Bei 115 Hemisphären (96,6%) füllte sich der Bypass gut. Bei einer Hemisphäre (0,84%) wurden im Arztbrief und im OP-Bericht keine Angaben über die Qualität des Bypasses gemacht, bei einer weiteren Hemisphäre (0,84%) war der Bypass nicht darstellbar. Jeweils ein weiterer Bypass war gering kontrastiert bzw. nach der OP durchgängig und stenosierte drei Monate später (je 0,84%).

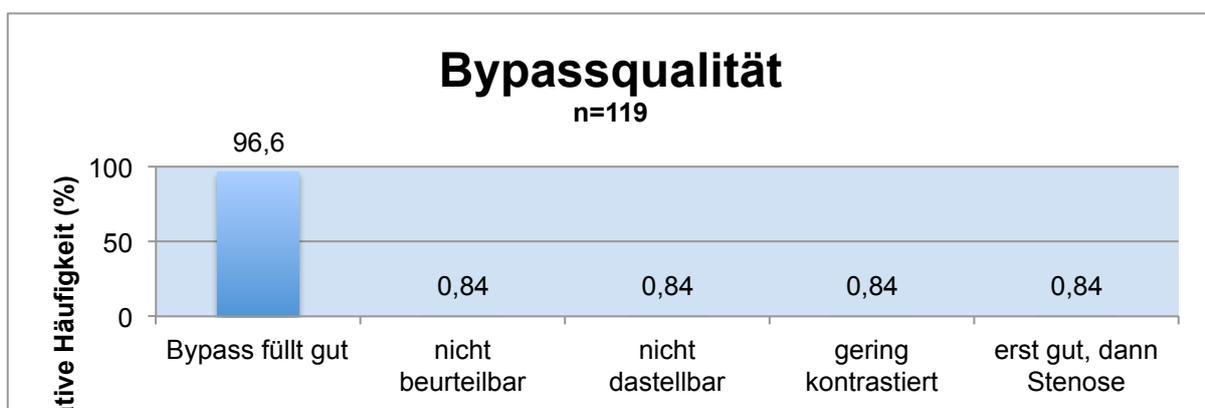


Abbildung 34: Qualität der Bypässe direkt nach Operation (Daten beider Hemisphären)

### 3.8. TELEFONISCHE NACHBEFRAGUNG

In einem telefonischen Follow-up wurden die Patienten nach ihrem derzeitigen Gesundheitszustand und zu möglichen Vorfällen in der Zeit von der Entlassung aus der Klinik bis zum Zeitpunkt des Anrufes gefragt. Weiter wurden die Lebensgewohnheiten und die berufliche und persönliche Entwicklung erneut dokumentiert. Das längste Intervall zwischen OP und Anruf betrug 64 Monate (Mai 2007 – September 2012), das kürzeste acht Monate (Januar 2012 – September 2012), im Mittel lagen zwischen der OP und dem Anruf 35,73 Monate, also 2,97 Jahre.

31,25% der Patienten gaben einen sehr guten Gesundheitszustand ohne jegliche Einschränkung an. Andere gaben an, unter diversen Beschwerden zu leiden (siehe Tabelle 9). 6,25% der Patienten litten unter Kopfschmerzen über das normale Maß hinaus und 5% unter Konzentrationsschwierigkeiten. Jeweils 3,75% bzw. 3 der Patienten gaben regelmäßige Kribbelparästhesien oder ein Taubheitsgefühl an Extremitäten oder im Gesicht an. 2 Patienten hatten gelegentliche Narbenschmerzen oder Wortfindungsstörungen. Bei zwei Weiteren bestand nach der OP eine Hemiparese, die sich noch nicht vollständig zurückgebildet hatte, jedoch auch nicht schlimmer geworden war. Ein Patient litt an einer persistierenden motorischen Aphasie. Bei zwei der Patienten kam es zu einem oder mehreren Epilepsieanfällen oder die Patienten litten unter Schwindel.

Depressionen gaben einer der Patienten an. Ebenfalls jeweils ein der Patient litt unter Absenzen, gelegentlichem Zucken im Arm oder Tinnitus. Bei einem Patient war eine neue, leichte Hemiparese aufgetreten, die sich aber vollständig zurückgebildet hatte und seitdem auch nicht mehr aufgetreten war. 41,25% der Patienten konnten nicht befragt werden, da sie entweder im Ausland wohnten, die Telefonnummer nicht (mehr) stimmte oder sie trotz zahlreicher Versuche nicht zu erreichen waren. Eine Patientin war in der Zwischenzeit verstorben. Als Todesursache gab ihr Mann die Ruptur des bekannten Basilariskopf-Aneurysmas an, welches sie, entgegen ärztlichem Rat, nicht hatte operieren lassen.

Zusätzlich zu den 31,25% der Patienten mit gutem Gesundheitszustand, gaben 40% der Patienten an, dass es ihnen trotz Symptomen wie Kopfschmerzen, gelegentliches Taubheitsgefühl etc. gut gehe.

**Tabelle 9:** Beschwerden der Patienten beim telefonischen Follow-Up

Art der Beschwerden	Häufigkeit
Kopfschmerzen (über das normale Maß hinaus)	6,25% (5)
Konzentrationsschwierigkeiten	5% (4)
Kribbelparästhesien	3,75% (3)
Taubheitsgefühl (Gesicht oder Extremitäten)	3,75% (3)
Narbenschmerzen	2,5% (2)
Wortfindungsstörungen	2,5% (2)
Motorische Aphasie	1,25% (1)
Epilepsieanfälle	2,5% (2)
Schwindel	2,5% (2)
Absencen	1,25% (1)
Depressionen	1,25% (1)
Tinnitus	1,25% (1)
Gelegentliches Zucken im Arm	1,25% (1)
Hemiparese (schon bei OP bestehend, besser aber nicht weg)	2,5% (2)
Neue Hemiparese (aber vollständig rückläufig)	1,25% (1)

## 4. DISKUSSION

### 4.1. PATIENTENKOLLEKTIV

In Tabelle 10 sind wichtigsten epidemiologischen Parameter der MME/QMM für verschiedene Erdteile dargestellt. Diese werden in den nachfolgenden Abschnitten diskutiert.

**Tabelle 10:** Übersicht über die epidemiologischen Parameter der MME/QMM für Asien (10,22,25,26,43) /Nordamerika (12,27,28) /Europa (11,40, Daten aus dieser Dissertation)

	Asien	Nordamerika	Europa
Inzidenz	0,35	0,086	0,03
Altersgipfel der Erstmanifestation (Jahre)	5-9/40	10,1/39,5	15-19/20-24/40-44/50-54
Verhältnis m/w	1,6/1,8/2,18	2,5/1,8	2,6
Erstsymptom	>50% Blutung	/	>80% Ischämie

#### 4.1.1. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG BEI MME/QMM

Darüber, dass bei asiatischen Patienten zwei Altersgipfel für die MME/QMM existieren ist man sich in vielen Studien und Untersuchungen einig (siehe auch Abbildung 3). Die Verteilung dieser Peaks ist in den Analysen jedoch etwas unterschiedlich. Eine Studie fand einen ersten Gipfel bei Kindern unter fünf Jahren und den zweiten, kleineren Peak, um das 40. Lebensjahr herum (10). Eine Analyse einer Datenbank aus Japan 2003–2007 stellte die Peaks bei 5–9 Jahren und um das 40. Lebensjahr herum fest (15).

