

Aus der Klinik für Radiologie, Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Analyse flussdynamischer Therapieeffekte nach Revaskularisierung mittels
extra-intrakraniellern Bypass bei Moyamoya-Patienten anhand Visualisierung
und Quantifizierung selektiv-angiographischer Perfusionsterritorien**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Carmen María Pérez Fernández
aus Avilés (Spanien)

Gutachter: 1. Univ.-Prof. Dr. med. B. Hamm
2. Univ.-Prof. Dr. med. P. A. Winkler
3. Univ.-Prof. Dr. med. R. Klingebiel

Datum der Promotion: 03.06.2012

-/-

Gliederung

I	Einleitung	7
I . I	Neuroangiographie	8
<i>I . I . I</i>	<i>Methodenentwicklung</i>	<i>8</i>
<i>I . I . II</i>	<i>Technik</i>	<i>9</i>
I . II	Moyamoya	11
<i>I . II . I</i>	<i>Definition</i>	<i>11</i>
<i>I . II . II</i>	<i>Epidemiologie</i>	<i>13</i>
<i>I . II . III</i>	<i>Ätiologie und Histopathologie</i>	<i>15</i>
<i>I . II . IV</i>	<i>Symptome</i>	<i>18</i>
<i>I . II . V</i>	<i>Diagnostik und Bildgebung</i>	<i>21</i>
<i>I . II . VI</i>	<i>Therapie und Prognose</i>	<i>27</i>
I . III	Chirurgische Therapie	30
<i>I . III . I</i>	<i>Methodenentwicklung</i>	<i>30</i>
<i>I . III . II</i>	<i>Technik und Prognose</i>	<i>31</i>
II	Zielsetzung	33
III	Material und Methoden	34
III . I	Studiendesign	34
III . II	Patienten	34
III . III	Operationstechnik	36
III . IV	Angiographie	37
<i>III . IV . I</i>	<i>Durchführung</i>	<i>37</i>
<i>III . IV . II</i>	<i>Bildnachverarbeitung</i>	<i>38</i>
<i>III . IV . III</i>	<i>Visuelle Bildanalyse</i>	<i>42</i>

<i>III . IV . IV</i>	<i>Quantitative Bildanalyse</i>	43
III . V	Therapieerfolg	44
III . VI	Statistik	45
IV	Ergebnisse	46
IV . I	Patienten, Operation und klinischer Verlauf	46
IV . II	Angiographie	49
V	Diskussion	59
VI	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	67
VII	Literaturverzeichnis	68
VIII	Abkürzungsverzeichnis	76
IX	Danksagung	79
X	Eidesstattliche Erklärung	80

-/-

I Einleitung

Bei der idiopathischen Moyamoya-Erkrankung und dem, mit anderen Erkrankungsbildern vergesellschafteten Moyamoya-Syndrom handelt es sich um eine stenookklusive Erkrankung der Hirnbasisarterien, die schon im Kindesalter beginnen kann, aber auch im Erwachsenenalter erstdiagnostiziert wird. Die Folge sind zerebrale Ischämien bis hin zu manifesten Infarkten. Kompensatorisch bilden sich arterielle Kollateralen über die Meningen, und auch zwischen den zentralen zerebralen Arterien, was einen lange asymptomatischen Verlauf der Erkrankung erlauben kann, aber auch das Risiko von Blutungen aus den fragilen Kollateralen und assoziierten Aneurysmata birgt.

Die typischen Kollateralnetze an der Hirnbasis kommen in der Neuroangiographie wie eine Rauchwolke (japanisch „Moyamoya“) zur Darstellung, was der Erkrankung ihren Namen gegeben hat, und auch andeutet, dass die Angiographie eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung, der Bestimmung der Ausprägung und im Rahmen der Therapieplanung sowie -kontrolle spielt.

Die medikamentöse Therapie ist nicht ausreichend um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Daher werden chirurgische, revaskularisierende Maßnahmen, wenn möglich durch die direkte Bypass-Anlage zwischen einem Ast der A. carotis externa (ACE) und der A. cerebri media (ACM), eingesetzt, um der Mangelperfusion in den abhängigen Hirnarealen entgegenzuwirken und die Kollateralnetze zu entlasten.

In der vorliegenden Arbeit wird, mit Hilfe einer Bildnachbearbeitung und -analyse der Angiographien von Moyamoya-Patienten, ein Vergleich der Perfusionsterritorien der hirnversorgenden Arterien vor und nach der Revaskularisation sowie des Bypass-Territoriums vorgenommen, um so die Fluss- und Versorgungsumstellungen, in Anbetracht des klinischen Erfolges, zu evaluieren.

I. I. Neuroangiographie

I. I. I. Methodenentwicklung

Die Neuroangiographie spielt als radiologisches Verfahren eine zentrale Rolle und gilt als Goldstandard bei der Diagnostik der Moyamoya-Erkrankung.

Als Angiographie bezeichnet man die röntgenologische Darstellung des Gefäßsystems nach Injektion eines Röntgenkontrastmittels. Da weder Arterien noch Venen auf konventionellen Röntgenaufnahmen einen ausreichenden Dichteunterschied gegenüber ihrer Umgebung aufweisen, muss ein positives (höhere Dichte) oder negatives (niedrigere Dichte) Kontrastmittel injiziert werden. Als positive Kontrastmittel stehen derzeit jodhaltige Substanzen zur Verfügung. Wenige Monate nach Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Konrad Röntgen im Jahre 1895 gelang Anfang 1896 die erstmalige Darstellung menschlicher Arterien an einer Leichenhand (Haschek u. Lindenthal 1896). Jahrzehntlang fehlte es dann jedoch an erfolgreichen Bemühungen, die an einer Leichenhand gewonnenen Erkenntnisse auch auf die klinische Anwendung zu übertragen. In den früheren 1920ern führte Egas Moniz, Professor für Neurologie in Lissabon und Nobelpreisträger von 1949, zum ersten Mal eine radiographische Bildgebung des Gehirnes eines lebenden Menschen durch Injektion einer leicht röntgendichten Substanz (Bromin, verwendet als Sedativum und dementsprechend von Moniz als zerebral akkumulierend eingestuft) direkt in die Arteria Carotis. Dies resultierte in einer Thrombose und im Tod des Patienten acht Stunden nach der Angiographie.

Periphere Vasographien mit Lipiodol wurden 1923 erstmalig durch Berberich und Hirsch in Frankfurt durchgeführt. 1928 wurde Thorotrast erstmals in Berlin am Menschen angewendet (Blühbaum und Frik 1928). Als scheinbar ideales Kontrastmittel verhalf Thorotrast den ersten Versuchen auf dem Gebiet der Gefäßdarstellung zu einem beträchtlichen Aufschwung.

Die ersten Versuche in der Kathetertechnik erbrachten einen weiteren Fortschritt in der Angiographie. Forssmann forschte unter anderem an der Charité in Berlin, und ihm gelang es im Jahre 1929 eine Harnröhrensonde, die in eine oberflächliche Armvene eingeführt wurde, ohne Schaden in den rechten Vorhof seines Herzens vorzuschieben (Forssmann 1929). Weiterverfolgt wurde der von Forssmann eingeschlagene Weg von Conte und Costa 1933. Sie konstruierten Nadeln, in deren Innern eine Harnröhrensonde vorgeschoben werden konnte. Hierdurch war es ihnen möglich, Harnröhrensonden in Gefäße einzuführen ohne sie operativ freilegen zu müssen (Conte u. Costa 1933). Erst 1953 wurde es mit der von Seldinger beschriebenen perkutanen Kathetertechnik über Kanüle und Führungsdraht möglich, Kontrastmittel gezielt in Gefäße zu

injizieren, die vom femoralen Punktionsort entfernt lagen (Seldinger, 1953). Durch die speziell geformten Katheterspitzen gelang es, Gefäße selektiv zu kontrastieren. Die Verträglichkeit der Kontrastmittel wurde durch die parallel von Wallingford vorangetriebene Entwicklung der organischen trijodierten Substanzen deutlich verbessert (Wallingford et al. 1952). Die Nebenwirkungsrate der Kontrastmittel konnte durch die Formulierung nichtionischer monomerer Kontrastmittel (Almen 1969) und nichtionischer dimerer Kontrastmittel (Speck et al. 1983) erheblich gesenkt werden.

Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Angiographie war das von Ziedses des Planes 1935 erstmals beschriebene Subtraktionsverfahren (Ziedses des Planes 1935). Dieses Verfahren der manuellen Subtraktion galt lange Zeit als Standardmethode der Angiographie. Erst die Entwicklung leistungsstarker Computer in den 70er Jahren ermöglichte es später, das Verfahren der manuellen Subtraktion konventioneller Filmangiographien durch die digitale Subtraktion abzulösen (Gmelin und Alart 1987). Diese gewährleistete erstmals die überlagerungsfreie Abbildung von Gefäßen durch elektronische Subtraktion des Bildhintergrundes.

I. I. II Technik

Bei einer angiographischen Kontrastmittelserie wird ein Leerbild als Maske aufgenommen, und, nach erfolgter Kontrastmittelapplikation über den intravasalen Katheter in das Zielgefäß, werden in rascher Folge planare Bilder in gleicher Projektion akquiriert. Die Maske dient der Subtraktion von Hintergrundstrukturen von den kontrastmittelgestützten Einzelbildern, so dass die Kontrastmittelfüllung als einziges bildgebend zur Geltung kommt.

Aufgrund ihres umfassenden Informationsgehaltes und der vollständigen wie präzisen Darstellung kleinster angiomorphologischer Details ist die konventionelle Katheterangiographie in Form der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) für die arterielle Gefäßdiagnostik der Goldstandard, obwohl andere non-invasive Verfahren wie die CTA, die MRA und die Duplexsonographie mit ihr konkurrieren und bei vielerlei Indikationen, aufgrund des geringeren Aufwandes und des geringeren Risikos der DSA, in der diagnostischen Kette vorgeschaltet sind. Die DSA besitzt den noninvasiven Verfahren gegenüber wesentliche Vorteile, nämlich die höhere räumliche Auflösung, die Selektivität der Darstellung einzelner Gefäße und deren Perfusionsterritorien, der Kontrast zur Umgebung, der durch die Subtraktion entsteht, und schließlich die Möglichkeit der Intervention, z.B. mittels Ballons und Stents im Rahmen der

Rekanalisierung, mittels Embolisaten für den Gefäßverschluss oder auch durch die Applikation therapeutischer Substanzen.

Über die letzten Jahre erfolgten einige technische Weiterentwicklungen. Beispielsweise wurde die gepulste Durchleuchtung eingeführt um die Strahlenexposition zu minimieren. Andere Verfahren sind Bildhilfen, die potenziell zur Verkürzung der Untersuchungszeit führen, wie z.B. das „road mapping“, bei dem das Fluoroskopiebild mit der vorher akquirierten Serie überlagert dargestellt wird um eine superselektive Mikrokatheterführung in der nicht kontrastierten Gefäßarchitektur zu ermöglichen.

Modelle der neuesten Generation arbeiten mittlerweile nicht mehr mit der klassischen Bildwandler-Fernseh-Kette, sondern mit fluoroskopie- und bildfähigen Flachbettdetektoren und digitaler Bildnachverarbeitung. Dies ist, bei nahezu gleicherbleibender Auflösung und diagnostischer Qualität, hinsichtlich der Untersuchungsgeschwindigkeit und der Logistik mit digitalen Bildarchiven von Vorteil. Auch die Bildnachverarbeitung, wie z.B. die Erstellung von Summationsbildern aus den Einzelserienbildern, kann digital erfolgen, um eine Gesamtdarstellung der Kontrastmittelboluspassage durch das untersuchte Gefäßsystem als Überblick auf einem Bild zu ermöglichen. Diese Technik kam in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung.

Gerade in der Neuroangiographie ist der Einsatz biplaner Systeme, wie in der hier dargelegten Studie verwendet, mit zwei Röntgenröhren und Detektoren, bzw. Bildwandlern, die im Winkel zueinander stehen, sehr hilfreich, da in einem Untersuchungsschritt eine Kontrastmittelserie in zwei Projektionsebenen aufgenommen werden kann, was Untersuchungszeit und Kontrastmittel einspart.

An modernen Systemen ergibt sich mit den Flachbettdetektoren auch die Möglichkeit, die Rotationsangiographie mit 3D-Rekonstruktion zu verwenden. Diese wird, anstelle einer konventionellen Kontrastmittelserie, nach Kontrastmittelinjektion in Form einer Halbkreisdrehung des C-Armes mit Röntgenröhre und Detektor um ein Isozentrum in einigen Sekunden durchgeführt.

Neben hochwertiger angiographischer Apparatechnik und ausreichender praktischer Erfahrung des Untersuchers bilden profunde Kenntnis der Normalanatomie inklusive deren Varianten die wesentliche Grundlage einer sicheren und erfolgreichen angiographischen Untersuchung.

Als Nachteile der Angiographie sind die nahezu ausschließlich luminale Darstellung, die Invasivität und die Zweidimensionalität der Bildprojektionen (abgesehen von der Akquisition in mehreren Ebenen oder gar der neuen Rotationsangiographie/C-Arm-CT) zu nennen. Die

potenziellen Komplikationen, die auch mit der Invasivität der Angiographie verknüpft sind, beinhalten die typischen Kontrastmittelrisiken, Komplikationen an der Punktionsstelle (z.B. Hämatome, Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln) und katheterassoziierte Komplikationen (z.B. Gefäßwanddissektion, Embolisation, Perforation). In einer aktuellen Studie von Thiex et al. waren die Komplikationen diagnostischer Neuroangiographien, wie sie in dieser Arbeit zum Einsatz kamen, bei insgesamt 1.715 Eingriffen annähernd Null (Thiex et al. 2010).

I. II Moyamoya

I. II. I Definition

Die Moyamoya-Erkrankung ist eine seltene, chronische, zerebrovaskuläre Störung mit progressiven, stenookklusiven Veränderungen der intrakraniellen Gefäße. Die Stenose fängt in der Regel im Bereich der intrakraniellen Arteria carotis interna (ACI) an und kann die Arteria cerebri anterior (ACA), die Arteria cerebri media (ACM) und die Arteria cerebri posterior (ACP) involvieren. Während diese Arterien schrittweise Stenosen ausbilden, wird ein feinarterielles Kollateralnetz entwickelt. Dieses Netz ergibt in der Angiographie ein charakteristisches Bild, vergleichbar einer Rauchwolke (englisch „puff of smoke“), das in japanischer Übersetzung zur Namensgebung der Erkrankung geführt hat – nämlich „Moya-Moya“. Die Moyamoya-Erkrankung weist spezifische histologische Veränderungen auf, die sich deutlich von der Arteriosklerose oder anderen zerebrovaskulären Erkrankungen unterscheiden.

Die Erkrankung wurde erstmals von Takeuchi und Shimizu im Jahr 1957 als eine Hypoplasie der bilateralen ACI beschrieben. In den darauf folgenden Jahren berichteten Nishimoto und Takeuchi von 96 Patienten mit der Erkrankung und arbeiteten die Merkmale und diagnostische Kriterien heraus. Berichte von damals sprechen von der Moyamoya-Erkrankung als der spontanen stenookklusiven Erkrankung des Circulus Willisii oder dem „Nishimoto-Takeuchi-Kudo-Syndrom“ (Klaus et al. 1970). Später wurde die Erkrankung von Jiro Suzuki, der 1963 als erster das typische angiographische Zeichen der „Rauchwolke“ beschrieb, in Moyamoya-Erkrankung unbenannt. Im Jahr 1969 beschrieb Jiro Suzuki dann die Stadien der Moyamoya-Erkrankung (Suzuki und Takaku 1969).

Weiterführend wurde eine „Quasi-Moyamoya-Erkrankung“, bzw. ein Moyamoya-Syndrom, anhand der folgenden Kriterien vorgeschlagen (Natori et al. 1997):

1. Stenose oder Okklusion der proximalen Anteile der ACM mit Moyamoya-Gefäßnetzen

2. Assoziation mit vaskulären Malformationen
3. Unilaterales Auftreten
4. bekannte mögliche Ursachen
5. Assoziation mit anderen Risikofaktoren

Diese „Quasi-Moyamoya-Erkrankung“ wurde auch „wahrscheinliche Moyamoya-Erkrankung“ oder, heute gängig, Moyamoya-Syndrom genannt, da sie andere ursächliche zerebrovaskuläre Erkrankungen beinhalten kann. Seitdem wurde oftmals eine Assoziation zwischen bestimmten systemischen Erkrankungen und Moyamoya-ähnlichen angiographischen Befunden aufgezeigt (Tabelle 1, S. 12).

Tabelle 1

Erkrankungen in häufiger Assoziation mit angiographischem Moyamoya-Bild (Natori et al. 1997)

entzündliche Erkrankungen	Leptospirose Tuberkulose
hämatologische Erkrankungen	aplastische Anämie Fanconi-Anämie Sichelzell-Anämie Lupus anticoagulans
kongenitale Erkrankungen	Apert Syndrom Down Syndrom Marfan Syndrom Tuberöse Sklerose Turner Syndrom Morbus von Recklinghausen Morbus Hirschprung
vaskuläre Erkrankungen	Atherosklerose Coarctatio aortae fibromuskuläre Dysplasie
andere Entitäten	Schädel-Hirn-Trauma kraniale Radiatio paraselläre Tumoren arterielle Hypertonie

Nach den aktuellen diagnostischen Richtlinien sollte die Diagnose „Moyamoya-Erkrankung“ lediglich bei Patienten verwendet werden, die alle diagnostischen Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 2, S. 22; Fukui et al. 1997). Patienten mit systemischen Erkrankungen oder

intrakraniellen zerebrovaskulären Ereignissen (Tabelle 1, S. 12), die gleichzeitig stenotische Veränderungen in den distalen Anteilen der ACI sowie typische Moyamoya-Gefäße zeigen, oder Patienten mit unilateralem Befall aber ohne begleitende Erkrankung, die als Risikofaktor für stenookklusive Veränderungen der Hirnarterien gelten können, sollten demnach nicht als Moyamoya-Erkrankung gelten, da hier Ursache, Erkrankungsdynamik und Prognose individuell unterschiedlich sind; sie werden mit dem Begriff „Moyamoya-Syndrom“ bezeichnet (Scott und Smith 2009).

I. II. II Epidemiologie

Die Moyamoya-Erkrankung ist eine seltene Erkrankung mit niedriger Inzidenz, insbesondere außerhalb Japans. Auch wenn verschiedene Faktoren, wie z.B. genetische oder auch Umweltfaktoren, für die Moyamoya-Erkrankung verantwortlich gemacht werden, ist die Ursache der Krankheit bis heute immer noch weitgehend ungeklärt. Zu Beginn wurde vermutet, dass das Auftreten der Moyamoya-Erkrankung auf Japan begrenzt sei. Jedoch erlangte das Krankheitsbild auch in Europa immer mehr Bedeutung, da es sich auch außerhalb Japans und bei Patienten ohne japanische Herkunft zeigen kann. In Europa wurde in den späten 1960ern erstmals über einen Moyamoya-Fall berichtet, ein Jahrzehnt später als in Japan (Goto und Yonekawa 1992). Damals wurden mit großem Interesse die früheren Berichte von japanischen Wissenschaftlern gelesen. Der besagte erste Bericht über Moyamoya-Patienten in Europa erschien in dem Buch „Cerebral Angiography“ von den Autoren Krayenbühl und Yasargil (1967).

Die Prävalenz und Verteilung der Moyamoya-Erkrankung in Europa wurde erstmals 1974 von Picard et al. analysiert (Yonekawa et al. 1997). Er erfasste etwa 40 Fälle in Europa seit dem Jahr 1970, was den in Japan erfassten 150 Fällen gegenüberstand. Im Jahr 1997 wurde die Inzidenz der Erkrankung in Europa auf ca. ein Zehntel der Inzidenz in Japan geschätzt (Yonekawa et al. 1997; Abbildung 1, S. 14).

Aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung gibt es derzeit in Deutschland kein nationales Register oder systematische Datenerfassung für die Erkrankung. Es gibt lediglich Daten, die in einzelnen Schwerpunktinstitutionen gesammelt werden.

Antrag auf gesonderte medizinische Versorgung an die Behörden stellen. Die spezifische medizinische Versorgungsleistung beinhaltet auch, und im Besonderen, die bildgebenden diagnostischen Verfahren, einschließlich der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit MR-Angiographie (MRA) und die konventionelle Angiographie (DSA) (Baba et al. 2008). Patienten die offiziell als an Moyamoya erkrankt registriert sind, können staatliche Beihilfen beziehen. Somit haben die Patienten eine starke Motivation eine Registrierung anzustreben, was die Dunkelziffer weiter verringert.

Auf Hokkaido, der zweitgrößten Insel Japans, wurden in den letzten Jahren die demographischen, klinischen und radiologischen Daten der Patienten mit Moyamoya nahezu lückenlos dokumentiert. Diese Datensammlung lässt die tatsächlichen Kenndaten der Moyamoya-Erkrankung in Japan abschätzen. Die Inzidenz liegt auf Hokkaido bei 0,94 pro 100.000 Einwohner, und die Prävalenz bei 10,5 pro 100.000 Einwohner; sie sind damit ca. dreifach höher als in den vorangegangenen Erhebungsstudien (Baba et al. 2008).

Das Verhältnis der Häufigkeit bei Frauen und Männern betrug unverändert zu den Vorstudien 2,2:1 (Baba et al. 2008). Es existieren zwei Altersgipfel, bei denen die Erkrankung entdeckt wird. Die größte Häufung von Neudiagnosen findet sich zwischen 45-49 Lebensjahren; der zweite, niedrigere Gipfel liegt bei 5-9 Lebensjahren (Baba et al. 2008). Bei Frauen zeigten sich diese Altersgipfel deutlicher als bei Männern. Die systematische Registrierung und Umfelduntersuchung ergab auch eine deutlich höhere familiäre Häufung als vorher angenommen. So sind 15,4% der Fälle in Familien aufgetreten, das sind 10% mehr als in vorangegangenen Studien berichtet (Baba et al. 2008).

I. II. III Ätiologie und Histopathologie

Trotz der Fortschritte bei der epidemiologischen Datenerfassung ist die Ätiologie der Moyamoya-Erkrankung noch weitgehend ungeklärt. Hinweise auf mögliche Ursachen ergeben sich aus den epidemiologischen Ergebnissen (familiäre Häufung) und aus der histopathologischen Analyse der erkrankten Gefäße. Typisch ist der Beginn der Erkrankung mit einer umschriebenen Stenose in der distalen ACI und involviert oft die proximalen Anteile der ACM und ACA (Scott und Smith 2009).

Aus den eher unspezifischen Symptom-Mustern ergeben sich wichtige Differenzialdiagnosen, wie z.B. bei jungen Patienten mit Schlaganfall die „primary central nervous system vasculitis“ (PCNSV) (Krämer und Berlitz 2010). Die Pathogenese ist bei beiden

Krankheiten noch unbekannt, die Therapie aber sehr unterschiedlich, weshalb die diagnostische Differenzierung entscheidend ist. Trotz deutlicher pathophysiologischer und angiographischer Unterschiede zeigen beide Krankheitsbilder klinisch ein ähnliches Präsentationsmuster.

Histopathologische Analysen bei Moyamoya-Erkrankten haben bewiesen, dass betroffene Gefäße keine arteriosklerotischen oder entzündlichen Veränderungen zeigen, die zur Okklusion führen. Stattdessen erfolgt die Okklusion der Gefäße durch eine Kombination von Hyperplasie der glatten Muskulatur der Gefäßwand und einem Kollaps des Lumens mit intraluminaler Thrombose. Die Lamina media ist häufig verdickt, die Lamina elastica interna unregelmäßig fragmentiert (Scott und Smith 2009). Die Stenosen werden von einer exzentrischen, fibrotischen, intimalen Verdickung mit lamellierten elastischen Fasern verursacht. Die moyamoya-assoziierten, kompensatorischen Kollateralarterien zeigen sich als aufgeweitete Perforans-Arterien (vor allem die Aa. lenticulostriata und thalamoperforantes), die teils präexistierenden Gefäßen und teils Gefäßneubildungen entsprechen (Scott und Smith 2009). Die Kombination aus fragmentierter Lamina elastica interna, verdünnter Media und Präsenz von Mikroaneurysmata ist ein Indiz auf vermehrten Scherungsstress der Gefäßwand, verursacht durch gesteigerten Blutfluss im Lumen. Diese Befunde erklären auch, warum die Erkrankung bei manchen Patienten durch eine Hämorrhagie auffällig wird. In einigen Fällen sind die kollabierten Lumina, mit Nachweis von multiplen intraluminalen Thromben, als Ursache der ischämischen Symptome zu sehen. Die histopathologischen Veränderungen sind in der Kindheit die Selben wie bei Erwachsenen, wenn auch diskreter ausgeprägt. (Scott und Smith 2009)

Es stellt sich die Frage, ob diese charakteristischen Veränderungen einzig an den hirnversorgenden Arterien im Bereich der Schädelbasis auftreten, oder ob auch andere extrakranielle Gefäße betroffen sind oder sein können. Die Frage ob das systemische Gefäßsystem bei Moyamoya involviert ist, ist noch nicht abschließend beantwortet. Bestimmte Risikofaktoren wurden mit Moyamoya verbunden, so z.B. die arterielle Hypertonie mit einem relativen Risiko von 0,3%, der Diabetes mellitus (0,3%), die Hyperlipidämie (0,2%) und die systemische Atherosklerose (0,7%) (Baba et al. 2008). Hieraus ergibt sich, dass eine exakte Abgrenzung einer Moyamoya-ähnlichen oder -assoziierten Veränderung an extrakraniellen Arterien von Überlagerungen mit anderen Krankheitsbildern, die als Risikofaktoren relativ häufig gleichzeitig apparent sind, schwierig ist.

Tongao et al. (2004) berichteten über eine Assoziation zwischen Nierenarterienstenosen und Moyamoya in ca. 5% der Fälle. Diese leichte (<50%) bis mittelgradige (50-75%) Stenose resultierte in 50% der Fälle in einer renovaskulären Hypertension. Dabei wurde das proximale Drittel des Hauptstammes der A. renalis am häufigsten von der Stenosierung betroffen, die

Stenose war in 90% der Fälle unilateral. Dabei betrifft die Nierenarterienstenose häufiger Männer als Frauen, und ältere Patienten häufiger als junge. Die Relation zwischen hochgradiger, zerebrangiographisch erfasster Stenosierungen und Nierenarterienstenosen war statistisch signifikant (Tongao et al. 2004). Darüber hinaus wurden Moyamoya-Assoziationen außer für die Aa. renales auch für Stenosierungen der Koronararterien, der Pulmonalarterien, der A. hepatica, der A. splenica, der A. mesenterica superior, der Pankreasarterien und der Aa. iliacae in klinischen bzw. pathologischen Studien beschrieben (Ikeda 1991, Shoskes et al. 1995). Allerdings gibt es bislang keinen umfassenden Bericht, der die Prävalenz einer Beteiligung der großen abdominalen Gefäße, abgesehen von der A. renalis, bei Patienten, die unter der Moyamoya-Erkrankung leiden, erschließt. In der Konsequenz, zumindest im Bezug auf die Nierenarterienstenose, muss also bei Patienten mit Moyamoya und Hypertension eine Untersuchung der Nierenarterien in Betracht gezogen werden, um Nierenarterienstenosen auszuschließen. In den bisherigen Berichten wurde die renale Hypertension bei Moyamoya mit Ballonangioplastie, Stentimplantation oder operativ, einschließlich renaler Autotransplantation, behandelt. Jedoch wurde der Therapieerfolg der am häufigsten angewandten Ballonangioplastie von Nierenarterienstenosen bei Moyamoya-Patienten bislang noch nicht abschließend evaluiert (Shoskes et al. 1995).

Die Caspase-abhängige Apoptose ist einer der Mechanismen, die für die Degeneration der arteriellen Wand verantwortlich sind. Takagi et al. (2006) sammelten intraoperativ kleine Proben von der Wand der ACM (M4-Segment) von Patienten mit Moyamoya-Erkrankung, verglichen diese Muster mit Gefäßen von Kontroll-Patienten und analysierten sie mit immunhistochemischen Methoden. Die Resultate bewiesen eine erhöhte Apoptoseaktivität in der ACM der Moyamoya-Patienten mit dem Nachweis der aktivierten Caspase-3. Dadurch wiesen die ACM-Proben von Moyamoya-Patienten eine dünnere Gefäßwand auf als die Proben der Kontrollpatienten (Takagi et al. 2006). Takagi et al. (2007) waren auch die erste Arbeitsgruppe die die Beteiligung des „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) in der Pathogenese der Moyamoya-Erkrankung analysierte. Sie beobachteten, dass der Spiegel des bFGF im Liquor von Moyamoya-Patienten erhöht war, und, dass die entsprechenden Rezeptoren bei diesen Patienten überexprimiert waren. Der bFGF ist ein stark mitogenes Molekül, von dem vermutet wird, dass es die intimale Verdickung und Angiogenese fördert (Takagi et al. 2007). Ebenso wurde ein erhöhter Spiegel von verschiedenen Wachstumsfaktoren, Enzymen und anderen Peptiden in Assoziation mit Moyamoya beschrieben, so z.B. verschiedene Wachstumsfaktoren, die Matrix-Metalloproteinase und intrazelluläre Adhäsionsmoleküle (Takagi et al. 2007). Die erhöhten Spiegel dieser individuellen Peptide wurden in gezüchteten glatten Muskelzellen, in der Dura

mater und im zerebrospinalen Liquor nachgewiesen (Takagi et al. 2007). Es wurde auch ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Mutationen des „muscle alpha actin“ (ACTA2), neben der Genese von Schlaganfällen, koronarer Herzkrankheit und Erkrankungen der thorakalen Aorta, auch mit Moyamoya beschrieben (Guo et al. 2009). Zwei Mutationen in den Alpha-Actin-Fasern der glatten Gefäßwandmuskulatur wurden nachgewiesen, die in direkter Beziehung zur koronaren Herzkrankheit und zur Moyamoya-Erkrankung stehen. Die Mutation p.R258C/H innerhalb der SM-Alpha-Actin-SD4-Domäne führt zu einem relativen Risiko von 6,51 für einen Schlaganfall und andere ischämische Ereignisse bei Patienten unter 20 Jahren. Diese Domäne ist an der Öffnung und dem Verschluss der „nucleotid binding cleft“ beteiligt, und auch die Mutation p.R258Q, die die Moyamoya-Erkrankung zu verursachen scheint, befindet sich in dieser Domäne (Guo et al. 2009). Auch Mutationen des TMP-2-Genes, das Metalloproteinasen als enzymatische Vermittler der Remodulation extrazellulärer Matrix bei der Neoangiogenese reguliert, werden für die Pathogenese der Moyamoya-Erkrankung verantwortlich gemacht, obwohl noch kein abschließender Beleg in Studien erbracht werden konnte (Kang et al. 2010, Fujimura et al. 2009).

Als Resultat des bislang Bekannten über die Pathogenese der Moyamoya-Erkrankung und des Moyamoya-Syndroms lässt sich annehmen, dass das Krankheitsbild der betroffenen Patienten ein Ergebnis von ganz verschiedenen, grundlegenden genetischen Faktoren und Umweltfaktoren ist (Scott und Smith 2009). So wird vermutet, dass Defekte in der Regulation spezifischer extrazellulärer Proteine, die Auswirkungen auf die intrakraniellen Arterien bei besonders empfindlichen Patienten haben, in einem Moyamoya-Phänotyp resultieren können, wenn sie in Kombination mit bestimmten externen Auslösern auftreten (z.B. Radiatio, Trauma, Meningitis) (Scott und Smith 2009).

I. II. IV Symptome

Die klinischen Manifestationen der Moyamoya-Erkrankung sind unterschiedlich und variieren mit dem Alter des Patienten bei dem die Symptome erstmalig apparent werden. Die typischen Moyamoya-Symptome in der Kindheit sind rezidivierende, progressive, ischämische Insulte, während die Klinik bei Erwachsenen hauptsächlich aus intrakraniellen Hämorrhagien mit relativ stabilem Krankheitsverlauf besteht (Scott und Smith 2009).

Bestimmte **Begleiterkrankungen** wurden mit moyamoya-typischen Gefäßveränderungen im Rahmen des Moyamoya-Syndroms verbunden, so z.B. die arterielle Hypertonie, der Diabetes

mellitus, die Hyperlipidämie und die systemische Atherosklerose, sowie angeborene Fehlbildungen, wie das Down-Syndrom o.ä. (Baba et al. 2008). Diese Faktoren beeinflussen naturgemäß auch das klinische Erscheinungsbild.

Die charakteristischen aber **unspezifischen Symptome** der Moyamoya-Erkrankung sind in der Regel das Ergebnis der Stenosierung der ACI. Im Allgemeinen gibt es zwei ätiologische Hauptkategorien von Symptomen, nämlich diejenigen, die durch zerebrale Ischämien (d.h. Infarkt, transiente ischämische Attacke (TIA) und epileptische Krampfanfälle) bedingt sind, und diejenigen, die als Folgen der kompensatorischen Mechanismen resultieren, die als Antwort auf die chronische Ischämie einsetzen. Letztere sind Hämorrhagie aus fragilen Kollateralgefäßen und Kopfschmerzen durch dilatierte, transdurale Kollateralen. Individuelle Variationen in der Ausprägung der arteriellen Beteiligung, der zeitlichen Progression der Stenose, der Ausdehnung ischämischer Bereiche im Cortex und der Kompensationsmechanismen als Ischämieantwort deuten das breite Spektrum der klinischen Symptome und der Symptomausprägung von Moyamoya an. In einer Studie aus den USA aus dem Jahr 2009 wurde die Mehrheit der betroffenen Erwachsenen mit ischämischen Symptomen auffällig, obwohl die Rate von Hämorrhagien bei Erwachsenen ca. 7-fach höher war als bei Kindern (20% vs. 2,8%) (Scott et al. 2004, Hallemeier et al. 2006). Die Symptommuster schwanken sehr zwischen verschiedenen geographischen Regionen. Studien in der asiatischen Bevölkerung etwa zeigten, dass Erwachsene eine sehr viel höhere Rate (42%) an Hämorrhagien als initiales Symptom erlitten als in den USA (Scott und Smith 2009). Im Gegensatz dazu haben nur 2,8% der Kinder in der asiatischen Bevölkerung Hämorrhagien und 68% erleiden ischämische Ereignisse (TIA oder Schlaganfälle) (Scott et al. 2004). Kinder haben eine höhere Rate von vollständigen Infarkten, wobei vermutet wird, dass diese Unterschiede teilweise auch an den Schwierigkeiten der Diagnosestellung liegen. So können die limitierten Möglichkeiten von Kleinkindern die TIA-Symptome als Anfangssymptome mitzuteilen zu einer Verzögerung der Diagnosestellung führen.

Die **ischämischen Symptome** bei Moyamoya, das sind transiente ischämische Attacken (TIA) bis hin zu manifesten Infarkten, sind typischerweise durch Minderperfusion der Territorien der ACM und ACA bedingt und entsprechen den Frontal-, Parietal- und Temporallappen. Dementsprechend sind Hemiparesen, Dysarthrie, Aphasie und kognitive Schwäche relativ häufige Symptome. Die Patienten können auch epileptische Anfälle, visuelle Defizite, Synkopen oder Persönlichkeitsänderungen erleiden. Die Symptome können alleine oder simultan auftreten und passager oder persistierend sein. Han et al. (2000) berichteten von einer 29-jährigen Patientin, die an kurzen, unfreiwilligen Bewegungen der rechten Hand und des

rechten Armes, hervorgerufen durch Singen als auch gelegentlich durch Hyperventilation (z.B. beim Pusten um eine Suppe zu kühlen), litt. Dieser Hinweis auf eine zugrundeliegende ischämische Problematik führte letztlich zu den entscheidenden Untersuchungen, die die Diagnose der Moyamoya-Erkrankung erbrachten. Eine Chorea ist eines der selteneren Erscheinungsbilder von Moyamoya (Baik et al. 2010, Cárdenas et al. 2010). Sie tritt meistens bei betroffenen Kindern auf und macht insgesamt 6% der Moyamoya-Symptome aus. Die Hemi-Chorea ist durch unilaterale, kurze, unregelmäßige, schwankende und unfreiwillige Bewegungen charakterisiert, und wird in der Regel durch asymmetrische, fokale Hirnläsionen hervorgerufen. Der Zusammenhang mit der Hyperventilation besteht in dem Überangebot an Sauerstoff im Blut, was zu einer Vasokonstriktion führt, die den arteriellen Blutfluss reduziert. Ein zusätzliches Valsalva-Manöver steigert den zerebralvenösen Druck, wodurch der arterielle Perfusionsdruck weiter abnimmt. Dadurch geraten Territorien, die nur von stenosierten Gefäßen versorgt werden, in eine kritische Ischämie, was zu einem transienten ischämischen Insult führt, der sich klinisch bei der oben erwähnten Patientin in der chorea-artigen Symptomatik mit unfreiwilligen Bewegungen manifestierte (Han et al. 2000).

Bei Kindern können **Entwicklungsstörungen** mit intellektueller Einschränkung Moyamoya-Folge sein, was mit einer Frontallappen-Ischämie in Zusammenhang gebracht wird, selten auf eine Revaskularisierung anspricht und naturgemäß im Verlauf schwierig zu beurteilen ist (Kuroda und Houkin 2008).

Die **intrakranielle Blutung** tritt bei Erwachsenen mit Moyamoya häufiger auf als bei Kindern (Scott et al. 2004, Hallemeier et al. 2006). Die Blutung kann intraventrikulär, intraparenchymatös (meistens im Bereich der Basalganglien) oder subarachnoidal auftreten. Die Hämorrhagie wurde als Folge der Ruptur der fragilen kollateralen Moyamoya-Gefäße beschrieben, die sich kompensatorisch aufgrund der progressiven Stenose der ACI bilden (Scott und Smith 2009, Kuroda und Houkin 2008). Die Veränderungen der Flussdynamik in den basokraniellen Arterien werden auch für die Entwicklung intrazerebraler Aneurysmata verantwortlich gemacht; sie befinden sich normalerweise am Apex der A. basilaris und an der A. communicans posterior, die bei Moyamoya einem gesteigerten Scherungsstress der Wand unterliegen (Osanai et al. 2008). Auch die Aneurysmata, insbesondere im Bereich des Posterior-Stromgebietes, können eine Blutungsursache bei Moyamoya sein (subarachnoidale Blutung) (Iwama et al. 1997, Kawaguchi et al. 1996).

Von großer Bedeutung für das klinische Outcome der Moyamoya-Patienten nach operativen Verfahren ist die **Rezidivblutung**, insbesondere innerhalb der ersten zwei Monate nach der initialen Blutung. Iwama et al. (1997) berichteten über zwei verschiedene Re-

Blutungsmuster. Ein Muster ist die Re-Blutung am gleichen Ort und in derselben Weise wie bei der initialen Blutung, was dann vermutlich aus der gleichen Blutungsquelle geschieht; dies entspricht in erster Linie Aneurysmablutungen. Das andere Muster ist eine Re-Blutung an einem anderen Ort. Hier wird angenommen, dass die Blutung aus einem ungewöhnlichen hämodynamischen Stress in den fragilen moyamoya-assoziierten Gefäßnetzen resultiert. In diesem Fall werden auch noch nach den ersten zwei Monaten Re-Blutungen beobachtet (Iwama et al. 1997).