In einer dritten Studie aus Hokkaido lag der größere Peak ebenfalls bei den 5–9 Jährigen, der zweite Altersgipfel jedoch bei den 45–49 Jährigen (23).

Möglicherweise liegen diese Unterschiede in den unterschiedlichen Patientenklientelen der Krankenhäuser, in denen die Zahlen erhoben wurden, begründet, wie etwa. allgemeine Krankenhäuser („General Hospitals“) und kleine oder auf Kinder spezialisierte Kliniken (24).

In der vorliegenden Studie traten vier Peaks auf (siehe Abbildung 7): Der erste Altersgipfel lag bei 15–19 Jahren, der zweite bei 20–24 Jahren, wobei in beiden Altersgruppen die gleiche Anzahl an Patienten auftrat. Die beiden anderen Peaks befanden sich bei 40–44 Jahren und bei 50–54 Jahren. Auch hier war in beiden

Gruppen die gleiche Patientenanzahl zu finden. Es scheint also auch bei Kaukasiern die Tendenz zu einem Peak in jüngerem Alter und einem Altersgipfel im mittleren Alter zu geben. Nordamerikanische Studien ergaben einen Gipfel bei 10,1 und 39,5 Jahren (25). Bei dem Vergleich der Zahlen aus den verschiedenen Kontinenten sollte man berücksichtigen, dass MM in Europa noch nicht annähernd so stark im Bewusstsein der Ärzte verankert ist wie im asiatischen Raum. Daher wird eine MME/QMM häufig nicht als Differentialdiagnose in Betracht gezogen. Aus diesem Grund konnten bei einem Studienzeitraum von knapp fünf Jahren nur 80 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Diese Patientenzahl liegt weit unter der asiatischer (700 Patienten, siehe auch Abbildung 3) und nordamerikanischer Studien (450 Patienten). Weitere multizentrische Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen sind für die Festlegung eindeutiger Alterspeaks bei Erstmanifestation in europäischen Patientenkollektiven erforderlich.

In Nordamerika stimmen die Altersgipfel ebenfalls nicht exakt mit den Altersgipfeln der Asiaten überein. Auch hier werden in Zukunft ausführlichere Studien zeigen, ob tatsächlich ein Unterschied besteht.

Bei Kaukasiern erkranken deutlich mehr Frauen an MME/QMM als Männer. Im asiatischen Raum betrug das Verhältnis (Frauen zu Männer) je nach Studie 1,6 (10, 26), 1,8 (27) und 2,18 (23). Nordamerikanische Studien ergaben Geschlechtsverhältnisse von 2,5 und 1,8 (28, 29). In der vorliegenden Studie waren die Geschlechtsunterschiede mit einem Verhältnis von 2,6 (siehe Abbildung 9) deutlicher. In einer anderen europäischen Studie aus dem Jahre 2008 mit 21 Patienten betrug das Geschlechtsverhältnis sogar 4,25 (11).

Bei einer isolierten Betrachtung der Kinder ergab die vorliegende Studie ein Geschlechtsverhältnis von 3,25; im Kindesalter waren Mädchen noch häufiger betroffen als Jungen. Ob bei Kaukasiern das Verhältnis von erkrankten Frauen zu erkrankten Männern wirklich größer ist als in Asien, oder ob sich das Verhältnis mit steigender Patientenzahl angleicht, wird sich erst in weiteren Studien zeigen. Es scheint aber wahrscheinlich, dass beim Geschlechtsverhältnis tatsächlich ein Unterschied besteht, da die nordamerikanischen Studien sich ebenfalls von den asiatischen Studien unterscheiden.

#### 4.1.2. UNILATERALE MME/QMM

Kelly et al. berichteten, dass bei bis zu 18% der operativ behandelten MME/QMM-Patienten die Erkrankung einseitig vorlag. Die Inzidenz der unilateralen MME/QMM-Erkrankung liegt vermutlich höher, da die Anzahl der asymptomatischen MME/QMM-Erkrankungen, die als Zufallsbefund im MRT entdeckt werden, steigt (30).

Charakteristisch für diese Patienten ist, dass sich in ihren Angiographien nur einseitig vasale Merkmale einer MME/QMM-Erkrankung zeigen (31). Ob die unilaterale MM-Erkrankung eine eigenständige Form oder ein frühes Stadium der MME/QMM-Erkrankung darstellt, ist auch im asiatischen Raum noch nicht geklärt (31).

Zu einer potenziellen Ausdehnung der unilateralen MME/QMM-Erkrankung auf die nicht-symptomatische Seite gibt es verschiedene Untersuchungen. Bei Kindern betrug die durchschnittliche Zeit 24,7 Monate. Je jünger der Patient war, desto rapider war das Fortschreiten der Erkrankung (32–35).

Bei adulten Patienten kam es in großen Studien bei 23,8% zu einer Erkrankung der primär nicht erkrankten Seite (36), sodass ein regelmäßiges und gewissenhaftes Follow-up der Patienten mit unilateraler MME/QMM notwendig ist (37).

Ein Risikofaktor für die Weiterentwicklung einer unilateralen Erkrankung zu einer Bilateralen, sind angiographische Merkmale der primär nicht betroffenen Seite, die eine Veränderung vermuten lassen, aber für eine MME/QMM-Diagnose nicht gravierend genug sind. Weitere Risikofaktoren sind ein weibliches Geschlecht, eine asiatische Herkunft, ein angeborene Herzfehler, eine vorhergegangene kraniale Bestrahlung und eine familiäre MME/QMM-Erkrankung (31, 34). Bei den Patienten der vorliegenden Studie litten 26% an einer unilateralen Erkrankung. Dass diese Zahl deutlich höher liegt als die von Kelly et al. ermittelten 18%, mag an der potenziell höheren Inzidenz liegen. Vajkoczy et al. stellten 2009 fest, dass besonders bei Europäern die unilaterale Erkrankung häufig vorkommt (38). Bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse sollten aber auch hier die relativ geringen Patientenzahlen berücksichtigt werden.

Die unilateral erkrankten Patienten in der vorliegenden Studie wurden nur auf der symptomatischen Seite operiert. Dabei wurden die gleichen direkten und indirekten OP-Methoden angewandt wie bei den bilateral erkrankten Patienten. Oh und Hwang kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass sich die Behandlung der erkrankten Seite einer unilateralen MME/QMM nicht von der Behandlung der Hemisphären bei bilateral erkrankten Patienten unterscheiden sollte. Die Autoren lehnten eine präventive OP der

(noch) nicht erkrankten Seite als unnötig ab, da sich die Entwicklung der asymptomatischen Seite variabel gestaltet (39).

Ein eventuelles Fortschreiten der MME/QMM bei dem vorliegenden Patientenkollektiv war mit den vorliegenden Daten nicht evaluierbar. Für die Beantwortung dieser Fragestellung sind engmaschige und gewissenhafte Nachuntersuchungen erforderlich. Es ist jedoch ein Fortschreiten anzunehmen, da laut Literaturdaten nach drei Jahren ca. 75% der Patienten mit einer primär unilateralen MME/QMM-Erkrankung beidseits erkrankt sind (40).

#### **4.2. MÖGLICHE RISIKOFAKTOREN**

Die in der vorliegenden Studie untersuchten möglichen Risikofaktoren Tabakkonsum, Diabetes (Typ I und II), Hypertonie und Epilepsie kamen in dem begrenzten Patientenkollektiv (n=80), bis auf die Epilepsie, nicht häufiger vor als in der europäischen oder Weltbevölkerung (siehe Tabelle 6). Der Tabakkonsum der MME/QMM-Patienten lag im Gegenteil mit 13,34% deutlich unter dem der Europäer mit 24,5%. Ebenfalls der Anteil der Patienten mit Hypertonie war mit 37,5% geringer als der entsprechende Prozentsatz bei Europäern (44%). Auch Diabetes kam bei den Patienten mit 5,6% seltener vor als bei der weltweiten Bevölkerung (6,6%).

Bei der Bewertung des ermittelten Risikofaktors Epilepsie sollte berücksichtigt werden, dass das gehäufte Auftreten möglicherweise eine Folge der OP oder eine allgemeine Reaktion auf eine MME/QMM-Erkrankung darstellt.

Demnach ist mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die Epilepsie als Risikofaktor für eine MME/QMM zu sehen, vielmehr begünstigt die MME/QMM das Auftreten epileptischer Anfälle.

#### **4.3. SYMPTOME**

In Bezug auf Manifestation und Verlauf der Erkrankung werden eine juvenile (Alter bei Erstmanifestation <20 Jahre) und eine adulte Form (Alter bei Erstmanifestation >20 Jahre) unterschieden (41, 42).

Die zwei häufigsten klinischen Manifestationen, mit denen die MME/QMM-Patienten auffällig werden sind ischämische Ereignisse und/oder intrazerebrale Blutungen. Ischämische Ereignisse finden meist in Form von TIA und Schlaganfällen mit den

einhergehenden sensorischen, motorischen, visuellen und/oder sprachlichen Einschränkungen statt. Die Gehirnblutung zeigt, je nach Lokalisation und Ausprägung, eine ähnliche Symptomatik.

Darüber hinaus treten auch unspezifische Symptome auf, die im Kontext mit weiteren Parametern wie Alter, Ausprägung und Begleitumständen jedoch als richtungsweisend für die Diagnose einer MME/QMM betrachtet werden können. Hierzu zählen Fieber und überwiegend morgendliche Kopfschmerzen ggf. begleitet von Übelkeit und zerebralen Krampfanfällen (41). Weitere für Familienangehörige sichtbare Anzeichen sind eine Abnahme der täglichen Belastbarkeit, progrediente Persönlichkeitsveränderungen sowie Änderungen des Sozialverhaltens (41).

Die Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten wird besonders bei der Manifestation im Erwachsenenalter beobachtet und ist auch durch eine frühzeitige Normalisierung der zerebralen Perfusionsverhältnisse nur teilweise reversibel (41, 43). Im Gegensatz dazu kann bei einer rechtzeitigen Therapie der Erkrankung im Kindesalter der, sich unbehandelt schnell entwickelnden, intellektuellen Beeinträchtigung entgegengewirkt werden (41).

Horn et al. stellten fest, dass sich bei Europäern die Symptome bei der Erstmanifestation der Erkrankung im Erwachsenenalter und im Kindesalter weitgehend glichen (41). Vergleicht man die Symptome der Erstmanifestation mit denen im asiatischen Raum fällt auf, dass bei mehr als der Hälfte der betroffenen Erwachsenen intrazerebrale Blutungen als Erstsymptom beschrieben sind, welche auf Rupturen von Mikroaneurysmen der MM-Gefäße zurückzuführen waren (44, 45). Als Gründe für das Entstehen dieser Mikroaneurysmen oder Schwachstellen in der Gefäßwand wurde chronischer hämodynamischer Stress vermutet (46). Typischerweise waren bei diesen Blutungen die Basalganglien und der Thalamus betroffen, oft trat auch eine Perforation zu den Ventrikeln auf. In selteneren Fällen konnten auch subkortikale oder subarachnoidale Blutungen beobachtet werden. Unabhängig von der Lokalisation der Blutung waren diese für die Prognose des Patienten generell ungünstig, da unter anderem in 33% der Fälle eine erneute Blutung auftrat (47, 48, 49).

In der vorliegenden Studie trat als Erstsymptom bei 82,5% der Patienten ein ischämisches Ereignis auf, bei 7,5% eine intrazerebrale Blutung und bei 6,25% eine Kombination aus einer Blutung und einem ischämischen Ereignis. Wurden ausschließlich die adulten Patienten berücksichtigt, betrug der Anteil der Patienten mit

intrazerebraler Blutung oder intrazerebraler Blutung/Ischämie 13,3% (8 von n=60, siehe Tabelle 7). Das bedeutet 86,7% der erwachsenen Patienten traten mit einem solitären ischämischen Ereignis in Erscheinung.

Eine amerikanische Studie mit 43 adulten Patienten kam zu ähnlichen Ergebnissen. 88% der Patienten fielen durch ein ischämisches Ereignis bzw. durch eine Ischämie und Blutung auf, nur lediglich 12% durch eine isolierte Blutung (14).

Worauf dieser gravierende Unterschied zwischen Asiaten und Kaukasiern bzw. Nordamerikanern zurückzuführen ist, bleibt vorerst ungeklärt. Bei der Interpretation dieses Unterschiedes sollte auch hier berücksichtigt werden, dass die amerikanischen/europäischen Daten auf geringeren Fallzahlen beruhen. Daher ist bei steigender Patientenanzahl eine Angleichung der Werte möglich. Aufgrund des enormen Unterschiedes und dem Umstand, dass mehrere Untersuchungen unabhängig zu ähnlichen Ergebnissen kommen, ist aber zu vermuten, dass eine Diskrepanz bestehen bleibt.

#### **4.4. ANGIOGRAPHISCHE MERKMALE**

Die Angiographien wurden, wie in der Einleitung und im Ergebnisteil erläutert (siehe Kapitel 1.8. und 3.5.), präoperativ und nach der ersten und zweiten OP auf die Qualität und/oder Quantität verschiedener vasaler Strukturen hin untersucht.

##### **4.4.1. MOYAMOYA-GEFÄßE**

Die angiographischen Veränderungen bei MME/QMM (siehe Abbildung 1) können laut Suzuki in sechs Stadien (siehe Abbildung 2) unterteilt werden (1). Laut Oh et al. wird bei den meisten asiatischen Patienten die Krankheit im „intermediate state“ (Stadium III) diagnostiziert (39). In diesem Stadium sind die MM-Gefäße schon entwickelt und der typische „puff of smoke“ sichtbar.

In der vorliegenden Untersuchung wurden präoperativ bei 91 (96,8%) der 94 analysierten Hemisphären MM-Gefäße festgestellt. Bei drei (3,2%) Hemisphären wurden angiographisch keine MM-Gefäße gefunden.