Der **Kopfschmerz** ist ein häufiges Erstsymptom bei Patienten mit Moyamoya. Er ist auch eines der Major-Kriterien bei der Diagnose der Moyamoya-Erkrankung und ein häufig persistierendes Symptom nach revaskularisierenden Maßnahmen in Form der indirekten Bypass-Chirurgie. Eine Verschlechterung der Perfusionssituation in der postoperativen Bildgebung zeigt keine Korrelation zu diesem Symptom. In einer Studie von Seol et al. (2005) zeigte sich, dass die Kopfschmerzen, trotz erfolgreicher Prävention der zerebralen Ischämie durch operative Maßnahmen, persistieren und sogar progredient sein können. Die zunehmende Rekrutierung von neuen Gefäßen und die Redistribution des Blutflusses werden als Ursache der Kopfschmerzen bei Moyamoya gesehen; so soll die Dilatation meningealer sowie leptomeningealer Kollateralgefäße durale Nozizeptoren stimulieren. Typischerweise ist der Kopfschmerz in Qualität und medikamentöser Therapierefraktärität ähnlich der Migräne und besteht bei bis zu 63% der Patienten (Seol et al. 2005). Bei manchen Patienten zeigt sich ein Nachlassen der Kopfschmerzen innerhalb von einem Jahr nach der Operation, wahrscheinlich als Zeichen einer Regression der kollateralen Gefäße.

Ein weiteres Symptom bzw. ein weiterer Befund bei Moyamoya ist ein ophthalmologischer Befund, der gelegentlich in Assoziation mit Moyamoya beobachtet wird, der sogenannte „**morning glory disc**“. Er entspricht einer Aufweitung der Discus opticus mit begleitenden retinovaskulären Anomalien (Fernández Fernández et al. 2003). Wenn dieses Phänomen beobachtet wird, muss die Diagnose Moyamoya bedacht werden, was eine angiographische Evaluation verlangt.

I. II. V Diagnostik und Bildgebung

Gerade bei der teils sehr unspezifischen Symptomatik der Moyamoya-Erkrankung stützen sich die Diagnosestellung und auch die Schweregradbestimmung sehr stark auf die diagnostische Bildgebung. Hierbei spielt traditionell die DSA die größte Rolle, da sie mit der höchsten

Auflösung bei der direkten Gefäßdarstellung eindeutig die diagnostischen Kriterien darstellen kann. Die schnittbildgebenden Verfahren haben zwar den Vorteil der Noninvasivität, die MRT kommt sogar ohne Strahlenexposition aus, jedoch sind sie der DSA in der Detailgenauigkeit unterlegen und eignen sich daher nur bedingt zur Diagnosestellung und zur Therapieplanung.

Die diagnostischen Kriterien der Moyamoya-Erkrankung wurden von dem japanischen “Research Committee on Spontaneous Occlusions of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)” zusammengestellt und zeigen deutlich die wichtige Rolle, die die radiologischen Methoden, vor allem die DSA, bei der Diagnose der Moyamoya-Erkrankung bzw. des Moyamoya-Syndroms (Fukui 1997, Tabelle 2, S. 22).

Tabelle 2

Diagnostische Kriterien der Moyamoya-Erkrankung (Fukui 1997)

A Die zerebrale Angiographie ist für die Diagnosestellung unentbehrlich und soll zumindest zeigen:	1	Stenose oder Okklusion in der terminalen ACI und/oder in der proximalen ACA/ACM
	2	Abnormes vaskuläres Netzwerk in der Umgebung der stenookklusiven Läsionen in der arteriellen Phase
	3	bilateral
B die DSA ist nicht notwendig wenn mit MRT und MRA eindeutig nachweisen:	1	Stenookklusion in der terminalen ACI und in der proximalen ACA und ACM
	2	Ein abnormales vaskuläres Netzwerk in den Basalganglien (zwei Flussartefakte in den Basalganglien)
	3	(1) und (2) bilateral
C Weil die Ätiologie unbekannt ist müssen zerebrovaskuläre Erkrankungen mit den folgenden zugrunde liegenden Diagnosen ausgeschlossen werden:	1	Arteriosklerose
	2	Autoimmune Erkrankung
	3	Meningitis
	4	Hirntumor
	5	Down Syndrom
	6	Morbus Recklinghausen
	7	Schädel-Hirn-Trauma
	8	Kraniale Radiatio
	9	Andere (Sichelzellanämie, tuberöse Sklerose, u.a.)
D Pathologische Befunde	1	Intima-Verdickung und Stenookklusion in der terminalen ACI, in der Regel bilateral. Lipidablagerungen können vorliegen.
	2	Stenookklusionen der Arterien des Circulus Willisii mit fibrozelluläre Intima-Verdickung, welliger Lamina elastica interna und akzentuierter Media.
	3	Zahlreiche kleine vaskuläre Kanäle (perforierende oder anastomosierende Äste) um den Circulus Willisii
	4	Retikuläre Kleingefäßkonglomerate der Pia mater
Diagnose:	<u>Definitiver Moyamoya-Fall:</u> alle A oder alle B, und C.	
(Autopsie: D)	Kinder: A-1 und A-2, oder: B-1 und B-2, jeweils unilateral mit deutlichen Stenosen in der terminalen kontralateralen ACI	
	<u>Wahrscheinlicher Moyamoya-Fall:</u> A-1 und A-2, oder: B-1 und B-2, und C, unilateral	

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die konventionelle DSA bleibt der Goldstandard unter den bildgebenden Verfahren, da sie am besten die charakteristischen, jedoch nicht pathognomonischen Veränderungen i.S. einer chronischen stenookklusiven Angiopathie mit Hauptsitz in den supraclinoiden Anteilen der ACI und in den proximalen Anteilen der ACA und ACM darstellt. Da diese Veränderungen aussehen können wie bei Patienten mit Atherosklerose, muss die Diagnose Moyamoya im Zusammenhang mit dem Alter der Patienten, bei bilateralen, symmetrischen Läsionen und bei dem Bildmuster der Moyamoya-typischen Kollateralen gestellt werden. Das prominente Netzwerk aus vaskulären Kollateralen (sog. „rete“ oder „leash“) ist das Ergebnis der Hypertrophie der Perforans-Arterien (lenticulostriatale Arterien und Aa. thalamoperforantes) und der Neoangiogenese im Bereich des Circulus arteriosus Willisii. Diese Veränderungen resultieren in einem dichten angiographisch sichtbaren „blush“ anflutenden Kontrastmittels in der arteriellen Phase, was bildlich dem Begriff „Moya-Moya“ (japanisch für Rauchwolke) entspricht, nach dem die Krankheit benannt wurde (Scott und Smith 2009). Andere kollaterale Blutbahnen sind pia-piale Anastomosen aus anderen Territorien, z.B. aus dem Posterior-Stromgebiet oder in fortgeschrittenen Stadien via dura-piale Anastomosen, mit der Bildung des „vault Moyamoya“ (Kuroda und Houkin 2008).

Es existieren vier Wege der Moyamoya-Kollateralen, die in der Angiographie dargestellt werden können. Der sog. „basal Moyamoya“ zeigt eine abnormale Dilatation der Perforans-Arterien (Aa. thalamoperforantes und lenticulostriatales) im Bereich der Basalganglien und des Thalamus. Des Weiteren kann eine erhebliche Dilatation der anterioren choroidalen Arterien und der A. posterior pericallosa, die bei Moyamoya den kollateralen Fluss übernehmen, beachtet werden. Der sog. „ethmoidal Moyamoya“ besteht in einer Dilatation der Ethmoidalarterien, hauptsächlich mit Fluss von der A. ophthalmica in die ACA-Äste. Schließlich verursacht die Moyamoya-Erkrankung die Bildung eines abnormalen Netzes aus Kollateralen an der Schädelbasis, das einen kollateralen Fluss von den duralen Arterien bis in die pialen Arterien liefert (sog. „vault Moyamoya“), was in der Regel bei fortgeschrittener Erkrankung auftritt (Kuroda und Houkin 2009). Kodama et al. berichteten bereits in 1980 über die Rolle dieser transduralen Kollateralnetze, und deren Berücksichtigung während der Operation. Die Balance zwischen den Kollateralen schwankt interindividuell. Aneurysmata, sowie seltene AV-Malformationen werden bestimmten Moyamoya-Typen zugeordnet.

Die Stadien-Einteilung der angiographischen Ausprägung der Erkrankung erfolgt nach den Kriterien von Suzuki und Takaku (1969) (Tabelle 3, S. 24).

Tabelle 3

Angiographische Stadien der Moyamoya-Erkrankung nach Suzuki und Takaku (1969)

Stadium	Angiographische Befunde
1	Stenose der ACI suprasellär, in der Regel bilateral
2	Progressive ACI-Stenose mit Intensivierung der Moyamoya-typischen Kollateralen (in den meisten Fällen in diesem Stadium diagnostiziert)
3	Entwicklung von Moyamoya-Gefäßen (Kollateralen) an der Schädelbasis
4	Entwicklung von ACE-Kollateralisierung
5	Intensivierung der ACE-Kollateralen und Reduktion der Moyamoya-typischen Gefäße
6	Totale Okklusion der ACI bzw. der großen zerebralen Arterien und Zerfall der Moyamoya-Gefäßnetze

Computertomographie (CT)

Die CT ist leicht verfügbar und schnell durchführbar. Sie ist daher in der Regel die erste bildgebende Diagnostik, die bei Patienten mit einem akuten zerebralen Insult durchgeführt wird. Dies dient in nativer Technik in der (hyper)akuten Phase hauptsächlich dem Blutungsausschluss, bei dem die CT sehr genau ist (Burke et al. 2009). Demgegenüber ist sie, vor allem ohne Kontrastmittel, für den Nachweis bzw. den Ausschluss von intrakraniellen Raumforderungen und (hyper)akuten zerebralen Ischämien der MRT unterlegen.

Während bei Moyamoya die Kontrastmittel-CT ein flaves Enhancement in Bezug auf die basale Neovaskularisation zeigt, gelingt es mit der CT-Angiographie (CTA) mit ihrer hohen Auflösung (Submillimeterbereich) sogar die größeren Kollateralen direkt abzugrenzen. Das könnte eine Alternative bzw. ein Ersatz für die MRT und MRA sein, jedoch wird die CTA derzeit von den Research-Committee-Guidelines nicht einbezogen.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT wird, zusammen mit T2-gewichteten Sequenzen und fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenzen, bei Moyamoya-Patienten verwendet, um ischämische und hämorrhagische Läsionen des Hirnparenchyms zu visualisieren. Die diffusionsgewichtete MRT (DWI) ermöglicht die Darstellung einer Parenchymschädigung in der akuten Phase eines ischämischen Insultes (<1 Stunde). T2-gewichtete Sequenzen ermöglichen die Identifikation okklusiver Veränderungen um den Circulus Willisii sowie der dilatierten moyamoya-typischen

Gefäße über ein erhöhtes T2-Signal, während T1-gewichtete Sequenzen die veränderten Moyamoya-Gefäße im Bereich der Basalganglien und des Thalamus anhand von Flussartefakten anzeigen (Yamada et al. 1995). Dennoch ist die Visualisierung der Kollateralen als Signal-Artefakt mit der MRT sehr schwierig. Asymptomatische Mikroblutungen können mittels MRT in ca. 15-44% der Fälle mit einer T2*-gewichteten Sequenz registriert werden (Kikuta et al. 2008). Obwohl in der Literatur die Relevanz von Mikroblutungen nicht erfasst worden ist, beobachteten Kikuta et al. (2008), dass Mikroblutungen ein relevanter Prädiktor für einen späteren hämorrhagischen Insult sind.

Die MR-Angiographie (MRA) ist eine noninvasive Methode der direkten Gefäßdarstellung. Die MRA ist in der räumlichen Auslösung der DSA unterlegen und in der Bestimmung der Flussrichtung limitiert, wenn man von zeitaufgelösten Techniken absieht (Cashen et al. 2006). Wenn auch nicht sehr effektiv bei der Stadiumbestimmung der Moyamoya-Erkrankung (Aoki et al. 1993), so ist die MRT mit der MRA durchaus in der Lage Moyamoya zu diagnostizieren, wofür eigens diagnostische Kriterien in Anlehnung an die angiographischen Kriterien entwickelt wurden (Tabelle 4, S. 25). Dementsprechend wird die MRT mit MRA bei asymptomatischen Patienten mit familiärer Moyamoya-Belastung eingesetzt (Fukui 1997). Da die MRT auch ohne Strahlenexposition auskommt ist sie das bildgebende Verfahren der ersten Wahl bei Kindern (Yun et al. 2009).

Tabelle 4

Diagnostische Kriterien des „Ministry of Health and Welfare of Japan“ für die MRT und MRA (Fukui 1997):

A Wenn MRT und MR-Angiographie eindeutig alle Befunde 1-3 zeigen, ist die DSA ist nicht zwingend erforderlich	1	Stenookklusion der terminalen ACI und der proximalen ACA/ACM
	2	Ein abnormales vaskuläres Netzwerk in den Basalganglien
	3	1 und 2 bilateral
B Untersuchungstechnik und Beurteilung:	1	> 1,0 T empfohlen
	2	keine Restriktionen für MRA-Methoden
	3	Eindeutige Dokumentation von Bildparametern, Sequenzen und Kontrastmittel
	4	Ein abnormes vaskuläres Netzwerk kann diagnostiziert werden wenn mehr als zwei Flussartefakte in den Basalganglien einer Seite
	5	Über- oder Unterschätzung der Veränderungen ist möglich, daher dürfen nur definitive Moyamoya-Fälle mittels MRT diagnostiziert werden.
C Weil ähnliche, durch andere Erkrankungen bedingte, vaskuläre Läsionen beim Erwachsenen in der MRT alleine nicht von Moyamoya zu differenziert werden können, ist eine Diagnosestellung der Moyamoya-Erkrankung ohne DSA nur für pädiatrische Patienten empfohlen.		

Die MRA kann auch postoperativ eingesetzt werden, um den Status der kollateralen Gefäße zu beurteilen und die Durchgängigkeit eines EC/IC-Bypasses zu überprüfen.

Perfusionsmessung

Die Perfusions-SPECT und -PET sowie auch die CTP und die MRP sind in der Lage die Perfusionsituation des Gehirns (annähernd) zu messen.

Die **Perfusions-Szintigraphie** bedient sich der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) für die Hirndiagnostik. Sie ist eine nuklearmedizinische Methode, die mit einem radioaktiv markierten, intravenös applizierten Perfusionstracer (z.B. Tc-99m-HMPAO (Technetium-99m-Hexamethyl-Propylenamin-Oxim)) für die Darstellung des Perfusionsmusters des Gehirns verwendet werden kann. Die Untersuchung wird in der Regel mit und ohne Acetazolamid-Belastung durchgeführt um Areale ohne Flussreserve, die den Territorien wirksam stenosierter Arterien entsprechen, zu demarkieren. Eine absolute Quantifizierung ist mit der SPECT nicht möglich, eine relative Quantifizierung und farbkodierte Bildvisualisierung jedoch schon.

Die **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)** als weitere Schnittbildgebung (oder 3D-Bildgebung) unterscheidet sich von der SPECT durch ihre höhere Auflösung und ihre absolute Quantifizierbarkeit. Es wird direkt die Perfusion gemessen, was durch radioaktiv markierte Wassermoleküle erfolgt, die intravenös appliziert werden ($O-15-H_2O$).

Die **MR-Perfusion (MRP)**, ergänzt die MRT mit MRA und diffusionsgewichteten Sequenzen bei der zerebralen Diagnostik im Rahmen der Moyamoya-Erkrankung. Dies schließt die frühe Infarktdiagnostik genauso ein wie die Visualisierung der regionalen Blutversorgung des Hirngewebes im asymptomatischen Zustand zur Identifikation relativ unterversorgter Parenchymregionen. Dies kann in parametrischen Farbkartierungen mit höherer räumlicher Auflösung als die der PET, allerdings mit höherem Fehler, dargestellt werden (Yun et al. 2009, Tanaka et al. 2006). Analog kann die **CT-Perfusion (CTP)** betrachtet werden, deren Einsatz durch die Strahlenexposition und das begrenzte Untersuchungsvolumen im Vergleich zur MRP limitiert ist (Kang et al. 2008).

Daten aus verschiedenen Studien zeigen, dass Moyamoya-Patienten ein spezifisches Muster zerebraler Hämodynamik zeigen. Pädiatrische Moyamoya-Patienten haben einen niedrigeren zerebralen Blutfluss (CBF) als gesunde Kontrolle (Kuroda 1993). Die Distribution des CBF zeigt eine posteriore Perfusionsdominanz. Die zerebrovaskuläre Reaktivität unter Belastung mit dem Carboanhydrase-Hemmer Acetazolamid (bewirkt eine Erhöhung der lokalen

CO₂-Konzentration und damit Vasodilatation unabhängig vom Sauerstoffbedarf) ist im Bereich des ACI-Territoriums eingeschränkt, was für einen geminderten zerebrovaskulären Perfusionsdruck spricht (CPP). Der poststenotisch erniedrigte CPP wird durch eine Erhöhung des zerebralen Blutvolumens (CBV), die Sauerstoff-Extraktions-Fraktion (OEF) oder beide Parameter kompensiert (Ikezaki et al. 1994). Das zerebrale Blutvolumen ist im Bereich des ACI-Territoriums erhöht, was für eine kompensatorische Vasodilatation als Reaktion auf den erniedrigten CPP spricht. Die Veränderungen in der zerebralen Hämodynamik sind in der Regel bei Erwachsenen weniger prominent als bei Kindern mit Moyamoya-Erkrankung (Kuwabara 1990).

Die SPECT und die PET werden auch für die Beurteilung des Verlaufs der Moyamoya-Erkrankung nach Revaskularisation angewendet (Kuroda et al. 2008). Die zerebrale Hämodynamik kann sich nach Revaskularisation ändern (der CBF und die Reaktivität gegenüber Acetazolamid sowie die OEF erreichen optimalerweise den Normalzustand). Jedoch kann die Hämodynamik der frontalen Lappen eingeschränkt bleiben, da die Revaskularisation zu den temporoparietalen Arealen erfolgt (Sato et al. 1990).

Insgesamt können also die DSA, die CTA und die MRA die Hirnarterien intrakraniell morphologisch abbilden, bzw. relevante Stenosen und atypische Gefäße direkt visualisieren, was der Diagnosestellung einerseits und der Therapieplanung und Kontrolle andererseits dient. Demgegenüber gelingt die Perfusionsmessung in den abhängigen Hirngeweben mit Quantifizierung mit der Hirn-Perfusions-SPECT, mit der Wasser-PET sowie auch mit der MRP und der CTP (hier in der Regel räumlich begrenzt auf eine Teilhirnuntersuchung). Allen diesen Verfahren ist gemein, dass nur eine globale Perfusionssituation dargestellt werden kann, nicht aber selektiv die Perfusionsterritorien einzelner Gefäßstränge. Die Selektivität wird einzig durch die invasive Kathetereinbringung und Kontrastierung erreicht, was dem Prinzip der DSA entspricht. Dementsprechend ist eine selektive Perfusionsdarstellung einzig mit der DSA möglich, was im Rahmen der Erfolgskontrolle von Revaskularisierungsverfahren große Bedeutung hat. Eine Quantifizierung ist bislang hier nicht oder nur bedingt möglich.