Diese Zahlen überraschen also im Hinblick auf oben genannten häufigsten Diagnosezeitpunkt im asiatischen Raum nicht. In den Angiographien, die nach der OP1 angefertigt wurden, zeigten 94,2% der Hemisphären (n=122) MM-Gefäße, bei 4% fehlten die MM-Gefäße und bei 1,6% war der Befund nicht beurteilbar. Der fehlende

Rückgang der MM-Gefäße ist nicht überraschend, da diese Entwicklung Zeit braucht und die Angiographien unmittelbar oder wenige Tage nach der OP angefertigt wurden. Die Abnahme der Häufigkeit der MM-Gefäße um 2% beruhte darauf, dass bei zwei Patienten in der postoperativen Aufnahme in jeweils einer Hemisphäre keine MM-Gefäße auftraten und von diesen Patienten präoperative Angiographien fehlten. Nach der OP2 traten bei 100% der Hemisphären MM-Gefäße auf. Unilateral erkrankte Patienten, die in der Regel nur auf einer Seite MM-Gefäße ausgebildet hatten, waren in diesen Daten nicht mehr enthalten, da bei ihnen keine OP2 durchgeführt wurde.

#### **4.4.2. BALKENANASTOMOSE UND ENTWICKLUNG DER BALKENANASTOMOSE**

Das Vorhandensein oder Fehlen der Balkenanastomose kann im Zusammenhang mit dem Vorhandensein/Fehlen anderer vasaler Strukturen Aufschluss über das Krankheitsstadium geben. In der vorliegenden Studie wurde das von Czabanka et al. entwickelte Grading verwendet (siehe Abbildung 5,16).

Laut Czabanka et al. tritt die Balkenanastomose überwiegend bei MME/QMM auf, sodass bei Vorhandensein dieser Kollaterale mit hoher Sicherheit die Diagnose MME/QMM getroffen werden kann. Sie stellt damit eine Möglichkeit dar, relativ schnell zwischen MME/QMM und anderen Erkrankungen, die aufgrund arteriosklerotischer Veränderungen mit hämodynamischen Einschränkungen einhergehen, zu differenzieren. 94% der MME/QMM-Patienten in der Studie von Czabanka et al. wiesen eine Balkenanastomose auf. Bei Patienten mit bilateralem ACVD (engl. atherosclerotic cardiovascular disease) waren dagegen nur 20% betroffen (16).

In der vorliegenden Studie zeigten 93,3% der beurteilbaren Hemisphären (n=94) präoperativ ebenfalls eine Balkenanastomose. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme von Czabanka et al., dass bei kaukasischen Patienten MME/QMM in einem relativ späten Stadium diagnostiziert wird.

In 56 Hemisphären (35%) war weder eine Verbesserung, noch eine Verschlechterung der Balkenanastomose nach OP1 (unilaterale MME/QMM) oder OP2 (bilaterale MME/QMM) zu erkennen. In 8,75% (14 Hemisphären) entwickelte sich die Balkenanastomose um einen Grad zurück, in 10% der Fälle (16 Hemisphären) verschlimmerte sie sich um einen Grad. Sechs Hemisphären verbesserten sich sogar um zwei Grade (3,75%). 42,5% waren nicht beurteilbar, da entweder nur eine

Angiographie vorlag oder in einer zweiten Angiographie keine geeigneten Bilder vorhanden waren.

Diese Ergebnisse sind schwer zu bewerten. Die Verbesserung oder Verschlechterung um einen Grad, spiegeln nicht zwangsläufig eine Veränderung der Balkenanastomose wider, da die Angiographien von verschiedenen Personen ausgewertet wurden, der Übergang von einer in die andere Stufe fließend ist und die Qualität der Aufnahmen differierten. Eine Verbesserung um zwei Stufen ist aussagekräftiger. Da Verschlechterungen um zwei Stufen nicht vorkamen, ist von einer tendenziellen Rückentwicklung der Balkenanastomose auszugehen. Zur Evaluation dieses Befundes sind Follow-up Angiographien über einen längeren Zeitraum erforderlich.

#### **4.4.3. MENINGEA MEDIA-KOLLATERALE**

Das Auftreten von MMK ist diagnostisch bedeutungsvoll, da diese transossären Kollateralen erst ab dem IV Stadium nach Suzuki vorkommen. Derzeit existieren keine Literaturdaten zum Auftreten der MMK bei MME/QMM. Es werden lediglich transossäre, ethmoidale und leptomeningeale Kollateralen als gemeinsames Merkmal des IV Stadiums betrachtet (1). Auch gab es zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine Einteilungskriterien für diese Anastomose, weshalb im Rahmen dieser Studie ein Grading (siehe Abbildung 6 und Tabelle 3) entwickelt wurde.

Der Anteil der Hemisphären ohne MMK war 34%, 38,8% und 44,7% zu den drei Zeitpunkten (Prä-OP, Post-OP1 und Post-OP2). Weiter kam bei allen drei Auswertungen die Grad 2-MMK häufiger vor als die Grad 1-MMK. Eine Grad 3-MMK lag in allen Messungen am seltensten vor.

52,2% der Patienten der vorliegenden Studie befanden sich in einem Stadium (nach Suzuki), in dem typischerweise noch keine extra-intrakraniellen Kollaterale vorliegen (Stadium I, II und III). Viele Patienten befanden sich aber bereits im Übergang zu Stadium IV bzw. V, in denen die MM-Gefäße noch sichtbar sind, aber auch schon transossäre, ethmoidale und leptomeningeale Anastomosen auftreten (42,8%).

Diese Beobachtung deckt sich teilweise mit den Befunden von Oh und Hwang, die feststellten, dass in Japan die meisten Patienten in Stadium III diagnostiziert werden

(39). In der vorliegenden Analyse befanden sich zum Diagnosezeitpunkt 29,3% der Patienten in Stadium III, 30,1% in Stadium IV und 12,7% in Stadium V.

Bei einer Analyse ausschließlich der symptomatischen Seite befanden sich 37,2% der Patienten in Stadium III und 30,2% der Patienten in Stadium IV. Die asymptomatische Seite war öfter im Stadium IV (25,7%) als Stadium III (22,8%) zu finden. Die Unterschiede zwischen der symptomatischen und der asymptomatischen Seite hinsichtlich der Stadieneinteilung beruhen möglicherweise auf der geringen Anzahl an Patienten. Daher sind auch für die Beantwortung dieser Fragestellung Analysen mit größeren Patientenzahlen notwendig.

Dass in Europa die Krankheit generell häufiger in einem weiter fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, wäre durch den noch relativ geringen Bekanntheitsgrad dieser Krankheit zu erklären. Eben durch diese noch mangelhafte Sensibilität, verzögert sich ggf. der Diagnosezeitpunkt.

#### **4.5. AUSWERTUNG MIT DEM GRADING VON M. CZABANKA ET AL.**

Aufgrund des Fehlens von Daten konnten insgesamt nur 30 Patienten nach dem von Czabanka et al. entwickelten Grading für MME/QMM (siehe Tabelle 1) ausgewertet werden.

Auch bei der Anwendung dieses Gradings befanden sich 46,6% der Patienten der vorliegenden in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (schwere Form). 43,3% der Patienten zeigten Charakteristika einer moderaten Form. Diese Befunde unterstreichen wiederum die These, dass der geringe Bekanntheitsgrad der Erkrankung in Europa eine frühzeitige Diagnosestellung verhindert.

In einer Studie von Czabanka et al. kam die moderate Form mit 43,75% ähnlich häufig vor wie in dieser Auswertung. Allerdings wurde in der vorliegenden Dissertation die milde Form seltener (10% versus 17%) und die schwere Form häufiger (46,6% versus 38,75%) diagnostiziert (2). Die derzeitige Datenlage erlaubt es nicht, diese Heterogenitäten zu erklären.

#### **4.6. VORDERE ZIRKULATION**

In der vorliegenden Studie war bei 29 von 80 Patienten die ACA einseitig oder beidseitig von einer Stenose oder Okklusion betroffen. Die Durchgängigkeit der MCA war bei 47 Patienten verringert. Insgesamt waren 95% der Patienten betroffen. Die hohe Beteiligung dieser Gefäße war zu erwarten, da bei der MM-Erkrankung typischerweise nach den distalen Anteilen der A. carotis interna die vorderen Anteile des Circulus arteriosus Willisii und somit die ACA und MCA durch Veränderungen auffallen (12,41).

#### **4.7. HINTERE ZIRKULATION**

24 Patienten (30%) zeigten Veränderungen (Okklusion, Stenose) der PCA, bei jeweils drei Patienten (3,75%) war eine Veränderung der A. basilaris bzw. der A. vertebralis zu beobachten. Generell ist bei der MME/QMM ein Befall der ACA und MCA zu beobachten und seltener eine Involvierung der PCA.

Derzeit existieren weder für den asiatischen noch den europäischen Raum konkrete Vergleichswerte für diese Befunde. Horn et al. berichteten aber von einer zunehmenden Involvierung der hinteren zerebralen Stromgebiete (41), wobei sie sich auf Studien von Li et al. und Yamada et al. (50, 51) beriefen.

Vajkoczy fasste in dem in der Zeitschrift „Cerebrovascular Diseases“ veröffentlichten Kommentar „Moyamoya disease: Collateralization is everything“ eine Studie von Huang et al. zusammen, in der 23 Patienten mit MME/QMM analysiert wurden, die sich einer postoperativen Revaskularisierung in 38 Hemisphären unterzogen hatten. Die Autoren untersuchten die Bedeutung der progressiven steno-okklusiven Erkrankung über einen minimalen Follow-up Zeitraum von drei Jahren und konnten bei einer relevanten Anzahl der Patienten das Fortschreiten der Vaskulopathie nachweisen (52). Die Ausdehnung der Erkrankung auf die hintere zerebrale Zirkulation fand in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb eines Zeitraumes von 18 Monaten statt. Im Gegensatz zu einer Beteiligung der A. carotis interna oder MCA wirkten sich die Veränderungen in der hinteren zerebralen Zirkulation prognostisch ungünstig aus (52). Möglicherweise sind operierte Patienten durch die Bypässe zum MCA-Gebiet vor Folgen von Veränderungen im ACA-Gebiet geschützt. Der Blutfluss reicht aber nicht aus, um die hinteren Gefäße ohne adäquate Kollaterale vom hinteren Stromgebiet suffizient zu versorgen. Die Autoren zeigten weiter, dass eine erfolgreiche MCA-Revaskularisierung

die kollaterale Blutversorgung über die PCA reduziert. Potenziell besteht durch das Fehlen des leptomeningealen Blutflusses ein hohes Risiko für die Patienten, neue neurologische und ischämische Defizite zu entwickeln.

Vajkoczy kam zu dem Schluss, dass die PCA eine zentrale Quelle der leptomeningealen Kollateralisation darstellt. Während die Entwicklung einer postoperativen A. carotis interna Stenose scheinbar keine klinische Relevanz besitzt, weil die Patienten durch die angelegten Bypässe in diesem Gebiet ausreichend geschützt sind, beeinflussen Veränderungen der PCA die Entwicklung entscheidend. Diese Befunde machen deutlich, wie wichtig deshalb ein regelmäßiges und lang andauerndes Follow-up von MM-Patienten ist. Patienten, bei denen angiographische Veränderungen der PCA auftreten, sollten auch in der Okzipitalregion operiert und so revaskularisiert werden (38).

Funaki et al. entdeckten in einer Studie mit 61 an MME/QMM erkrankten Kindern, dass das Auftreten einer Stenose oder Okklusion in der PCA ein möglicher Risikofaktor für eine ungünstige soziale Entwicklung der Kinder sein kann (53). Auch hier forderten die Autoren, dass eine potenzielle PCA-Stenose/-Okklusion stärker bei der Diagnostik berücksichtigt werden sollte. Dies würde bedeuten, dass bei vielen Patienten neben den Bypass-OP's im vorderen Stromgebiet weitere operative Eingriffe erfolgen sollten. Der günstigste zeitliche Abstand der OP muss in Zukunft ermittelt werden.

## **4.8. THERAPIEMODALITÄTEN**

### **4.8.1. OPERATION DER SYMPTOMATISCHEN SEITE**

Die derzeitige Studienlage zeigt, dass die verschiedenen OP-Methoden (indirekt, direkt) sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen angewendet werden können. Allerdings haben die Methoden in Abhängigkeit vom Alter des Patienten eine unterschiedliche Wirksamkeit sowie verschiedene Vor- und Nachteile (54, 55). Viele Autoren stimmen dahingehend überein, dass der direkte STA-MCA-Bypass eine Ischämie schnell und verlässlich beseitigt und daher eine wichtige Methode zur Behandlung der MME/QMM darstellt. Die Anlage eines solchen Bypasses erfordert aber ein gewisses Maß an operativen Fähigkeiten. Darüber hinaus ist die Anlage aufgrund einer notwendigen gewissen Kaliberstärke vor allem bei Kindern oft erschwert oder unmöglich (54). Czabanka et al. (55) stellten fest, dass sich nach einer kombinierten Revaskularisierung bei Kindern die Bypassfunktion postoperativ im Laufe der Zeit nur bei zwei von 20

Patienten verbesserte, in einem Fall war die Entwicklung sogar rückläufig. Bei adulten Patienten konnte sich im Follow-up bei sieben von 19 Patienten die Bypassfunktion im Vergleich zum Zeitpunkt direkt nach der OP deutlich verbessern.

Aufgrund der deutlich höheren Angiogeneserate weisen indirekte Methoden bei Kindern auf lange Sicht bessere Ergebnisse auf als bei erwachsenen Patienten (54, 55). Nachteilig ist der postoperativ längere Zeitraum bis zur Verbesserung der Durchblutung. Deshalb ist eine kombinierte direkte und indirekte Revaskularisierung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, wenn möglich, das Mittel der Wahl (55). Mit dieser Vorgehensweise kann eine kurz- und langfristige Verbesserung der Durchblutung und damit eine bessere Versorgung des Gehirns gewährleistet werden.

In der vorliegenden Studie wurden 76 von 80 symptomatische Hemisphären mit einem STA-MCA-Bypass versorgt. Bei 22 Hemisphären war dies die alleinige Therapie, bei den restlichen 54 Hemisphären wurde die STA-MCA mit EMS, EDS oder beidem kombiniert. Bei einem zweijährigen Patienten wurde nur eine EMDGS angelegt, da präoperativ angiographisch keine STA darstellbar war.