I. II. VI Therapie und Prognose

Eine kausale Therapie bei Moyamoya gibt es bislang nicht. Die Therapiekonzepte der heutigen Zeit richten sich gegen die komplizierenden ischämischen Ereignisse, indem versucht wird

mittels revaskularisierender Maßnahmen das Auftreten von Ischämien durch ein Fortschreiten der stenookklusiven Veränderungen an den hirnversorgenden Arterien zu vermeiden. Die Verbesserung des zerebralen Blutflusses im betroffenen Stromgebiet soll protektiv gegen zukünftige ischämische Insulte wirken und die Bildung der fragilen Moyamoya-Kollateralen verhindern bzw. zurückführen und damit die Frequenz und Ausprägung der ischämischen Symptome sowie das Blutungsrisiko reduzieren. Dementsprechend sind eine frühe Diagnose und Behandlung essenziell, um bleibende neurologische Defizite zu vermeiden (Mendelowitsch et al. 2004).

Die Behandlungsstrategie ist davon abhängig, wie aggressiv die Erkrankung und ihr Verlauf sind. Fälle ohne oder mit leichten Symptomen werden in der Regel konservativ behandelt. Patienten mit ausgeprägter und progredienter Symptomatik werden in den meisten Fällen chirurgisch behandelt, was sich in vielen Studien als effektiver erwiesen hat als die konservative Behandlung (Fukui et al. 1997).

Medikamentöse Behandlung

Moyamoya-Patienten mit nur sehr leichten Symptomen oder hohem Operationsrisiko werden rein medikamentös behandelt. Allerdings gibt es nur wenige Studien zur kurz- und langfristigen Effektivität dieser Therapien. Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass 38% von 651 Patienten mit Moyamoya, die zunächst medikamentös behandelt wurden, schließlich einer operativen Revaskularisation wegen progressiver Symptomatik unterzogen werden mussten (Ikezaki 2000).

Thrombozytenaggregationshemmer (hauptsächlich Acetylsalicylsäure) werden eingesetzt um embolische Abscheidungen aus den vorhandenen Mikrothromben im Bereich der arteriellen Stenosen zu verhindern. Nach Smith und Scott (2005) müssen Kinder mit Moyamoya eine lebenslange Behandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten. Orale Antikoagulation z.B. mit Warfarinen wird weniger oft verwendet, da vor allem bei Kindern die Schwierigkeit besteht, die Wirkspiegel konstant im therapeutischen Bereich zu halten; auch die Wirksamkeit der Therapie mit niedermolekularem Heparin ist bei Kindern nachgewiesen (Scott 2000, Bowen et al. 2005).

Kalzium-Kanal-Blocker sind sinnvoll für Patienten die an Kopfschmerzen leiden. Dieses Medikament scheint auch die Frequenz und den Schweregrad der TIA zu vermindern (Scott und Smith 2009). Epileptische Anfälle werden symptomorientiert mit Antikonvulsiva behandelt (Burke et al. 2009).

Letztlich gilt bei symptomatischen Patienten mit Moyamoya-Erkrankung oder -Syndrom die operative Revaskularisierung als Mittel der Wahl, welche, aufgrund des Schwerpunktes der

hierin vorgestellten Arbeit, einer gesonderten Besprechung bedarf (Fung et al. 2005; siehe Abschnitt I.III).

Prognose

Kurokawa et al. (1985) und Imaizumi et al. (1998) zeigten, dass nach alleiniger konservativer Therapie das klinische Outcome bei Kindern nicht zufriedenstellend war. Sieben von 27 Kindern hatten eine intellektuelle oder motorische Behinderung, drei mussten in eine spezielle Schule oder Betreuungsinstitution und zwei Patienten brauchten eine 24-Stunden-Intensivüberwachung. Eine beobachtende longitudinale Studie zeigte, dass der Intelligenzquotient (IQ) von Patienten mit Moyamoya-Erkrankung fünf Jahre nach der Krankheitsbeginn anfängt abzusinken (Karasawa et al. 1992). Kinder zeigen insgesamt ein höheres Risiko für ischämische Ereignisse, was mit einem schlechteren, funktionellen Outcome in Verbindung steht (Kuroda et al. 2003, Kim et al. 2004).

Die Häufigkeit ischämischer und hämorrhagischer Ereignisse bei Erwachsenen steigt bei rein konservativer Behandlung. Hallemeier et al. (2006) wiesen nach, dass das 5-Jahres-Risiko für rezidivierende Schlaganfälle 65% ab Symptombeginn und 27% nach der Diagnosestellung in der Angiographie beträgt. Bei erwachsenen Patienten mit bilateralen Verschlüssen und vorbestehender Ischämie beträgt das Risiko 82% bei medikamentöser Behandlung.

Eine rezidivierende Blutung ist die schwerwiegendste Komplikation, die die funktionellen Folgen und die Mortalitätsrate bestimmt (Yoshida et al. 1999, Kobayashi et al. 2000). Im Verlauf, 2-20 Jahre nach Krankheitsbeginn, tritt eine Reblutung in 30-65% der hämorrhagischen Moyamoya-Fälle auf (Kobayashi et al. 2000, Yoshida et al. 1999, Fujii et al. 1997, Morioka et al. 2003). Ein besonderes Charakteristikum der Moyamoya-Erkrankung ist, dass Patienten sowohl ischämische als auch hämorrhagische Schlaganfälle zeigen können, da durch die Blutung die hämodynamische Reserve weiter entscheidend eingeschränkt werden kann (Iwama et al. 2001). Eine multivariate Analyse zeigte, dass die Odds-Ratio für einen Krankheitsprogress 0,2 beträgt (95%-KI: 0,04-0,97), was eine sorgfältige Verlaufskontrolle notwendig macht (Kuroda und Houkin 2008).

I. III Chirurgische Therapie

I. III. I Methodenentwicklung

Die Geschichte der zerebralen Revaskularisation begann 1942, als Kredel über drei Patienten berichtete, bei denen nach einem Schlaganfall ein Temporalismuskelpedikel direkt auf die Gehirn-Oberfläche platziert wurde. Henschen übte in Deutschland den gleichen Eingriff bei acht Patienten aus und berichtete über die Resultate im Jahr 1950. Er führte den Begriff „Enzephalomyosynangiose“ (EMS) für diese Technik der indirekten zerebralen Revaskularisation ein, die heutzutage immer noch eine zentrale Rolle bei der Behandlung der Moyamoya-Patienten spielt. (Vajkoczy et al. 1999)

Die theoretische Basis der direkten Revaskularisierung mittels EC/IC-Bypass, um den zerebralen Blutfluss bei symptomatischen Patienten mit einem Verschluss der ACI zu erhöhen, kam erst später mit der Arbeit von Fisher (1951) und den experimentellen Techniken von Jacobson und Suárez 1960. Im Jahr 1966 führte Yasargil in Deutschland die erste experimentelle EC/IC-Bypass-Operation in einem Tiermodell (Hund) durch. 1967 erfolgte die erste EC/IC-Bypass-Operation beim Menschen durch Yasargil und Donaghy (Yasargil 1967). Dies weckte das Interesse der Neurochirurgen, denn die neue Technik ermöglichte, chirurgisch in die Behandlung von Ischämie-Patienten involviert zu werden. So kam 1973 das „First International Meeting on Microsurgical Anastomosis for Cerebral Ischemia“ zu Stande. Die Technik der Chirurgie sowie vor allem die Indikationen haben sich in den folgenden Jahren weiter entwickelt, indem die direkte chirurgische Revaskularisierung auch bei Moyamoya-Patienten erfolgreich angewandt wurde; jedoch ist das Prinzip unverändert geblieben. (Vajkoczy et al. 1999)

Der direkte Bypass wird als Veneninterponat (Homograft) von einem Ast der ACE (meistens von der A. temporalis superficialis, ATS) auf die poststenotische ACM realisiert. Der indirekte Bypass wird oft bei Kindern angewendet, da die anatomischen Verhältnisse für die Gefäßanastomosen zu klein sind um eine signifikante, additive, kollaterale Blutversorgung zu erreichen. Die indirekte Revaskularisation erfolgt in Form von vielen verschiedenen Prozeduren, wie z.B. die Enzephalodurosynangiose (EDS), die Enzephalomyosynangiose (EMS), die Durapexie durch multiple Bohrlochtrepanationen oder Transplantation von gestieltem Omentumgewebe (Vajkoczy et al. 1999). Diese Techniken entwickeln einen neuen Blutfluss in die intrakraniellen Regionen durch Neovaskularisation entlang der sich entwickelnden Adhäsionen zwischen implantiertem Gewebe und Hirnoberfläche. Diese indirekte Revaskularisation ist gut geeignet für Patienten ohne ausreichende kortikale Arterien, die eine

Anastomose ermöglichen, und für Kinder, wegen der kleinen anatomischen Verhältnisse. Allerdings sind sie im Vergleich zu den direkten Verfahren weniger effektiv in der Ischämieprotektion, und dementsprechend werden sie in der Regel mit direkten Techniken kombiniert. (Burke et al. 2009)

Die direkten Methoden sind über die Zeit analysiert und verbessert worden. Auch wurden neue Möglichkeiten zur Prüfung der Bypass-Durchgängigkeit entwickelt, die bereits intraoperativ eingesetzt werden können. Woitzik et al. (2005) zeigten, dass stenotische oder nichtfunktionierende Bypässe intraoperativ mittels Video-Fluoreszenz-Angiographie mit dem gut verträglichen Indocyanin-Grün beurteilt werden können. Die Effektivität gegen Hämorrhagie ist nicht so deutlich nachgewiesen wie die der Ischämieprotektion. Allerdings scheinen die chirurgischen Revaskularisationsmethoden die Belastung in den Kollateralarterien zu vermindern und somit auch das Risiko für eine Blutung zu erniedrigen (Burke et al. 2009).

I. III. II Technik und Prognose

Das Ziel der direkten Revaskularisierung mittels EC/IC-Bypass ist es, persistierende neurologische Defizite zu verhindern in dem die verursachende Stenookklusion überbrückt wird. Bei der Standard-Bypass-Anlage wird eine Anastomose zwischen der ATS und der ACM durch eine pterionale Kraniotomie geschaffen. Die Gefäßanastomose wird vorzugsweise mit dem frontalen Ast der ATS und einem peripheren Ast der ACM (M3- oder M4-Segment) mit einem minimalen Durchmesser von 1 mm gebildet. Für Arteriotomie und die End-zu-Seit-Anastomose muss eine temporäre Okklusion des Empfänger-Gefäßes durchgeführt werden. Die Dauer der temporären Okklusion ist im Mittel $32(\pm 0,6)$ Minuten (Bereich: 15-91 Minuten) (Lee et al. 2010). Zwei große Studien zur Langzeitkontrolle zeigten ein akzeptables Risikoprofil der chirurgischen Therapie mittels EC/IC-Bypass (Scott et al. 2004). Der Standard-ATS-ACM-Bypass bietet einen Blutfluss von ca. 20-40 ml/min und hat eine ausgezeichnete Offenheitsrate mit Bypass-Okklusionen von nur 1% pro Jahr (Schaller 2007). Das Infarktrisiko war in den ersten 30 Tagen nach Operation mit 4% pro Hemisphäre am größten, danach sinkt es deutlich; ca. 96% der Patienten bleiben über 5 Jahre nach OP infarktfrei. (Scott 2004, Choi et al. 1997)

Der kritische Punkt der Revaskularisationschirurgie ist die Auswahl der Patienten die bei geringem Risiko potenziell von einem solchen Eingriff profitieren könnten. In diese Entscheidung muss der Allgemeinzustand des Patienten, die zugrundeliegende Erkrankung, die verschiedenen therapeutischen Optionen und die Prognose in Abhängigkeit der Ausprägung des

Befalls eingebunden werden. Hier spielen die bildgebenden Methoden eine große Rolle, denn eine genaue Evaluation der intrakraniellen Gefäße mittels DSA ist hierfür zwingend erforderlich. Im Allgemeinen wird, neben der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, bei symptomfreien Moyamoya-Patienten mit ausreichender Kollateralisierung, normalem CBF und normaler zerebrovaskulärer Reserve unter Acetazolamid-Belastung, eine abwartende und beobachtende Haltung eingenommen, während bei symptomatischen Patienten der chirurgische Eingriff vorgenommen wird, wenn mindestens einer der folgenden Aspekte vorliegt: progressive neurokognitive Verschlechterung, wiederholte ischämische Symptome, epileptische Anfälle oder intrakranielle Blutung von Moyamoya-Gefäßen.

Die Revaskularisation scheint den hämodynamischen Stress in den pathologischen Moyamoya-Kollateralen durch die neu geschaffenen Blutwege zu reduzieren und so das Risiko für ischämische Ereignisse, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, zu vermindern. Einfache oder kombinierte Revaskularisationsmethoden sollen auch das Reblutungsrisiko reduzieren und zur Rückbildung der peripheren Aneurysmata in den dilatierten, fragilen Kollateralgefäßen führen (Komiyama 1999). Nach Revaskularisation verringert sich das Risiko für TIA und ischämische Insulte bei erwachsenen Moyamoya-Patienten deutlich. Die operative Revaskularisation verringert auch das Risiko für eine Reblutung von ca. 30-65% auf ca. 12,5-20% (Houkin et al. 1997, Yoshida et al. 1999, Okada et al. 1998). Trotzdem ist eine langfristige Kontrolle nötig, denn in einigen wenigen Fällen treten ischämische oder hämorrhagische Ereignisse auch noch nach Revaskularisation auf (Golbi et al. 1999, Ishikawa et al. 1997, Miyamoto et al. 1998, Chiu et al. 1998, Wanifuchi et al. 1993, Okada et al. 1998, Scott 2004, Sainte Rose et al. 2006, Kim et al. 2006).

Trotz chirurgischer Revaskularisation, scheint bei Kindern durch intellektuelle Einschränkung das ganz normale, soziale Leben in mehr als 20% der Fälle gestört zu sein, auch wenn die ischämischen Ereignisse nach Chirurgie in Frequenz und Ausprägung rückläufig sind (Ishikawa 1997, Matsushima et al. 1990, Miyamoto et al. 1998, Imaizumi et al. 1999). Fukuyama et al. (1985) und Matsushima et al. (1990) beobachteten, dass das intellektuelle Outcome bei Kindern mit Moyamoya mit einem früheren Krankheitsbeginn (<5 Jahre), einem „major stroke“, zerebralen Infarkten und längerem Krankheitsverlauf in der Vorgeschichte korreliert. Houkin et al. (1996) berichtete, dass Patienten, die jünger sind als zwei Jahre, eine sehr schlechte Prognose haben. Es gibt somit viele prognostische Faktoren für die langfristigen Therapieergebnisse, wie zum Beispiel das Alter bei Krankheitsbeginn, die Art der Revaskularisation und die zerebrale Hämodynamik nach der Chirurgie (Kim et al. 2004, So et al. 2005, Kim et al. 2003., Kim et al. 2002)

II Zielsetzung

Wie in der Einleitung dargelegt ist die DSA das entscheidende diagnostische Instrument für die Diagnostik und das Staging, die Operationsplanung sowie die postoperative Nachkontrolle bei der Moyamoya-Erkrankung. Die Methoden der Perfusionsmessung mittels SPECT, PET, MRP und CTP sind ebenfalls etablierte Bestandteile der Diagnostik, um ischämische Risikoareale zu detektieren und die Notwendigkeit einer Revaskularisierungstherapie aufzuzeigen. Auch für die Nachsorge sind diese Verfahren geeignet, können aber naturgemäß nur eine globale Perfusionssituation erfassen, nicht aber die selektive Darstellung von Perfusionsterritorien der einzelnen hirnversorgenden Arterien. Letzteres gelingt nur mit der DSA, welche aber nur bedingt quantifizierbar ist.

Da die Flussdynamik und deren Umstellung nach Bypass-Versorgung der entscheidende Faktor bei der Bekämpfung von Ischämie-Ereignissen durch die Stenose-Überbrückung im vorderen zerebralen Stromgebiet und vermutlich auch von Blutungsereignissen durch die Entlastung der posteroanterioren Kollateralsysteme zu sein scheint, ist ein exaktes Verständnis dieses Prozesses und eine exakte Kenntnis der Situation im einzelnen Patienten von großer Bedeutung. Dafür ist es jedoch notwendig eine gefäßselektive Quantifizierung der Perfusionsterritorien zu erstellen, und diese im Verlauf vor und nach der Revaskularisation zu beobachten. Hierdurch sollte es möglich sein, die erwünschten Prozesse, nämlich die Übernahme des vorderen Stromgebietes durch den Bypass und die Entlastung des posterioren Stromgebietes und der verbliebenen ACI-Versorgung sowie die verbindenden Kollateralen, zu belegen.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, mit Hilfe einer zweidimensionalen Visualisierung und Quantifizierung der gefäßselektiven Perfusion aus DSA-Daten, die flussdynamische Umstellung nach EC/IC-Bypass-Anlage zu belegen, und das Ausmaß der Entlastung der ACI- und AV-Territorien zu bestimmen.

III Material und Methoden

III . I Studiendesign

Um die Änderungen der Perfusionsterritorien der ACI und der AV nach extra-/intrakranieller Bypass-Versorgung im Rahmen der Moyamoya-Erkrankung, bzw. des Moyamoya-Syndroms, zu analysieren, wurde, in einem retrospektiven Studienansatz, ein Vergleich zwischen prä- und posttherapeutischer, selektiver Angiographie der relevanten Gefäßterritorien vorgenommen.

Für die Eingriffsplanung und die Erfolgskontrolle im Rahmen der Nachsorge werden vor der Operation und je nach Klinik unmittelbar nach der Operation, nach drei Monaten und/oder nach sechs Monaten an der Klinik für Strahlenheilkunde des Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin routinemäßig Angiographien durchgeführt. Diese dienen dem qualitativen und semiquantitativen, intraindividuellen Vergleich der gefäßbezogenen anteiligen zerebralen Blutversorgung vor und nach Bypass-Anlage. Zusätzlich erfolgte der interindividuelle Vergleich hinsichtlich der Differenzierung von kurz- und langfristiger Kontrolle (unmittelbar postoperativ vs. Kontrolle nach mehr als 3 Monaten) nach Revaskularisation. Die Ergebnisse wurden mit der klinischen Symptomatik der Patienten, bzw. deren Änderung im weiteren Verlauf nach der Bypass-Anlage, korreliert.

Hierbei waren die Arbeitshypothesen, dass die Bypass-Anlage zu einer mess- und sichtbaren Verschiebung und Verkleinerung der ACI- und der AV-Perfusionsterritorien führt. Aufgrund andauernder Umbauvorgänge am Kollateralnetz wird erwartet, dass diese Verschiebung und Verkleinerung in den späten Kontrollen noch deutlicher zu sehen und zu messen ist. Desweiteren besteht die Hypothese, dass eine deutlichere Veränderung der Perfusionsterritorien mit einem guten klinischen Therapieergebnis verknüpft sind.

Die Studie basierte auf der Deklaration von Helsinki und den Prinzipien der „good clinical practice“. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin geprüft und bestätigt.

III . II Patienten

Für die Zusammenstellung einer repräsentativen Patientengruppe wurden retrospektiv alle Patienten eingeschlossen die in unserer Klinik in einem Zeitraum von Januar 2008 bis Februar 2010 die folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben.

- Bei den Patienten musste die Moyamoya-Erkrankung nach den Kriterien des japanischen „Ministry of Health and Welfare of Japan“ (Fukui 1997) bzw. das Moyamoya-Syndrom angiographisch bestätigt worden sein.
- Bei den Patienten musste aufgrund von TIA oder „minor strokes“ im Rahmen der zerebralen Moyamoya-Vaskulopathie die Indikation zur EC/IC-Bypass-Versorgung gestellt worden sein. Der Nachweis einer hämodynamischen Insuffizienz in der präoperativen Diagnostik (MRP, SPECT, Angiographie, Okklusionstest) war obligat. Zu diesem Zeitpunkt durfte kein größerer territorialer Infarkt, keine frische intrakranielle Blutung und kein schweres neurologisches permanentes Defizit bestanden haben.
- Die Patienten mussten für den Studieneinschluss eine direkte oder kombinierte extra-/intrakranielle Revaskularisationstherapie (uni- oder bilateral) in der Klinik für Neurochirurgie am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhalten haben. Der Studieneinschluss setzte eine vollständige Dokumentation der chirurgischen Vorgehensweise, der intraoperativen Diagnostik, des technischen Erfolges (dokumentiert durch postoperative CTA oder DSA) und eventueller perioperativer Komplikationen voraus. Ein initial okkludierter Bypass, komplizierende intrakranielle Blutungen oder territoriale Infarkte waren Ausschlusskriterien.
- Sowohl die präoperative Angiographie als auch die Kontrollangiographie mussten in der Klinik für Strahlenheilkunde des Campus Virchow-Klinikum durchgeführt worden sein. Die Angiographie musste eine selektive Darstellung aller hirnversorgenden Arterien der behandelten Hemisphäre (ACI und AV vor und nach Operation, die ACE vor Operation sowie die bypass-tragende ACE nach der Operation, alle jeweils in frontaler und lateraler Projektion) als einzelne Serien beinhalten. Die Rohdaten der Untersuchungen mussten vollständig digital archiviert worden sein, um die Bildnachverarbeitung zu ermöglichen. Bildartefakte (z.B. Bewegung), unterschiedliche Patientenpositionierung in den verschiedenen Serien einer Untersuchung, inkomplette Abbildung des Perfusionsterritoriums, Abweichung vom Standard „field of view“ (FOV) von 22 cm und fehlende Gefäßdarstellungen waren Ausschlusskriterien.
- Eine umfassende Dokumentation der klinischen Symptomatik vor der Operation und im weiteren Verlauf über mindestens 9 Monate musste vorhanden sein.

III . III **Operationstechnik**

Das operative Verfahren wird in Vollnarkose mit kontrollierter Ventilation durchgeführt. Der Patient befindet sich in Rückenlage und Kopfseitenlage. Die Entscheidung, welches Spendergefäß optimal ist für die Revaskularisation (frontaler oder parietaler Ast der ATS) ist abhängig von der Darstellung der Arterien in der präoperativen selektiven Angiographie der ACE. Bei Patienten kaukasischer Rasse wird in der Regel der frontale Ast wegen des größeren Durchmessers verwendet. Der Verlauf der ATS wird durch Palpation und/oder Dopplersonographie verfolgt. Die Haut wird vor dem Meatus acusticus externus inzidiert; der Hautschnitt folgt einer S-förmigen, ca. 8 cm langen Kurve bis in die frontolaterale Region, direkt auf dem frontalen Ast der ATS endend. Das Spendergefäß wird auf der Oberfläche der Fascia temporalis superficialis exponiert. Der Ast wird nun in den distalen Anteilen abgesetzt. Die Kauterisierung der kleinsten Äste der ATS ist essenziell um ein postoperatives epidurales Hämatom zu vermeiden. Die mittlere Partie des M. temporalis wird gespalten und darunter, ca. 6 cm über der Meatus acusticus externus, eine Kraniotomie mit dem Zentrum im Bereich der Sylvischen Fissur (3 cm Durchmesser) angelegt, wo sich in der Regel entweder parallel suprasylvin oder infrasylin der normale Verlauf der M3- und M4-Segmente der ACM befindet. Die Dura mater und die Arachnoidea mater werden denn disseziiert, um das Empfängergefäß zu erreichen. In der Regel wird das Segment der ACM mit dem größten Durchmesser, und ein suprasylvin verlaufender Ast, dessen Fluss in der gleichen Richtung wie der des Spendergefäßes verläuft, verwendet. Das Empfängergefäß soll einen Mindestdurchmesser von 1 mm haben und wird für die End-zu-Seit-Mikroanastomose über eine Länge von ca. 6 bis 8 mm mobilisiert. Eine kleine (2-3 mm) Arteriotomie erfolgt auf der Gefäßoberfläche und die Gefäße werden anastomosiert. Papaverin wird in die Spender-ATS und in die Empfänger-ACM gespült um Vasospasmen zu verhindern (Zipfel et al. 2005). Die Durchgängigkeit kann sofort durch Pulsation des Gefäßes bestätigt werden. Wenn die intradurale Hämostase erreicht ist, wird der Knochendeckel so präpariert und fixiert, dass eine stenose-, knick- und spannungsfreie Passage des Spender-Gefäßes durch ein kleines Fenster ermöglicht wird. Die Wunde wird in Schichten vernäht, eine Wund-Drainage ist nicht nötig. Nach der Operation bleiben die Patienten 24 Stunden auf der Intensivstation, wo die Vitalparameter überwacht werden und Heparin (15.000 E i.v.) kontinuierlich verabreicht wird. Die Zeit eine solche Anastomose durchzuführen überschreitet selten 15-20 Minuten, und dementsprechend ist das Ischämie-Risiko durch längere Gefäßokklusion während der Revaskularisation irrelevant (Horn et al. 2008).

Routinemäßig wird eine kraniale CT nach 24 Stunden durchgeführt, um Komplikationen wie intrakranielle Blutungen (am ehesten epidural oder subdural zu erwarten) und zerebrale Infarkte auszuschließen. Schließlich, vor der Entlassung nach bis zu 10 Tagen, wird eine Kontroll-Angiographie durchgeführt, um die Durchgängigkeit des Bypasses und sein Versorgungsgebiet intrakraniell zu dokumentieren.

Die weiterführende medikamentöse Therapie erfolgte als antikoagulative Therapie mittels Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. Acetylsalicylsäure) und als symptomatische Therapie (z.B. Antikonvulsiva bei Epilepsie, Schmerzmedikation bei Kopfschmerzen)

III . IV Angiographie

III . IV . I Durchführung

Die zerebrale Angiographie erfolgte bei allen Patienten im Rahmen des perioperativen stationären Aufenthaltes oder im Rahmen der Nachsorge nach stationärer Aufnahme. Alle zerebralen Angiographien sind an einer biplanen DSA-Anlage durchgeführt worden (Neurostar-Top; Siemens, Erlangen). Die Patienten blieben vor der Untersuchung nüchtern, wurden in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch gelagert, ein intravenöser peripherer Zugang wurde etabliert und es erfolgte das Monitoring der Vitalparameter. Bei Kindern (je nach Kooperationsfähigkeit) wurde eine Vollnarkose durchgeführt.

Vor der Einbringung des Katheters in die Arterie wurde der Kopf des Patienten möglichst achsengerecht justiert und in dieser Position fixiert. Nach lokaler Betäubung (1%ige Lidocain-Lösung s.c.) unterhalb des Leistenbandes erfolgte die Punktion der A. femoralis communis mit einer 18-G-Nadel in Einzelwandpunktionstechnik, ergänzt durch eine Hautinzision und gefolgt von der Einbringung einer Angiographieschleuse (4F; Terumo, Tokyo, Japan) in Seldinger-Technik. Zur Katheterisierung der supraaortalen, hirnversorgenden Arterien kamen drahtverstärkte 4F-Katheter (Head-Hunter 1, Cordis, Bridgewater, NJ) und hydrophile Führungsdrähte (Terumo) zum Einsatz. Unter Durchleuchtungskontrolle wurde der Katheter für die anschließenden Serienangiographien jeweils distal des Gefäßostiums des darzustellenden Gefäßes, im Falle der ACE distal des Abganges der A. occipitalis, platziert.

Bei allen Patienten wurde bei der Serienbilderstellung sowohl in der präoperativen Angiographie als auch in der Verlaufskontrolle nach folgendem Protokoll vorgegangen:

1. Röhreneinstellung: 70 kV, 328 mA

2. selektiv ACI bds., anteroposteriorer und transversaler Strahlengang, 22 cm BV-Format, zusätzlich bei der ersten Angiographie 45° rechts/links anterior oblique
3. selektiv ACE bds. anteroposterior/lateral, 22 cm BV-Format
4. selektiv AV der dominanten Seite anteroposterior/lateral, 22 cm (und ggfs. 17 cm) BV-Format

Die Angulierung im anteroposterioren Strahlengang erfolgte für die Panangiographie bei allen Serien in transorbital obliquen Projektion (Orbitadach-Felsenbeindach). Je nach klinischer Notwendigkeit wurden weitere Serien über das oben beschriebene Protokoll hinaus angefertigt.

Es wurde ein nicht-ionisches Kontrastmittel (Imeron; 300 mg I/l; Bracco, Mailand, Italien) verwendet. Unter manueller Injektion (insgesamt 8-10 ml pro Projektion) erfolgte die Akquisition der Angiographieserien mit einer variablen Bildfrequenz (3 Bilder pro s in den ersten 5 Sekunden, anschließend 1 Bild pro s) unter Darstellung der arteriellen, parenchymalen und venösen Phase. Nach Entfernung der Schleuse und manueller Kompression der Punktionsstelle für 5-10 Minuten bekamen die Patienten einen Druckverband und mussten eine 12 stündige Bettruhe einhalten.

Die Rohdaten der Untersuchungen wurden auf CD gespeichert. Zusätzlich wurden Einzelbilder zu standardisierten Aufnahmezeitpunkten (Anatomie/Maske, früharteriell, mittelarteriell, spärarteriell, Parenchymphase und venöser Abfluss) für die klinische Dokumentation im radiologischen PACS archiviert.

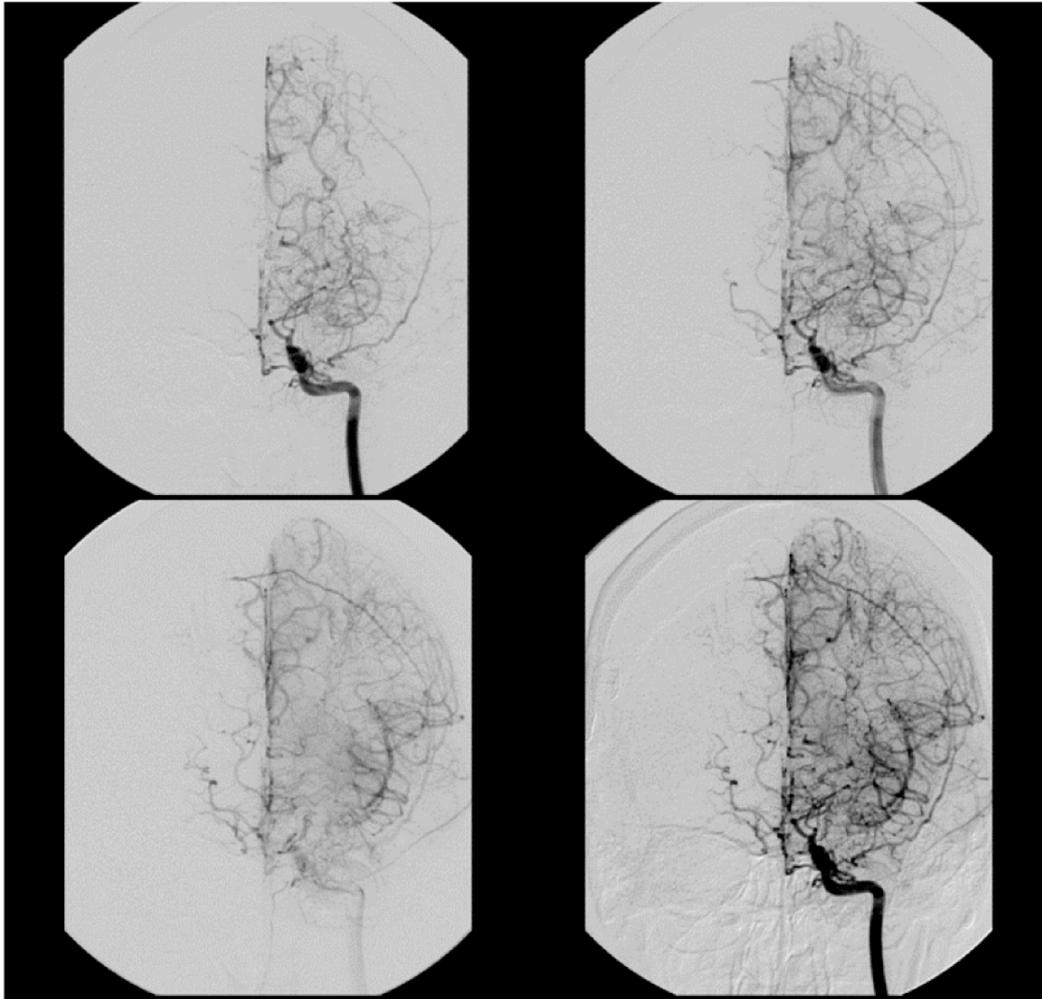
III . IV . II Bildnachverarbeitung

Basis der hier durchgeführten Perfusionsanalyse waren Summationsbilder (OPAC-Bilder) der selektiven Darstellung der hirnversorgenden Arterien. Es wurden insgesamt sechs angiographische Bilder pro chirurgisch behandelter Hemisphäre für jede Angiographie als sog. OPAC-Bilder gespeichert: von der ACI, der AV und der ACE, jeweils in anteroposteriorer- und lateraler Projektion. Die Summation der verschiedenen Phasen der Kontrastmittelserie vom Beginn der Injektion bis in die arteriellen kortikalen Kapillaren resultiert in einer synchronen Opazifikation des gesamten arteriellen Strombettes des angespritzten Gefäßterritoriums (Abbildung 2, S. 39). Diese OPAC-Bilder wurden an einer dedizierten Angiographie-Workstation (Neurostar, Siemens) aus den Rohdaten gewonnen, als sogenannte „secondary captured images“ im DICOM-Format in das PACS transferiert und von dort zur

Weiterverarbeitung im TIFF-Format anonymisiert und digital gespeichert (TIFF-Format, 8 Bit, 1024x1024 Pixel Kantenlänge).

Abbildung 2

Erstellung eines OPAC-Summbildes (rechts unten) aus den Einzelbildern einer Serie (chronologische Beispielbilder einer anteroposterioren ACI-Serie vom arteriellen Einstrom bis zur Parenchymphase: oben links, oben rechts, unten links)

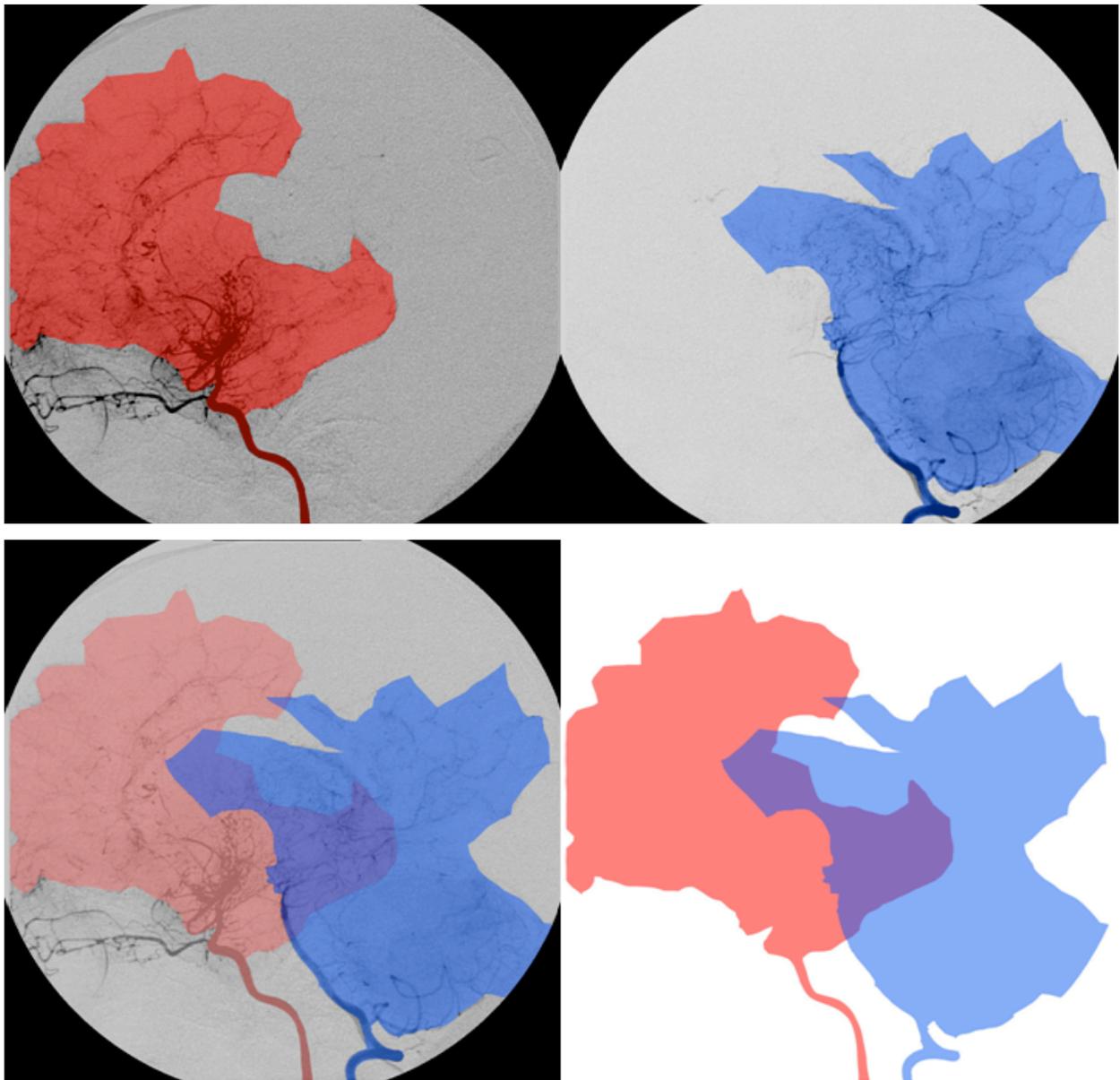


In einem weiteren Schritt wurde zu übersichtlichen Visualisierung und Erleichterung der Flächenquantifizierung eine farbliche Markierung der einzelnen Perfusionsterritorien in den lateralen Projektionen angefertigt. Dies erfolgte an Hand der im TIFF-Format gespeicherten Aufnahmen durch zwei Radiologen (Initialen C.P.F. und G.B., jeweils 1 und 10 Jahre Erfahrung mit Neuroangiographieinterpretation) im Konsensus-Verfahren mit Hilfe einer Bildverarbeitungssoftware (Adobe Photoshop Version CS2 9.0, San Jose, CA). Das gesamte Perfusionsterritorium, wie es in den OPAC-Bildern anhand kontrastmittelgefüllter Arterien und

dem Parenchym-Blush abzugrenzen war, wurde semiautomatisch umgrenzt (magnetisches Lasso-Werkzeug) und die entstehenden Flächen mit Farbe gefüllt (standardisierte Farbraum-Einstellungen). Nach der Kolorierung der lateralen Aufnahmen der ACI (rot) und AV (blau), wurden die Bilder halbtransparent anatomisch exakt übereinander gelagert, wofür eindeutig identifizierbare anatomische Landmarken dienten (Abbildung 3, S. 40).