Bei zwei Patienten (5 Jahre und 51 Jahre) wurde ausschließlich indirekt über EMS und EDS revaskularisiert. Für das Kind konnte intraoperativ kein geeignetes Spendergefäß gefunden werden; bei der 51-jährigen Patientin wurde die STA im Rahmen einer Biopsie verletzt und die A. occipitalis war zu kaliberschwach. Bei einer 43-jährigen Patientin wurde ein Bypass mittels eines A. radialis Interponats gelegt, da vorher alio loco schon einmal ein STA-MCA-Bypass operiert wurde, dessen Funktion nach einiger Zeit nachließ.

Generell belegen mehrere Studien, dass die kombinierte Revaskularisierung den einzelnen Prozeduren überlegen ist. Das Risiko von ischämischen Ereignissen wird deutlich reduziert, einer Verschlechterung der intellektuellen Fähigkeiten wird vorgebeugt und das generelle Resultat verbessert (55, 56, 57, 58).

Die Durchgängigkeit der Bypässe bei den Patienten der vorliegenden Studie erwies sich postoperativ in 115 Fällen als gut (Daten der OP1 und OP2). Zu einem Fall wurde keine Angabe gemacht und bei dreien gab es Komplikationen.

#### **4.8.2. OPERATION DER ASYMPTOMATISCHEN SEITE**

Für die asymptotische Seite gelten im Prinzip die gleichen Kriterien wie für die symptomatische Seite mit dem Unterschied, dass eine sofortige Verbesserung der Durchblutung sinnvoll, aber nicht absolut notwendig ist.

Bei dem vorliegenden Patientenkollekt wurde bei 42 von 47 Hemisphären ein STA-MCA angelegt; in 13 Fällen als alleinige Maßnahme, in 29 Fällen in Kombination mit EDS oder EMS. Bei je einem Patienten wurde eine reine EMS, eine EDGS oder eine Kombination aus EDS und Galea Periost Lappen operiert, bei zwei Patienten wurden sowohl eine EDS als auch eine EMS angelegt. Auch bei asymptotischen Hemisphären ist es mit Sicherheit sinnvoll, wenn möglich, prophylaktisch direkt und indirekt zu revaskularisieren, um eine sichere Versorgung zu gewährleisten und das Risiko der Verschlechterung der asymptotischen Hemisphäre zu minimieren und weitere Operationen zu vermeiden.

In Zukunft werden langfristig angelegte angiographische Nachuntersuchungen zeigen, wie sich die direkten Bypässe entwickeln und ob die indirekten Maßnahmen gut angenommen werden.

Es ist jedoch aufgrund vieler Studien (55, 56, 57, 58) davon auszugehen, dass auch auf der asymptotischen Seite mit den kombinierten OP-Methoden die besten langfristigen Erfolge erzielt werden.

#### **4.8.3. KOMPLIKATIONEN INTRA- UND POSTOPERATIV**

Intraoperativ misslang bei der OP der symptomatischen Seite zunächst der Bypass bei einem Patienten, bei den 79 weiteren Patienten traten intraoperativ keine Komplikationen auf. Während der OP der asymptotischen Seite traten bei keinem der 47 Patienten Komplikationen auf. Postoperativ kam es zu diversen behandelbaren Komplikationen. Zu diesen zählten Wundheilungsstörungen, Nekrosen im Wundbereich, Sekretion der Wunde, Liquorkissen, allergische Reaktionen auf Medikamente, Ödeme, Tinnitus, Fieber und Nahtdehiszenzen.

Nach der OP1 traten bei 11,25% der Patienten chirurgische, bei 15% temporäre neurologische und bei einem Patienten (1,25%) permanente neurologische Komplikationen auf. Nach der OP2 ergaben sich ähnliche Komplikationsraten (10,5% chirurgische, 16,8% temporär neurologische und 2,1% permanente neurologische

Komplikationen). Sonstige Komplikationen, wie Fieber, Tinnitus etc. erlitten 5% (OP1) bzw. 2,1% (OP2) der Patienten.

Wang et al. und Kim et al. wiesen darauf hin, dass es aufgrund der beeinträchtigten zerebralen Perfusion und der gestörten hämodynamischen Parameter perioperativ zu ischämischen Komplikationen kommen kann. Kinder unter drei Jahren und Patienten, die präoperativ schon einen Infarkt erlitten hatten, waren stärker gefährdet (59, 60). Infarkte, die in Verbindung mit der OP stehen, traten innerhalb einer Woche nach der OP auf. Nach einem Infarkt sollte sechs Wochen bis zur nächsten OP gewartet werden (59, 60). Die EMS birgt die Gefahr einer postoperativen Muskelschwellung, die ebenfalls zu ischämischen Komplikationen führen kann (59, 60). Joo et al. veröffentlichten kürzlich eine Studie, in der sie zeigten, dass durch das Einlegen eines Titanium-Netzes anstelle des Knochendeckels die Kompression des Gehirns vermieden werden kann. Da das Titanium-Netz dem äußeren Knochenverlauf angepasst wurde, kam es zu keinen ästhetischen Defekten oder Kompromissen (61).

In der vorliegenden Studie traten in der OP1 bei Eingriffen mit EMS 71,4% der chirurgischen, 64,2% der temporären neurologischen und 100% der permanenten neurologischen Komplikationen auf. Diese Daten bestätigen teilweise den Befund von Wang et al., dass es durch die mit einer EMS einhergehende Muskelschwellung vermehrt zu ischämischen Ereignissen kommen kann. Andere chirurgische Komplikationen wie Nahtdehiszenzen, Nekrosen und Wundheilungsstörungen standen in keinem direkten Zusammenhang mit der Anwendung der EMS. Auffällig ist allerdings, dass auch bei der OP der asymptotischen Hemisphäre, bei der in unserer Untersuchung bei keinem der Patienten die EMS angewendet wurde, die Komplikationsrate ähnlich hoch ist (s.o.). Vergleicht man die Zahlen, so wird deutlich, dass die kombinierten Operationen anscheinend das größte Risiko für postoperative Komplikationen bergen, nicht unbedingt abhängig davon ob mit oder ohne EMS.

Wurde nur ein STA-MCA Bypass angelegt so fielen bei OP1 keine der chirurgischen Komplikationen, 28,6% der temporär neurologischen und keine der permanent neurologischen Komplikationen an. Fasst man die kombinierten Eingriffe zusammen sind dies bei der OP1 100% der chirurgischen, 71,4 % der temporär neurologischen und alle der permanent neurologischen Komplikationen, die bei diesen OP-Formen auftraten. Bei der zweiten OP sind die Ergebnisse ähnlich. Hier fallen bei alleiniger Anlage des STA-MCA Bypasses oder alleiniger OP der EDGS je 20% der

chirurgischen, 12,5% bzw. 0% der temporär neurologischen und jeweils keine der permanent neurologischen Komplikationen an. Auch hier steigt die Komplikationsrate bei kombinierter Revaskularisierung auch ohne EMS deutlich an: 60% der chirurgischen Komplikationen, 87,5% der temporär neurologischen und alle permanent neurologischen Komplikationen traten nach der kombinierten OP auf.

Ob die EMS bei steigender Patientenzahl eindeutig mit höheren Komplikationsraten als andere Methoden in Verbindung zu bringen ist, werden weitere Untersuchungen zeigen. Es wäre einfacher zu bewerten, wenn die EMS alleine und nicht kombiniert operiert würde, dies ist in dieser Studie nicht der Fall gewesen. Sicher ist jedoch ein Zusammenhang zwischen steigender Komplikationsrate und Komplexität bzw. Schwierigkeitsgrad der OP. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da durch die Kombination der Methoden eine deutlich längere Operationsdauer und somit generell ein höheres Risiko für Komplikationen jeglicher Art resultiert.

Da es bei der symptomatischen Hemisphäre extrem wichtig ist, sehr gute Resultate zu erzielen, sollte hier die kombinierte Revaskularisierung immer noch das Mittel der Wahl sein. Hier ist es nicht sinnvoll, das Risiko einer Minderperfusion und eines schlechten Langzeitergebnisses einzugehen, um postoperative Komplikationen zu vermeiden. Es sollte gegebenenfalls bei der asymptomatischen Seite auf die EMS bzw. generell auf kombinierte Revaskularisierung verzichtet werden. Dieses Vorgehen wird in der Charité bereits in den meisten Fällen praktiziert. Hier werden ebenfalls weitere Studien zeigen, ob sich die Komplikationsrate durch einen Verzicht auf kombinierte OP's senken lässt.

In der Studie von Iwama et al. kam es bei acht (14,5%) von 55 adulten Patienten postoperativ zu einem Infarkt, einer intrazerebralen Blutung oder zu einem anderen ischämischen Ereignis (ausgenommen TIA) (62). Diese Raten sind mit den vorliegenden Daten vergleichbar, wobei zu beachten ist, dass in dieser Arbeit Kinder und adulte Patienten gemeinsam ausgewertet wurden.

Generell ist es schwierig Raten von postoperativen Komplikationen in verschiedenen Studien zu vergleichen, da sie sich zwangsläufig hinsichtlich ihrer Bedingungen unterscheiden. Für die Komplikationsrate spielen diverse Parameter, wie schon vorausgegangene Infarkte, OP-Methoden, Einschluss/Ausschluss asymptomatischer Hemisphären, Alter und Geschlecht des Patienten, andere Vorerkrankungen und nicht zuletzt die Fähigkeiten des Operateurs eine Rolle.

Die in der vorliegenden Studie auftretenden Komplikationsraten (Gesamtkomplikationsrate OP1 23,75% und OP2 23,4%) sind angesichts des präoperativen Zustandes der Patienten (4,3% Infarkt, 43,75% TIA, 13,75% Blutungen) nicht als hoch zu bewerten. Zusätzlich ist es schwierig zu entscheiden, ob die Komplikationen durch die OP hervorgerufen wurden, oder ob sie auch ohne die OP aufgetreten wären. Weiterführende Studien mit verschiedenen Patientengruppen (präoperativer Zustand, Schweregrad der Erkrankung usw.) können verlässlichere Zahlen liefern.

#### **4.9. TELEFONISCHE NACHBEFRAGUNG**

Zum Zeitpunkt des telefonischen Follow-ups lag die letzte OP im Mittel 35,73 Monate (2,97 Jahre) zurück (Spanne: 8–64 Monate).

31,25% der Patienten gaben ohne jegliche Einschränkung an, dass es ihnen gut oder sehr gut gehe. Bei 37,5% der Patienten traten leichte Beschwerden auf (siehe Tabelle 11). Von diesen Patienten gaben 40% an, dass es ihnen trotz der leichten Beschwerden gut gehe. Keiner der Patienten erlitt postoperativ einen Schlaganfall oder eine TIA in der Zeit von der Entlassung aus der Klinik bis zum Zeitpunkt des Telefonats. Eine Patientin entwickelte eine neue Hemiparese, die sich aber vollständig zurückbildete. Eine weitere Patientin verstarb im September 2010 aufgrund der Ruptur ihres bekannten Basilariskopf-Aneurysmas. 41,25% der Patienten konnten nicht befragt werden, da sie entweder im Ausland wohnten oder nicht zu erreichen waren.

Die Ergebnisse der Befragungen belegen, dass die OP's generell sehr erfolgreich waren. Die Patientin, die die Hirnblutung durch Ruptur ihres Basilariskopf-Aneurysmas nicht überlebte, war der einzige dokumentierte Todesfall.

Nach der OP und bei den Nachuntersuchungen zeigte sie keinerlei Symptome, man stellte hier allerdings fest, dass das Aneurysma progredient war und riet ihr zur Operation, welche sie ablehnte. Bis zur Ruptur des Aneurysmas hatte sie laut ihres Ehemannes keinerlei Symptome oder Beschwerden.

Bei der Bewertung des Ergebnisses sollte berücksichtigt werden, dass nur 58,75% der Operierten befragt wurden.

## 5. LITERATUR/QUELLEN

- 1 Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular moyamoya disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969;20:288-99.
- 2 Czabanka M, Pena-Tapia G, Schubert GA, et al. Proposal for a new grading of moyamoya disease in adult patients. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:41-50.
- 3 Sigdel TK, Shoemaker LD, Chen R, et al. Immune response profiling identifies autoantibodies specific to Moyamoya patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:45.
- 4 Rafat N, Beck GCh, Pena-Tapia PG, Schmiedek P, Vajkoczy P. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with moyamoya disease. *Stroke* 2009;40:432-8.
- 5 Wang X, Zhang Z, Liu W, et al. Impacts and interactions of PDGFRB, MMP-3, TIMP-2 and RNF213 polymorphisms on the risk of moyamoya disease in Han Chinese human subjects. *Gene* 2013;526:437-42.
- 6 Wu Z, Jiang H, Zhang L, et al. Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population. *PLoS One* 2012;7:e48179.
- 7 Ma J, Liu Y, Ma L, Huang S, Li H, You C. RNF213 polymorphism and moyamoya disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurol India* 2013;61:35-9.
- 8 Schirmer M. *Neurochirurgie*. 10. Aufl. München, Deutschland: Elsevier Urban & Fischer, 2004:73-79,250.
- 9 Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P. Diagnostik und Therapie der Moyamoya-Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 2001;98:A1190/B-1013/C-949.
- 10 Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:S1-5.
- 11 Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:S58-60.
- 12 Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:1226-37.
- 13 Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke* 2009;39:3193-200.
- 14 Starke RM, Komotar RJ, Hickman ZL, et al. Clinical features, surgical treatment and long-term outcome in adult patients with moyamoya disease. *Clinical article. J Neurosurg* 2009;111:936-42.