Abbildung 3

Beispiel einer Kolorierung und nachfolgender Bildfusion (unten links) aus ACI (oben links) und AV (oben rechts) sowie der Verblindung durch Ausblendung der Bildebenen mit angiographischen Bilddaten (unten rechts). (Beispiel eines Patienten nach Bypass-Versorgung (Tabelle 9, S. 47; Patient Nr. 12), zugehörige ACE-Kolorierung siehe Abbildung 4, S. 41)

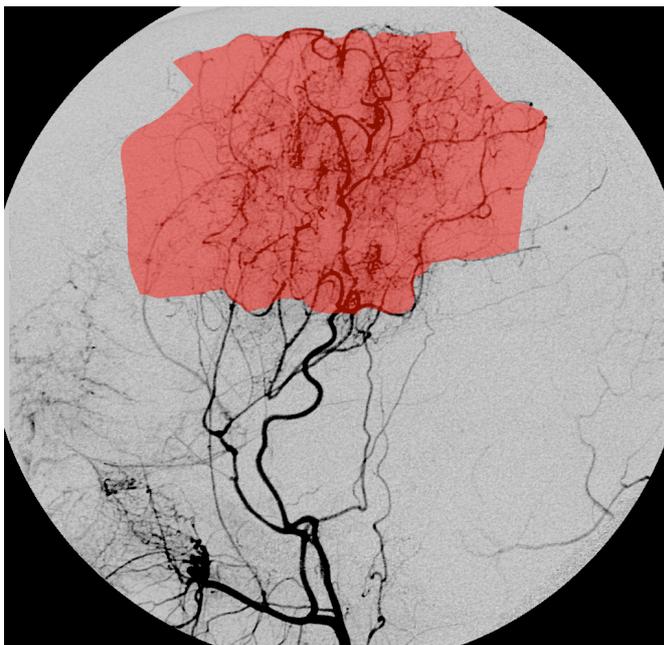


Dies wurde zweimal pro behandelter Hemisphäre, jeweils einmal vor und einmal nach der Revaskularisation, vorgenommen. Die frontalen Projektionen dienten dazu, die Gefäßverteilung zu beurteilen und um sicherzustellen, dass die im lateralen Bild zur Geltung kommenden Gefäße auch zu der zu beurteilenden Hemisphäre gehörten. War das nicht der Fall oder war die Gefäßzuordnung im Seitbild nicht eindeutig, so wurde der Fall von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Das gleiche Kolorierungsverfahren wurde auf die laterale Darstellung der ACE nach der Revaskularisation angewendet. Hier erfolgte die Kolorierung (rot) des zerebralen Parenchymareals, das von dem Bypass versorgt wird (Abbildung 4, S. 41). Zur Differenzierung der extrakranialen Arterien und der präoperativ bereits bestehenden zerebralen Kollateralversorgungen aus der ACE dienten hier die präoperativen Abbildungen der ACE.

Abbildung 4

Beispiel einer Bypass-Kolorierung unter Berücksichtigung der präoperativen ACE-Darstellung zum Ausschluss extrakranialer Arterien vom farbmarkierten zerebralen Perfusionsterritorium.



Als Resultat lagen somit drei kolorierte Bilddateien pro behandelter Hemisphäre vor, nämlich eine laterale Projektion der ACI und der AV vor der Operation, eine laterale Projektion der ACI und der AV nach der Operation und eine laterale Projektion der ACE mit dem Bypass. Diese Bilddateien wurden, inklusive der bearbeiteten Bildebenen (1024x1024 Pixel), weiterhin als TIFF-Dateien im Speicher geführt und konnten für die weiteren Auswertungen bei Bedarf mit Ein- oder Ausblendung beliebiger Ebenen ausgespielt werden. Die Farbkartierung ermöglicht

zunächst eine visuelle Einschätzung des Perfusionsmusters und der Perfusionsumverteilung nach der Revaskularisation, und im zweiten Schritt auch die vereinfachte pixelbasierte Quantifizierung der Gefäßterritorien.

III. IV. III Visuelle Bildanalyse

Für die visuelle Analyse wurden verschiedene diagnostische Aspekte berücksichtigt. Neben der Bypass-Funktion (direkte Beurteilung des Bypass-Gefäßes hinsichtlich Offenheit und Stenose) wurde im Zusammenhang mit der Klinik und eventuell verfügbarer Schnittbilddiagnostik (MRT oder CT) ausgeschlossen, dass der Patient manifeste Infarzierungen aufwies, was Verringerungen einzelner Perfusionsterritorien vortäuschen könnte, die nicht durch Perfusionsumverteilungen zu Stande gekommen sind; lag ein Infarkt vor, so wurde der Fall von der Analyse ausgeschlossen. Für die präoperative angiographische Grad-Einteilung der Moyamoya-Ausprägung wurde ebenfalls im Konsensus-Verfahren durch die beiden Radiologen die Klassifikation nach Suzuki und Takaku (1969) verwendet (Tabelle 3, S. 24).

Die Einteilung der Bypass-Funktion nach etabliertem, angiographischem Standard erfolgte nach der Klassifikation von Matsushima und Inaba (1984) in den Stufen A, B und C, was sich an der Größe des zerebralen Bypass-Perfusionsterritoriums orientiert (Tabelle 5, S. 42).

Tabelle 5

Postoperative angiographische Resultate des versorgten Stromgebietes durch den EC/IC-Bypass (Matsushima und Inaba 1984)

Grad der Bypass-Funktion	A	B	C
Flächenanteil an einem normalen ACI-Perfusionsterritorium in der lateralen Projektion	>2/3	1/3-2/3	<1/3

Die visuelle Analyse der farbmarkierten Perfusionsterritorien wurde durch drei verblindete Radiologen (Initialen: T.D., C.G. und L.S.; jeweils 8, 5 und 5 Jahre Erfahrung mit kranialer Bildgebung) durchgeführt, um auch die Untersuchervariabilität mit erfassen zu können. Als erstes wurden den Auswertern Bildpaare einer Hemisphäre, jeweils vor und nach Bypass-Operation, präsentiert, bei denen nur die farbmarkierten Flächen der ACI und AV zu sehen waren, nicht aber die Bildebenen mit den kontrastierten Gefäßen oder dem Hintergrund. Anhand

der erwarteten Schrumpfung des ACI- und/oder des AV-Territoriums nach Operation zu Gunsten eines mutmaßlichen Bypasses sollte die korrekte chronologische Reihenfolge (prä-/postoperativ) erkannt werden. Nachdem diese Einschätzung als richtig oder falsch protokolliert wurde, wurden den Auswertern die Bildpaare in richtiger Reihenfolge präsentiert. Nun sollte nach einem simplifizierten Score gesondert für das ACI- und das AV-Territorium eingestuft werden, wie die Veränderung nach der Therapie war (Tabelle 6, S. 43).

Tabelle 6

Scoring-System zur Beurteilung der Änderung der ACI- und AV-Perfusionsterritorien nach der Revaskularisationstherapie

Score	1	2	3	4	5
Veränderung der Fläche des Perfusionsterritoriums gegenüber der Ausgangssituation	Verkleinerung >25%	10-25%	Keine Änderung <10%	Vergrößerung 10-25%	>25%

III . IV . IV *Quantitative Bildanalyse*

Die Farbkartierung der einzelnen Perfusionsterritorien wurde mittels einer dedizierten Software zur quantifizierenden Bildanalyse (Image J, NIH, Bethesda, Maryland) ausgewertet. Image J wird vielfach für medizinische und wissenschaftliche Bildanalyse genutzt, z.B. für das Vermessen von Strukturen auf Mikroskopiebildern. Hier kam das Programm für Kontur- und Farbraumanalyse zur Anwendung, um die farbmarkierten Flächen der Perfusionsterritorien automatisch zu erkennen und die Flächengröße anhand der Pixelanzahl der gewählten Areale zu bestimmen. Dies wurde für die ACI und AV sowie deren Schnittmenge vor und nach der Bypass-Anlage und für das Bypass-Territorium durchgeführt. Die so quantifizierten zweidimensionalen Projektionen der Perfusionsterritorien wurden anschließend hinsichtlich der Perfusionsverschiebungsmuster in der weiteren statistischen Analyse ausgewertet.

III . V Therapieerfolg

Zur Bestimmung des Therapieerfolges wurden die Patienten, im Rahmen der postoperativen Nachsorge, regelmäßig ambulant zu klinischen Kontrollen einbestellt (Anamnese und klinisch-neurologische körperliche Untersuchung, in Abhängigkeit der Symptomatik durch Schnittbildgebung (CT/MRT) oder eine Angiographie ergänzt). Eine Angiographie wurde im Zweijahresverlauf mindestens einmal routinemäßig durchgeführt.

Der Therapieerfolg wurde nach 4 Graduierungen eingeteilt (Tabelle 7, S. 44). Hierbei wurden ischämische rezidivierende Symptome beurteilt. Hämorrhagien und unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen oder kognitive Defizite wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Tabelle 7

Einteilung des Therapieerfolges anhand der klinischen Entwicklung innerhalb von mindestens 9 Monaten Nachbeobachtungszeit.

Grad	Symptomentwicklung nach Operation
1	Vollständige Rückbildung der Symptome
2	Teilweise Rückbildung der Symptome (z.B. Abnahme der Frequenz von TIA oder epileptischen Krampfanfällen bzw. Reduktion der Symptomausprägung wie Aphasie oder Hemiparese)
3	Unveränderte Symptomatik
4	Progrediente Symptomatik

Im Falle einer ausbleibenden Besserung wurde, um den Therapiemisserfolg von einer Progredienz der Grunderkrankung abzugrenzen, die angiographische Verlaufskontrolle in die Wertung einbezogen.

Für die statistische Bewertung wurden Grad 1 und 2 als Therapieansprechen zusammengefasst, während unveränderte oder progrediente Symptomatik als Nichtansprechen interpretiert wurde.

III . VI Statistik

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der R-Software (R-Foundation for Computing and Statistics, Wien, Österreich) durchgeführt.

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurden die deskriptiven Statistiken als Median (25%-/75%-Quartilen) angegeben.

Der quantitative Flächenvergleich der einzelnen Perfusionsterritorien erfolgte mittels gepaartem Mittelwertvergleich (Wilcoxon-Test). Der Vergleich zwischen der frühen und späten Kontrollgruppe wurde mittels ungepaartem *t*-Test durchgeführt (exakt, zweiseitig). Der Vergleich zwischen den ACE-Perfusionsflächen erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Kruskal Wallis. Der Vergleich der Anzahlen von Therapieansprechern bei den drei Graduierungen des von dem Bypass erreichten Hirnparenchyms nach Matsushima und Inaba (1984) wurde mittels Fisher-Exakt-Test (zweiseitig) auf signifikante Unterschiede geprüft.

Nachdem die zu korrelierenden Parameter auf Normalverteilung geprüft wurden und keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Korrelation nach Spearman-Rho.

Die Analyse der visuellen Beurteilung durch die Observer erfolgte deskriptiv und durch Kappa-Statistiken für die Inter-Observer-Variabilität sowie mit Receiver-Operator-Characteristic-(ROC-)Analysen hinsichtlich des Vergleiches zur Klinik. Der optimale Schwellenwert wurde als der Punkt auf der ROC-Kurve definiert, der den geringsten Abstand von dem Punkt mit 100% Sensitivität und 0% 1-Spezifität hat. Desweiteren wurde die ROC-Analyse für die Bewertung der quantitativen Daten im Bezug auf den Therapieerfolg eingesetzt.

Für Signifikanzprüfungen wurde ein Signifikanzniveau von 95% festgelegt.

IV Ergebnisse

IV . I Patienten, Operation und klinischer Verlauf

Insgesamt wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen (17 weiblich, 3 männlich; Alter: 3-57 Jahre). Bei allen lag die Moyamoya-Erkrankung (n=16) bzw. das Moyamoya-Syndrom (n=4) vor.

Eine Patientin, bei der die Erkrankung durch eine subarachnoidale Blutung aus einem der Kollateralgefäße (Therapie durch Clipping des bereits distal der Blutung okkludierten ACI-Stumpfes), wies keine Ischämie-bedingten neurologischen Defizite auf, und konnte daher auch nicht klinisch im Verlauf beurteilt werden. Eine Patientin, bei der die Symptomatik von Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen zur Diagnose der Moyamoya-Erkrankung geführt hatte, herrschte das gleiche Problem vor. Bei allen anderen Patienten lag eine von ischämischen Ereignissen bestimmte Symptomatik des vorderen Stromgebietes vor (meist TIA, n=17). Aus der Analyse der Korrelation zum klinischen Verlauf wurden als Konsequenz die beiden Fälle mit Hämorrhagie und Kopfschmerzen ausgeschlossen, da hier naturgemäß keine Verlaufsbeurteilung hinsichtlich einer Regredienz der Symptome vorgenommen werden konnte. (Tabelle 8, S. 46)

Tabelle 8

Patientendaten präoperativ, Synopsis

Patientenanzahl		20
Alter [Jahre]	Median	40,9
	25%/75%-Interquartile	19,4/47,4
	Bereich	3-57
Geschlecht	Weiblich	17
	Männlich	3
Symptom	TIA	17
	Chorea minor	1
	Blutung	2
	Epilepsie	3
	Kopfschmerzen	4
	Kognitive Störungsformen	4
	Entwicklungsretardierung	1

(TIA transitorische ischämische Attacke)

Alle Patienten zeigten in der präoperativen Angiographie einen Gefäßstatus Grad 3 nach Suzuki mit ausgeprägten Moyamoya-typischen Kollateralen. Kein Patient litt bis mindestens vier Wochen vor der diagnostischen Evaluation und dem operativen Verfahren unter akuten

ischämischen oder hämorrhagischen Ereignissen. Dieses Kriterium wird angewendet, um das eventuelle Risiko einer intrakraniellen Blutung oder einer frischen zerebralen Ischämie während der verschiedenen diagnostischen Tests (wie funktionelle rCBF-Studien unter Belastung mit Acetazolamid) oder während des chirurgischen Eingriffs zu minimieren (Horn et al. 2008). Auch große Infarktzone waren mittels CT und/oder MRT ausgeschlossen worden.

Es wurde in allen Fällen zuerst die klinisch führende Hemisphäre revaskularisiert. Die Gegenseite (falls notwendig) folgte in einem mittleren Zeitintervall von 6 (4/8) Monate. Insgesamt wurden 30 Hemisphären operiert. Hierbei kamen in 13 Fällen direkte (EC/IC-Bypass) und in 17 Fällen kombinierte direkte und indirekte (EC/IC-Bypass + Enzephalodurosynangiose (n=12) oder EC/IC-Bypass + Enzephalomyosynangiose (n=5)) Revaskularisationsmethoden zum Einsatz. Alle Bypässe wurden im Bereich eines distalen ACM-Abschnittes (M4-Segment) anastomosiert. Es traten in keinem Fall peri-/postoperative Komplikationen auf.

Die Follow-up-Zeit betrug pro Bypass im Median 1,4 Jahre (Bereich: 0,7-2,6 Jahre). Die Bewertung des Therapieerfolges wurde anhand der Kriterien in Tabelle 7 (S. 44) vorgenommen. Neben den 2 Fällen, die von der klinischen Verlaufsbeurteilung ausgeschlossen wurden, lag bei 2 Patienten eine vollständige Rückbildung der Chorea-Symptomatik bzw. der Epilepsie vor (Grad 1), bei 9 Patienten trat eine Besserung der Klinik (Grad 2) ein und bei 7 Patienten lag ein unverändertes klinisches Bild im Vergleich zum präoperativen Status vor (Grad 3). Somit gab es 11 Therapieansprecher und 7 Patienten, die nicht mit einer Symptomreduktion auf die Therapie ansprachen. Detaillierte Patientendaten können der Tabelle 9 (S. 47) entnommen werden.

Tabelle 9

Detaillierte Patientendaten mit Symptomen vor und nach Operation

Nr.	Alter	W/M	Diagnose	Begleiterkrankungen	Klinik prä-OP	OP	Klinik post-OP
1	11	W	MME	keine	TIA (HP + Parästhesie li), Kopfschmerzen	ATS- ACM- Bypass re + EDS	TIA seltener, Kopfschmerzen idem
2	20	W	MME	familiärer Herzfehler	TIA (HP + Parästhesie li, Aphasie)	ATS- ACM- Bypass re	TIA seltener
3	46	W	MME	keine	TIA (Parästhesie re)	ATS- ACM- Bypass li	idem
4	22	W	MME	keine	Chorea minor li	ATS- ACM- Bypass bds	vollständige Regression der Chorea
5	53	W	MME	keine	TIA (Dysästhesie, Feinmotorikstörung, Aphasie)	ATS- ACM- Bypass bds + EDS re	TIA seltener
6	18	W	MME	arterielle Hypertonie	TIA (Hemihypästhesie li)	ATS- ACM- Bypass re	TIA seltener

							+ EDS re	
7	36	W	MME	keine	TIA (HP re, Hypästhesie re, Aphasie), Epilepsie	ATS-ACM-Bypass li		TIA idem, Epilepsie medikamentös kontrolliert
8	3	W	MMS	Morbus Down	TIA (Dystonie re), Epilepsie	ATS-ACM-Bypass li		TIA idem, Epilepsie medikamentös kontrolliert
9	43	W	MME	keine	TIA (HP bds, Aphasie), Kopfschmerzen	ATS-ACM-Bypass bds + EDS bds		idem
10	52	W	MME	Hyperlipidämie	TIA bds (Aphasie, HP)	ATS-ACM-Bypass bds + EMS li		TIA (seltener)
11	57	M	MMS	Morbus Down	TIA (HP li), Dysarthrie	ATS-ACM-Bypass re + EDS re		idem
12	8	M	MME	keine	TIA bds, (Epilepsie), Entwicklungsretardierung	ATS-ACM-Bypass bds + EDS bds		keine neuen Anfälle
13	39	W	MME	keine	TIA (HP re, Aphasie, Schwindelattacken, Hemihypästhesie li)	ATS-ACM-Bypass bds		TIA (seltener)
14	41	W	MMS	arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierentransplantation	TIA bds (Dysarthrie, Aphasie)	ATS-ACM-Bypass li		TIA weniger ausgeprägt
15	53	W	MME	keine	TIA (HP li)	ATS-ACM-Bypass bds + EDS bds		TIA weniger ausgeprägt
16	54	W	MME	arterielle Hypertonie, ACI-Clipping	Kein neurologisches Defizit (initial SAB vor Clipping)	ATS-ACM-Bypass li + EDS li		keine Rezidivblutung
17	14	W	MME	keine	TIA bds (Parästhesie, Aphasie), Kopfschmerzen	ATS-ACM-Bypass bds + EMS bds		TIA weniger ausgeprägt und seltener
18	25	W	MME	keine	Kopfschmerzen, Konzentrationstörungen	ATS-ACM-Bypass bds + EMS li		idem
19	47	M	MME	chronische Hepatitis-B	TIA (initial intrazerebrale Blutung)	ATS-ACM-Bypass bds + EMS re + EDS li		idem, keine Rezidivblutung
20	48	W	MMS	arterielle Hypertonie, Hydrozephalus malresorptivus	TIA, Kommunikationsstörung, Tetraparese, Epilepsie	ATS-ACM-Bypass re + EMS re		idem, Epilepsie medikamentös kontrolliert
Nr.	Alter	W/M	Diagnose	Begleiterkrankungen	Klinik prä-OP	OP		Klinik post-OP

(OP Operation, HP Hemiparese, SAB Subarachnoidalblutung, MME Moyamoya-Erkrankung, MMS Moyamoya-Syndrom, TIA transitorische ischämische Attacke, ATS Arteria temporalis superficialis, ACM Arteria cerebri media, EMS Enzephalomyosynangiome, EDS Enzephalodurosynangiome, li links, bds beidseits, re rechts, ICB intrakranielle Blutung, Ay Aneurysma, M männlich, W weiblich)

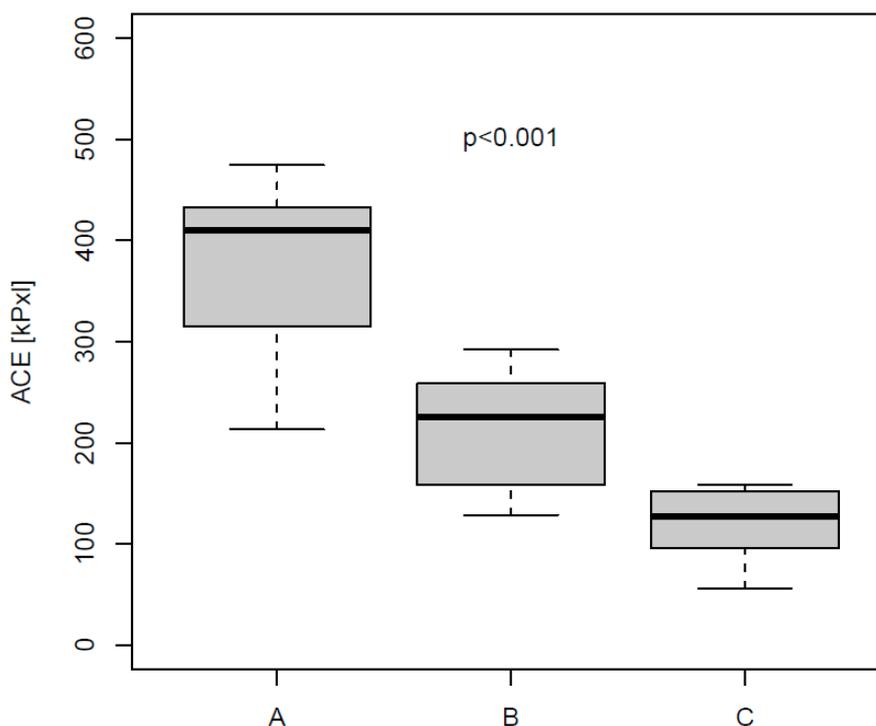
IV . II Angiographie

Angiographische Daten waren für 30 Hemisphären verfügbar. Das postoperative Zeitintervall der Kontrollbildgebung betrug hierbei 125 (10/188) Tage.