- 15 Oki K, Hoshino H, Suzuki N. Epidemiology of Moyamoya Disease. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. Moyamoya Disease Update. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:31-32.
- 16 Czabanka M, Jussen D, Finger T ,et al. Pericallosal anastomosis indicates moyamoya vasculopathy in adults with hemodynamic compromise. 2013, eingereicht bei annals of neurology (2014).
- 17 Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. Lancet Neurol 2008;57:1056-66.
- 18 Vajkoczy P. Revival of extra-intracranial bypass surgery. Curr Opin Neurol 2009;22:90-5.
- 19 Statistisches Bundesamt ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)); Zahlen aus dem Jahr 2013 <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>.
- 20 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA 2003;289:2363-9.
- 21 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung [www.dzd.ev.de](http://www.dzd.ev.de); IDF Diabetes Atlas 4th edition, 2009 (abgerufen am 11.12.2014).
- 22 Informationszentrum Epilepsie (IZE) [www.izepilepsie.de](http://www.izepilepsie.de); Auszug aus den Informationstafeln Epilepsie Dr. Specht/Prof. Dr. Altrup (abgerufen am 11.12.2014).
- 23 Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79: 900-4.
- 24 Oki K, Hoshino H, Suzuki N. Epidemiology of Moyamoya Disease. In: B-K. Cho, T. Tominaga. Moyamoya Disease Update. 1. Auflage Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:29-30.
- 25 Guzman R, Lee M, Achrol A, et al. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. J Neurosurg 2009;111:927-35.
- 26 Oki K, Hoshino H, Suzuki N. Gender differences. In: B-K. Cho, T. Tominaga. Moyamoya Disease Update, 1.Auflage Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2010:30.
- 27 Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Stroke 2008;39:42-7.

- 28 Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL, et al. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke* 2006;37:1490-6.
- 29 Chiu D, Shedden P, Bratina P, Grotta JC. Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke* 1998;29:1347-51.
- 30 Kelly ME, Bell-Stephens TE, Marks MP, Do HM, Steinberg GK. Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:109-15.
- 31 Oh CW, Hwang G. Unilateral Moyamoya Disease. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. *Moyamoya Disease Update*. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:23.
- 32 Smith ER, Scott RM. Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus* 2008;24:E17.
- 33 Inoue T, Matasushima T, Nagata S, Fujiwara S, Fujii K, Fukui M. Two pediatric cases of moyamoya disease with progressive involvement from unilateral to bilateral. *No Shinkei Geka* 1991;19:179-83.
- 34 Kawano T, Fukui M, Hashimoto N, Yonekawa Y. Follow-up study of patients with „unilateral“ moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1994;34:744-7.
- 35 Hirotsune N, Meguro T, Kawada S, Nakashima H, Ohmoto T. Long-term follow-up study of patients with unilateral moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:S178-81.
- 36 Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Namba R, Hokari M, Iwasaki Y. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 2005;36:2148-53.
- 37 Oh CW, Hwang G. Progression of unaffected side. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. *Moyamoya Disease Update*. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:24.
- 38 Vajkoczy P. Moyamoya disease: Collateralization is everything. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:258.
- 39 Oh CW, Hwang G. Management plans. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. *Moyamoya Disease Update*. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:25.
- 40 Hayashi K, Nagata I. Progression of Moyamoya disease. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. *Moyamoya Disease Update*. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:118-25.
- 41 Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P. Die spontane Okklusion des Circulus arteriosus Willisii (Moyamoya-Erkrankung). *Nervenarzt* 2001;72:406-15.

- 42 Matsushima Y, Aoyagi M, Niimi Y; Masaoka H, Ohno K. Symptoms and their pattern of progression in childhood moyamoya disease. *Brain Dev* 1990;12:784-9.
- 43 Ross IB, Shevell MI, Montes JL, et al. Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) for the treatment of childhood moyamoya disease. *Pediatr Neurol* 1994;10:199-204.
- 44 Waga S, Tochio H. Intracranial aneurysm associated with moyamoya disease in childhood. *Surg Neurol* 1985;23:237-43.
- 45 Nishimoto A. Moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1979;19:221-8.
- 46 Oh CW, Hwang G. Overview of Intracranial Hemorrhage in Moyamoya Disease. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. *Moyamoya Disease Update*. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:300.
- 47 Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y. Clinical course, surgical management and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-up study. *Stroke* 1999;30:2272-6.
- 48 Nishimoto A, Ueda K, Honma Y. Follow-up study on outcome on the occlusion of the circle of Willis. In: Gotoh S (ed) *Proceedings of the Research Committee on spontaneous occlusion of the circle of Willis (in Japanese)*. Tokyo, Japan: Ministry of health and Welfare, 1983:66-74.
- 49 Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamamura A. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 2000;93:976-80.
- 50 Li B, Sun YL, Li GL, Wang CC, Matsushima Y. A histopathological, ultrastructural and immuno-histochemical study on superficial temporal arteries in children with moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 1995;20:17-23.
- 51 Yamada I, Murata Y, Uemura I, Suzuki S, Matsushima Y. SPECT and MRI evaluation of the posterior circulation in moyamoya disease. *J Nucl Med* 1996;37:1613-7.
- 52 Huang AP, Liu HM, Lai DM, et al. Clinical significance of posterior circulation changes after revascularisation in patients with moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:247-57.
- 53 Funaki T, Takahashi JC, Takagi J, et al. Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatrics* 2013;12:626-32.
- 54 Baaj AA, Agazzi S, Sayed ZA, Toledo M, Spetzler RF, van Loveren H. Surgical management of moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 2009;26:E7.

- 
- 55 Czabanka M, Vajkoczy P, Schmiedek P, Horn P. Age-dependent revascularisation patterns in the treatment of moyamoya disease in a European patient population. *Neurosurg Focus* 2009;26:E9.
  - 56 Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H. Effects of surgical revascularisation on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke* 1997;28:1170-3.
  - 57 Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, Abe H. Direct and indirect revascularisation for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:142-5.
  - 58 Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, Fujii K, Fukui M, Hasuo K Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients – comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery* 1992;31:401-5.
  - 59 Wang K-C, Kim S-K, Seol H-J, Cho B-K. Moyamoya Disease in young Children. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. *Moyamoya Disease Update*. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:296.
  - 60 Kim SH, Choi JU, Yang K, Kim TG, Kim DS. Risk factors for postoperative ischemic complications in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2005;103:433-8.
  - 61 Joo SP, Kim TS, Moon HS. How to minimize ischemic complication related to swollen temporalis muscle following indirect revascularization surgery in moyamoya disease: a technical report. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75:231-5.
  - 62 Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Murai B. Peri-operative complications in adult moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;132:26-31.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Susanne Gördes, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Epidemiologie der Moyamoyaerkrankung bei Kaukasiern selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **DANKSAGUNG**

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Vajkoczy für die Überlassung des sehr spannenden Themas und die Unterstützung während der Dissertation danken. Ich habe durch diese Arbeit die Gelegenheit bekommen, meinen Horizont außerhalb meines eigentlichen Berufsfeldes zu erweitern und ich schätze diese Erfahrung sehr.

Frau Güliz Acker danke ich für die enge Zusammenarbeit und die wirklich aufopferungsvolle Betreuung zu jeder Zeit. Du warst mir eine große Stütze.

Für die bedingungslose Unterstützung auf dem Weg, den ich bis zu diesem Punkt gegangen bin, bedanke ich mich bei meiner Familie. Euch ist diese Arbeit gewidmet, ohne euch wäre dies alles nicht möglich gewesen.