Zur Beurteilung des Revaskularisationsausmaßes wurde die Einteilung nach Matsushima et al. (1984) auf die kolorierten Flächen der seitlich projizierten intrakraniellen Bypass-Perfusionsterritorien angewendet (Tabelle 5, S. 42). In absoluter Quantifizierung betrug diese 219 (150/324) kPxI (Bereich: 565-4.756 kPxI). Die Graduierung erfolgte visuell im Konsensusverfahren, da die Ausdehnung eines normalen ACI-Perfusionsterritoriums geschätzt werden muss. Hiernach ergab sich bei 11/30 behandelten und untersuchten Hemisphären ein ausgedehntes Territorium (Grad A: $>2/3$ des normalen vorderen Stromgebietes, gemessen 410 (315/433) kPxI), bei 9/30 ein Grad B ($1/3-2/3$ des normalen vorderen Stromgebietes, gemessen 255 (158/259) kPxI) und bei 10/30 Hemisphären ein Grad C ($<1/3$ des normalen vorderen Stromgebietes, gemessen 127 (102/151) kPxI); die gemessenen Flächengrößen unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen ($p<0,001$). (Abbildung 5, S. 49)

Abbildung 5

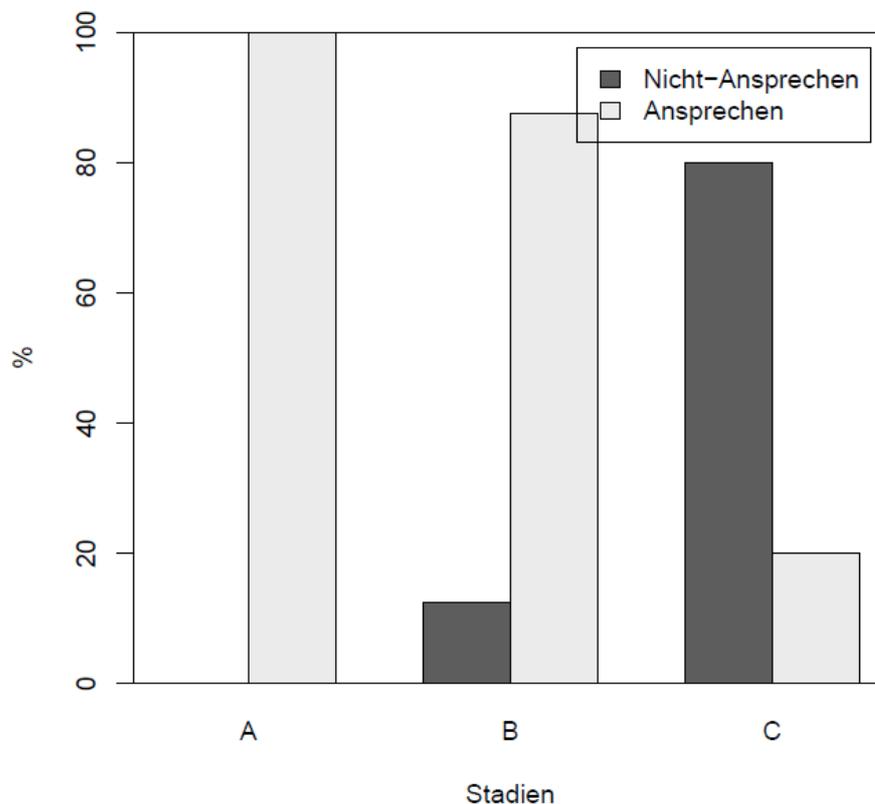
Boxplots der absoluten Pixelanzahl für das intrakranielle Bypass-Territorium in Abhängigkeit der Einteilung nach Matsushima und Inaba 1984 (Tabelle 5, S. 42).



In der Gegenüberstellung mit dem klinischen Erfolg zeigte sich, dass Grad A und B häufiger bei Therapieansprechen zu beobachten war (A n=9, B n=7, C n=2), während Grad C hauptsächlich bei ausbleibender symptomatischer Besserung (A n=0, B n=1, C n=8) vorlag; die Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$) (Abbildung 6, S. 50).

Abbildung 6

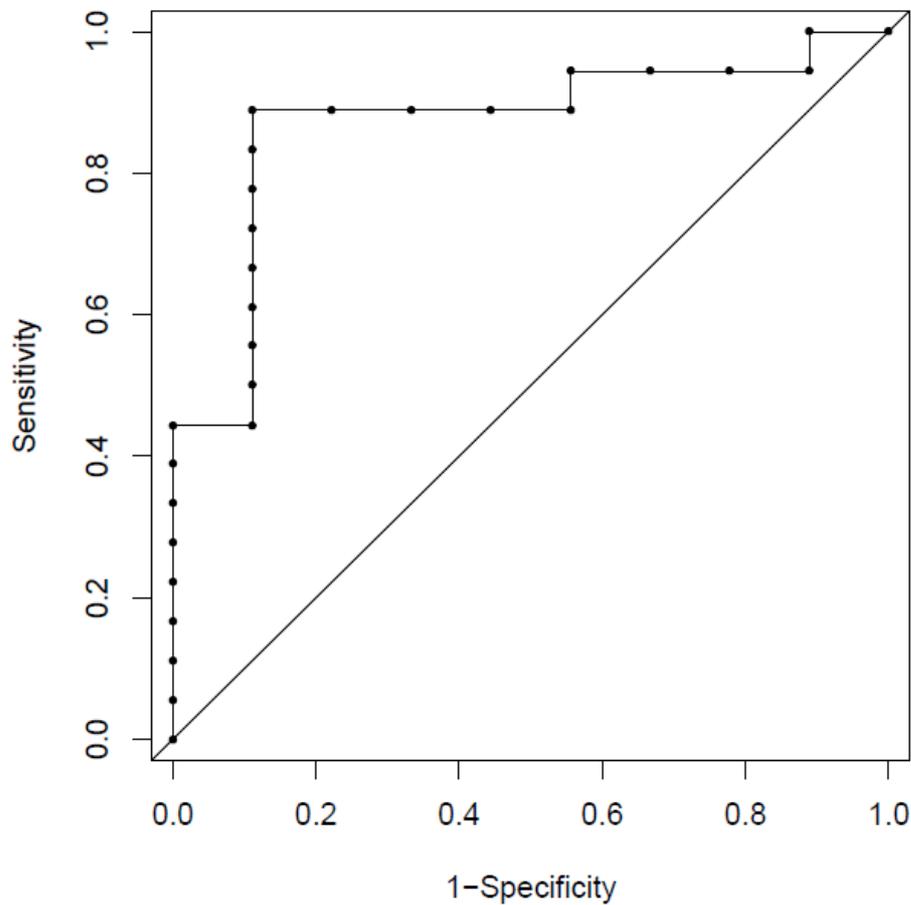
Balkendiagramm Therapieansprechen vs. angiographische Bypass-Territoriumsausdehnung nach Matsushima und Inaba (1984).



In der ROC-Analyse zeigte sich eine scharfe Trennung zwischen den gut und weniger gut ansprechenden Patienten anhand der Bypass-Versorgungsfläche (AUC=0,870; $p=0,001$; Genauigkeit 89% bei Schwellenwert 158 kPx1; Abbildung 7, S. 51).

Abbildung 7

ROC-Kurve der Bypass-Territoriumsgröße und dem klinischen Outcome.

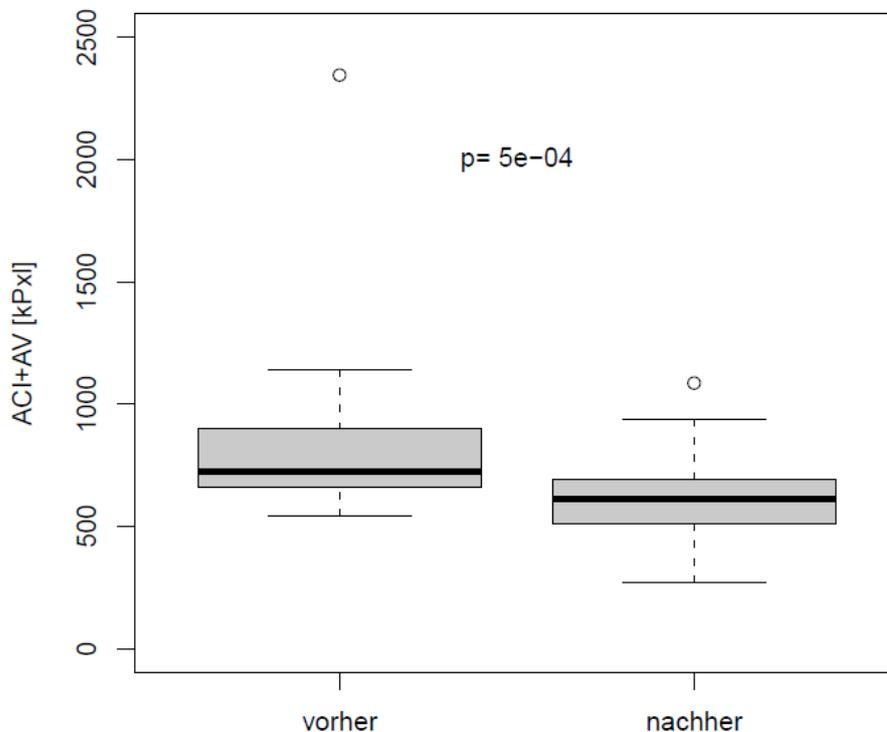


Vergleich der ACI- und AV-Territorien vor und nach Operation

Die Änderung der ACI- und AV-Territorien wurden in der visuellen und quantitativen Analyse betrachtet. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Verringerung des ACI-Territoriums von 334 (176/471) auf 262 (126/403) kPx1 ($p < 0,001$) und des AV-Territoriums von 494 (354/576) auf 361 (283/470) kPx1 ($p < 0,001$). Für die Gesamtperfusions-Fläche der ACI und AV ergab sich ein gleichartiges Ergebnis (724 (659/893) vs. 612 (515/694); $p < 0,001$). (Abbildung 8, S. 52)

Abbildung 8

Boxplots der kombinierten ACI- und AV-Territorien vor und nach Revaskularisation



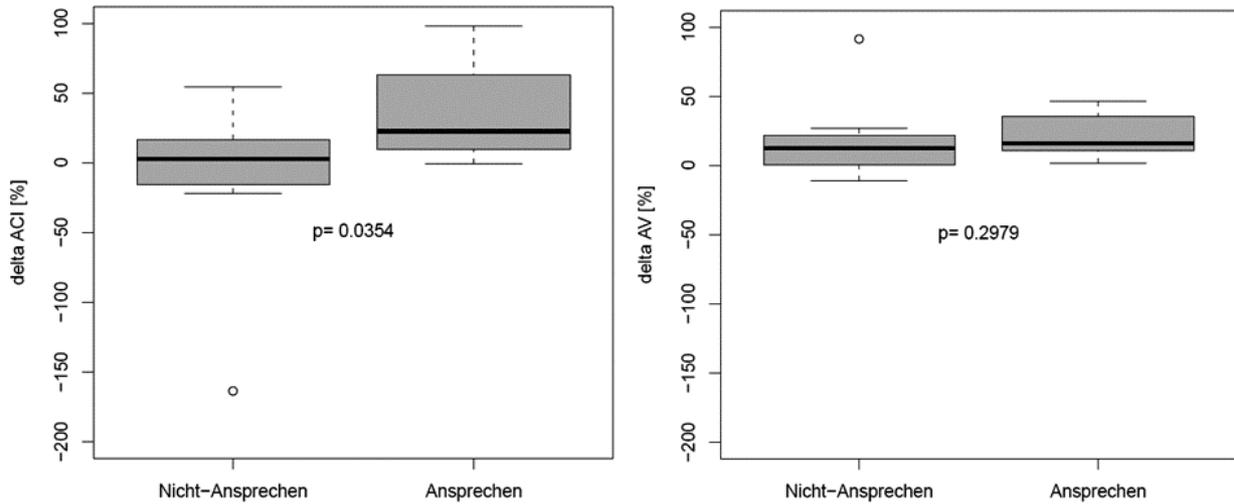
Die absolute und relative Reduktion war bei Therapieansprechen für die ACI-Territorien (79 (18/150) vs. 11 (-22/33) kPxI; $p=0,027$, bzw. 22% (10%/63%) vs. 3% (-16%/16%); $p=0,035$) signifikant deutlicher als bei den Patienten ohne klinische Besserung (Abbildung 9, S. 53).

Die AV-Darstellung (65 (40/139) vs. 75 (2/118) kPxI; $p=0,561$, bzw. 16% (11%/35%) vs. 12% (1%/22%); $p=0,298$) zeigte eine gleichartige Tendenz, war aber nicht signifikant.

Die absolute und relative Änderung der addierten ACI- und AV-Flächen zeigte eine gleichsinnige Tendenz, jedoch ohne Signifikanz (absolut: $p=0,095$; relativ: $p=0,129$).

Abbildung 9

Boxplots der relativen Perfusionsflächenreduktion der ACI- und AV-Territorien nach Bypass-Anlage in Abhängigkeit des Therapieerfolges.



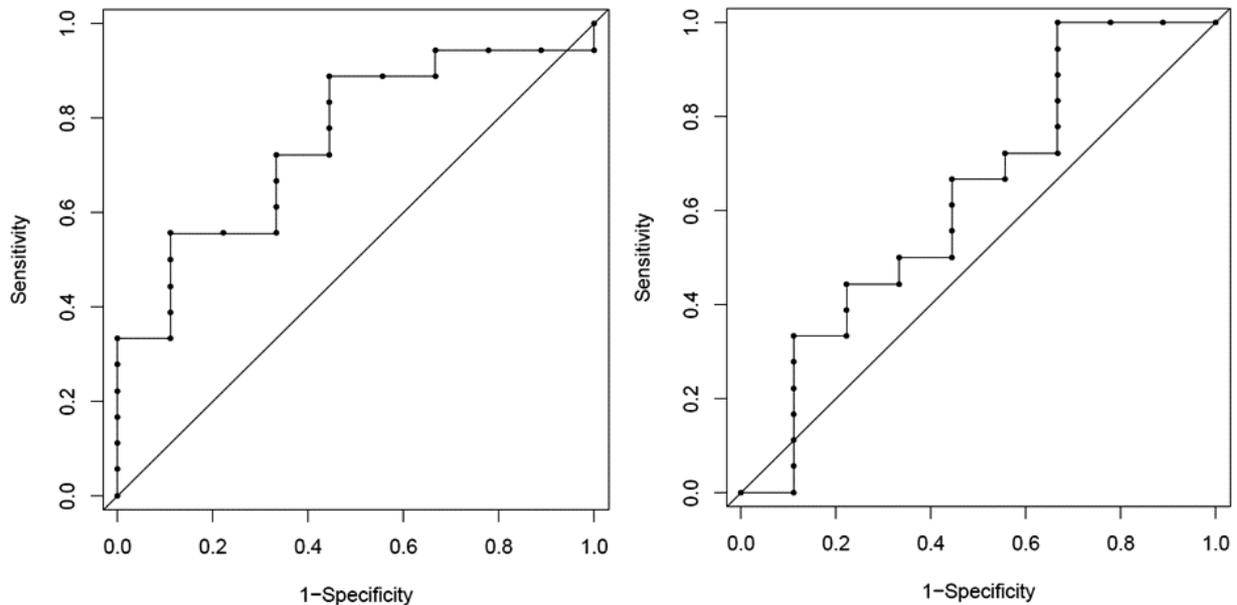
Die Reduktion des ACI-, des AV-Territoriums und der addierten Flächen wurden in einer ROC-Analyse hinsichtlich des Erkennens von Therapieansprechern geprüft.

Eine größere absolute und relative ACI-Flächenreduktion zeigte hier signifikant ein Therapieansprechen an (absolut: AUC=0,765; p=0,027; relativ: AUC=0,753; p=0,035), wobei ein optimaler Schwellenwert bei 45 kPx1 bzw. 16% Flächenreduktion lag (Genauigkeit 70%).

Weniger prominent war der Zusammenhang zwischen der AV-Flächenreduktion und dem klinischen Verlauf (absolut: AUC=0,574; relativ: AUC=0,630; nicht signifikant). (Abbildung 10, S. 54)

Abbildung 10

ROC-Kurven für die absolute und relative Reduktion der kombinierten ACI- und AV-Perfusionsterritorien.



Dies spiegelte sich auch in der visuellen Analyse wieder, wobei die verblindete Auswertung sich die Reduktion der Perfusionsterritorien zu Nutze machte um den präoperativen vom postoperativen Status zu differenzieren. Dies gelang den 3 Observern in 80%, 87% und 87% der Fälle und häufiger in der Gruppe der Therapieansprecher als in der Gruppe ohne symptomatische Besserung (Tabelle 10, S. 54).

Tabelle 10

Verblindete Auswertung der Bildpaare durch drei Observer hinsichtlich Differenzierung des prä- und postoperativen Status, aufgeschlüsselt nach klinischem Therapieansprechen.

	Korrekt erkannte Chronologie der Bildpaare prä-/postoperativ		
	Observer 1	Observer 2	Observer 3
Gesamt	24	26	26
Therapieansprechen	89%	94%	89%
Keine Symptombesserung	56%	67%	78%

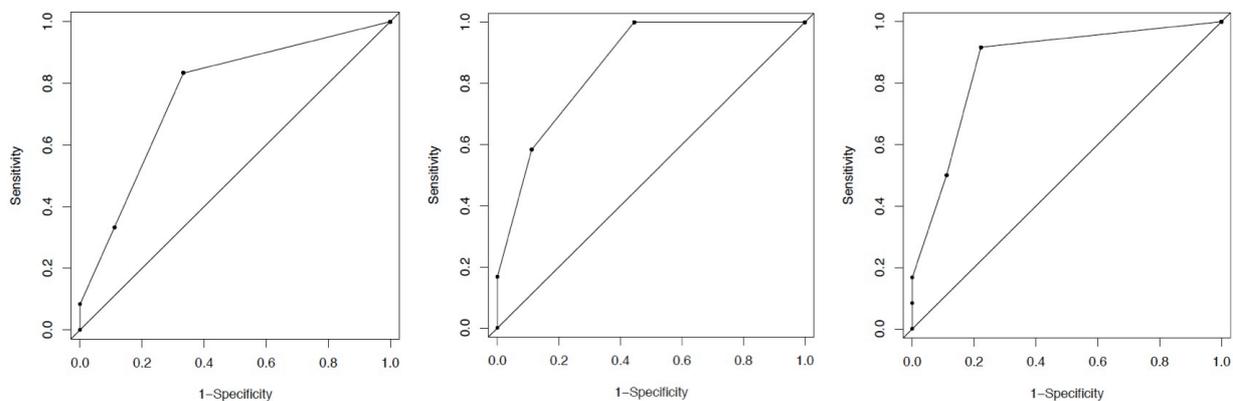
Des Weiteren wurden die einzelnen Perfusionsterritorien, ergänzend zu der quantitativen Auswertung und dem verblindeten Chronologietest, durch die 3 Observer, in Kenntnis der

Bildreihenfolge, subjektiv mit einem 5-Punkte-Score hinsichtlich der Flächenänderung, beurteilt. Die Scores ergaben für die Inter-Observer-Variabilität Kappa-Werte von 0,510-0,740 ($p < 0,001$).

Mittels ROC-Analysen wurde geprüft, wie gut die Score-Einteilung ein klinisches Therapieansprechen identifizieren konnte. Die Auswertung für alle 30 Hemisphären erreichte das Signifikanzniveau nicht. Allerdings erreichten alle 3 Observer signifikante Werte bei der ROC-Analyse der addierten Scores für ACI und AV, wenn nur die klinisch führende Hemisphäre betrachtet wurde (AUC: 0,764-0,861; Genauigkeit: 71-86%; Schwellenwert: Summen-Score 7; p : 0,004-0,034) (Abbildung 11, S. 55).

Abbildung 11

ROC-Kurven der drei Observer (addierte Scores pro klinisch führende Hemisphäre vs. klinischer Therapieerfolg)



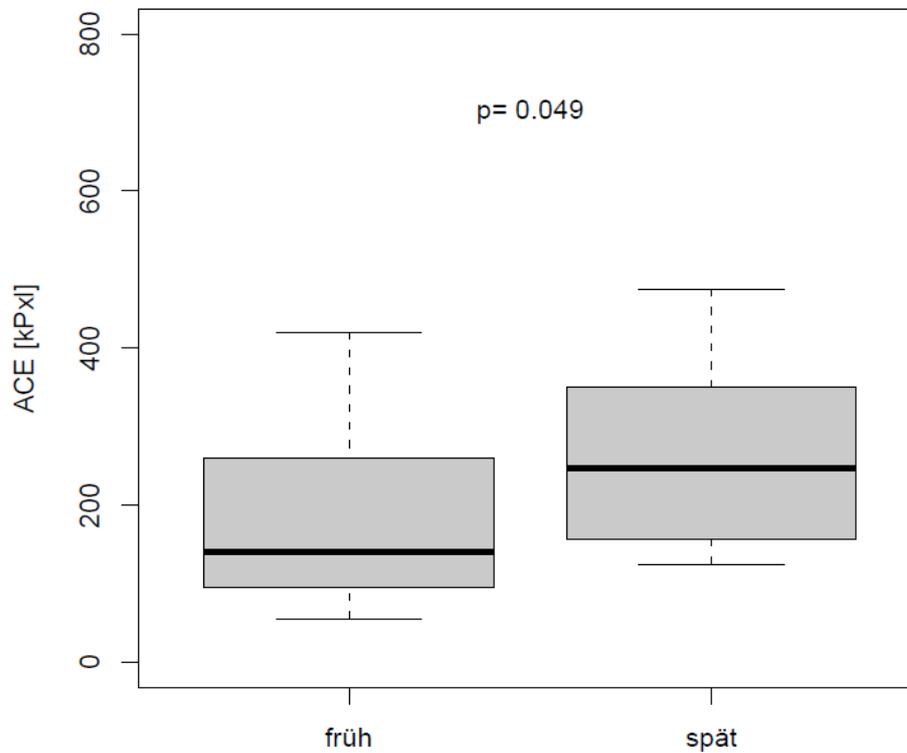
Vergleich zwischen den Kontrollintervallen

Die Bypass-versorgten Hemisphären wurden in zwei Gruppen differenziert, die eine mit angiographischer Kontrolle direkt (< 10 Tage) nach Operation, die andere mit längerem Verlaufsintervall (> 3 Monate nach Operation). Das resultierende Intervall betrug für die frühe Kontrollgruppe ($n=10$ Hemisphären) 6 (5/7) Tage (Bereich 4-9 Tage) und für die späte Verlaufs-kontrollgruppe ($n=20$ Hemisphären) 161 (126/233) Tage (Bereich: 99-380 Tage). Die Häufigkeit der zusätzlichen Synangiosen differierte nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Es zeigte sich ein signifikant größeres Versorgungsareal in der späten Kontrollgruppe, das vom EC/IC-Bypass erreicht wurde (141 (102/235) vs. 247 (157/342); $p=0,049$; Abbildung 12, S. 56).

Abbildung 12

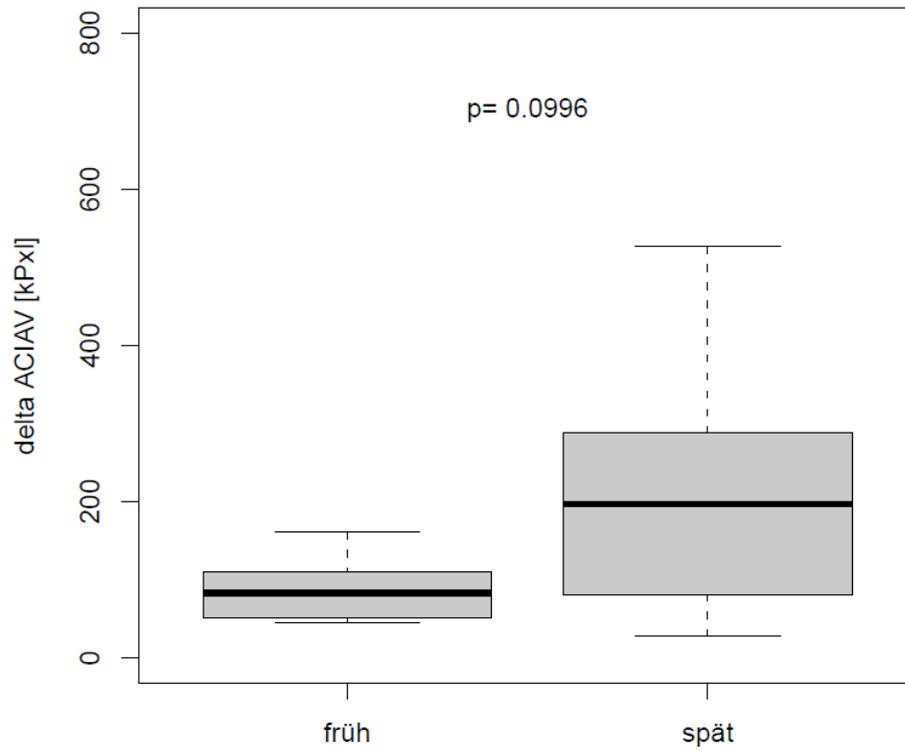
Boxplots der absoluten Flächenreduktion für die Perfusionsfläche des Bypass-Perfusionsterritoriums der beiden Hemisphärengruppen mit frühem oder spätem Kontrollzeitpunkt nach der Bypass-Operation.



Keine signifikanten Unterschiede wurden für das Ausmaß der absoluten oder relativen Flächenreduktion der ACI, der AV oder der kombinierten Territorien festgestellt. Jedoch tendierten die Territorien der ACI, der AV und der addierten Flächen dazu, eine deutlichere relative und absolute Flächenreduktion nach längerem Verlauf aufzuweisen. Dies ist aus den entsprechenden Boxplots ersichtlich. (Abbildung 13, S. 57)

Abbildung 13

Boxplots der absoluten und relativen Flächenreduktion für addierte Perfusionsfläche der ACI und der AV nach der Bypass-Anlage der beiden Hemisphärengruppen mit frühem oder spätem Kontrollzeitpunkt nach der Bypass-Operation.



Bildbeispiele

Abbildung 14

Patient Nr. 13 (Vgl. Tabelle 9, S. 47) mit gutem, klinischem Ansprechen in Form einer deutlichen Frequenzabnahme der TIA. Es besteht im präoperativen Bild (links) eine ACM-Stenose mit reduziertem ACI-Territorium (rot) und einem ausgedehnten AV-abhängigen Perfusionsterritorium (blau). Nach Operation zeigt sich eine ausgeprägte Versorgungsübernahme durch den Bypass (rechts) und eine Reduktion des ACI-Territoriums (95%) und des AV-Territoriums (23%).

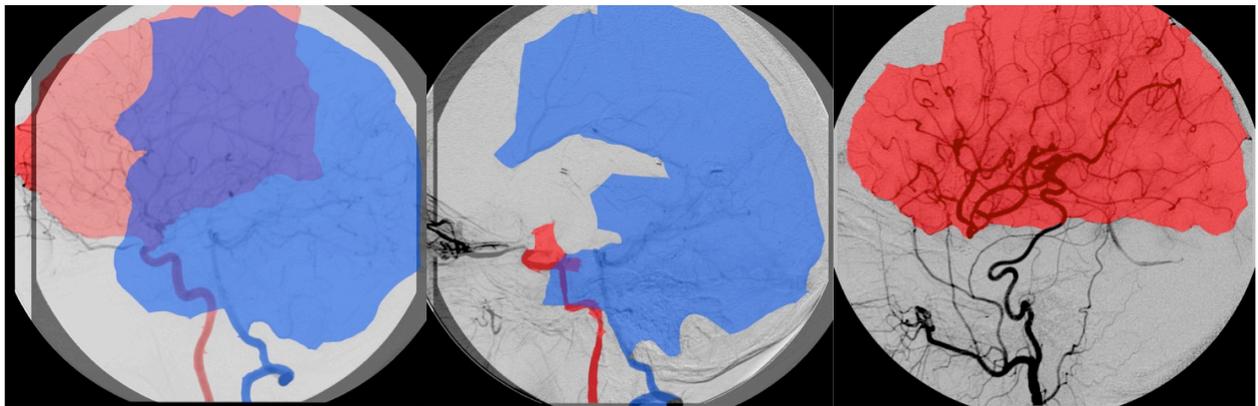
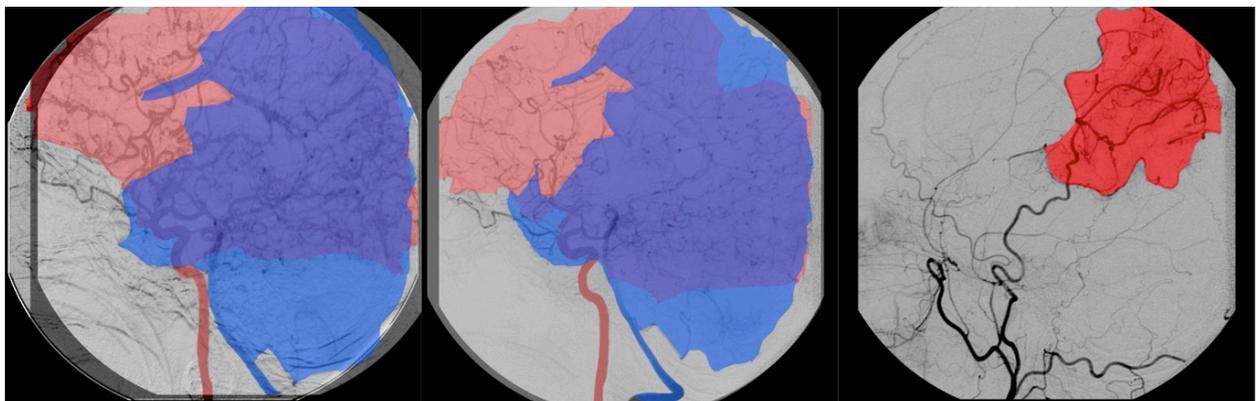


Abbildung 15

Patient Nr. 11 (Vgl. Tabelle 9, S. 47) mit postoperativ unveränderter Symptomatik. Es besteht im präoperativen Bild (links) eine Ausdehnung des AV-abhängigen Perfusionsterritorium (blau), während die ACI über Kollateralen noch einen Großteil ihres Perfusionsterritoriums erreicht (rot). Nach Operation zeigt sich eine kleines Versorgungsareal des Bypasses (rechts) und eine geringe Reduktion des ACI-Territoriums (9%) und ein nahezu unverändertes AV-Territorium (0,5%).



Bei der Moyamoya-Erkrankung liegt eine progressive, stenookklusive Erkrankung der zentralen zerebralen Arterien, beginnend an der ACI, vor. Dies führt zu ausgeprägten Kollateralgefäßbildungen worüber die resultierende Mangelperfusion im ACM-Territorium hauptsächlich aus dem posterioren Stromgebiet und meningealen Kollateralen kompensiert wird. Insgesamt führt die Mangelperfusion zu rezidivierenden ischämischen Symptomen, z.B. TIA. Um die Symptomatik zu mildern und ein Fortschreiten zu verhindern kann eine Revaskularisation, meist realisiert durch einen EC/IC-Bypass von der ATS auf die ACM, erfolgen, was als Standardtherapie angesehen wird und gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie gute Ergebnisse gezeigt hat (Fung et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv bei 20 Patienten mit Moyamoya-Erkrankung bzw. -Syndrom die Flussumverteilungen vor und nach Anlage eines EC/IC-Bypasses analysiert. In den zweidimensionalen, lateralen Projektionen der selektiv dargestellten und farbkartierten Perfusionsterritorien zeigte sich sowohl in der visuellen als auch in der quantifizierenden Auswertung eine signifikante Reduktion der ACI- und AV-Perfusionsterritorien zu Gunsten der neu geschaffenen Bypass-Versorgung im Mediaterritorium.

Während der Therapieerfolg der EC/IC-Bypass-Anlage hinsichtlich der Reduktion der ischämischen Symptome des vorderen Stromgebietes gut bekannt ist, bleibt der Einfluss der Flussumverteilung auf die weitere Entwicklung der stenookklusiven Veränderungen noch weitgehend unklar (Huang et al. 2009, Vajkoczy 2009). Bei Patienten mit Moyamoya-Erkrankung ist das posteriore Stromgebiet eine wesentliche und essenzielle Quelle kollateraler Blutversorgung. So kann durch ausgeprägte stenookklusive Veränderung der ACM nahezu das gesamte zerebrale Strombett schließlich vom kollateralen Zufluss aus den Vertebralarterien abhängig werden (Vajkoczy 2009). Diese Flusserrhöhung im posterioren Stromgebiet und den neugebildeten Moyamoya-Kollateralen wird durch den revaskularisierenden Eingriff überflüssig und vermutlich durch flussdynamische Umstellungen gedrosselt. Dies stellt, neben der verbesserten Versorgung der ACM-Territorien, das Ziel der Bypass-Chirurgie dar. Eine erfolgreiche Steigerung des Versorgungsangebotes für das Mediaterritorium ist mit einer Stabilisierung oder gar Rückbildung der ischämischen Symptomatik und einer Reduktion des Blutungsrisikos aus den Kollateralgefäßen verbunden (Scott und Smith 2009).

Welchen weiteren Kurs die Erkrankung mit den stenookklusiven Veränderungen an den Arterien der Hirnbasis nach Revaskularisierung der ACM nimmt, und welchen Einfluss diese

Flussumstellung längerfristig auf das posteriore Strombett hat, ist Gegenstand neuester Beobachtungen. Huang et al. (2009) studierten den Verlauf der angiographischen Veränderungen in einem Zeitraum von drei Jahren nach Revaskularisation bei 23 Patienten mit Moyamoya und berichteten über eine Progredienz der vaskulären Pathologie im Bereich der ACP in einer angiographischen Verlaufskontrolle bei ca. 50% der Patienten innerhalb der ersten 18 Monate. Die neu aufgetretenen Stenosen bzw. Verschlüsse verursachten eine relevante Kompromittierung der Hämodynamik mit klinischer Verschlechterung, in Form von ischämischen Ereignissen, bei vielen Patienten (28%). Diese Veränderungen waren mit einem Rückgang der leptomeningealen Kollateralen um ca. 70% assoziiert, was vermutlich eine Folge der Flussentlastung durch den Bypass war.

Diese vermutete negative Entwicklung im Posteriorstromgebiet ist allerdings bisher nicht mit größeren Fallzahlen untermauert. In der Literatur wurde vorher lediglich über zwei Moyamoya-Fälle berichtet, die eine akute Posterior-Symptomatik mit kortikaler Blindheit acht Monate nach Revaskularisierung der ACM zeigten (Kim et al. 2007). Bonduel et al. (2001) beschrieben, dass prothrombotische Faktoren in mehr als 40% der pädiatrischen Fälle mit der Moyamoya-Erkrankung assoziiert sind. Dadurch verursachte thrombotische und/oder thrombembolische Ereignisse könnten die akute Rindenblindheit ebenso erklären wie eine Progredienz der Grunderkrankung oder der Einfluss der Revaskularisationstherapie (in diesen zwei Fällen indirekte Synangiosen).

Dass diese Erfahrungen bisher nur einzeln berichtet wurden, kann auch daran liegen, dass den andauernden Veränderungen, die sich nach Revaskularisierung der ACM auch am posterioren Stromgebiet manifestieren und klinisch demaskieren, bis vor wenigen Jahren noch wenig Beachtung geschenkt wurde. Die Problematik wird erst seit kurzer Zeit zunehmend in Studien aufgegriffen. Neben Huang et al. (2009) beobachteten auch Hayashi et al. (2009) den Verlauf mittels ATS-ACM-Bypass revaskularisierter Moyamoya-Patienten und stellten fest, dass die Progredienz der Grunderkrankung im Bereich des Posteriorstromgebietes häufig klinisch auffällig wurde, und eine zusätzliche Revaskularisierung, z.B. mit einem Bypass von der A. occipitalis auf die ACP, notwendig machte. Die Autoren warfen die Frage auf, ob es sinnvoll wäre eine protektive indirekte Revaskularisation des Posteriorstromgebietes durchzuführen, bevor eine Ischämie und damit klinische Symptome auftreten. Dies setzt die zuverlässige Erfassung der Veränderungen mittels bildgebender Diagnostik voraus. Dementsprechend ist es essenziell die eventuelle protektive Rolle der kollateralen Zirkulation ernst zu nehmen und diese, bzw. auch die zugrundeliegende Flussumverteilung nach Bypass-Chirurgie, genauer zu untersuchen.

Während sich die klinische Bedeutung dieser Problematik zunehmend herauskristallisiert, gibt es bisher keine detaillierten Analysen der zugrunde liegenden flussdynamischen Veränderungen im posterioren zerebralen Kreislauf, bzw. in den protektiven Kollateralnetzen. Welcher Einfluss hat die Flussumverteilung auf den Krankheitsverlauf? Wird die Verschlechterung im posterioren Strombett durch die Revaskularisierung und durch Ausschalten der ischämischen Symptome des vorderen Strombettes demaskiert oder gar beschleunigt? Spielt das Ausmaß der Entlastung des posterioren Stromgebietes eine Rolle und lässt sich daran eine prognostische Aussage bereits kurz nach der Operation treffen? Die Beantwortung dieser Fragen wird die Forschung im Feld der Moyamoya-Therapie innerhalb der nächsten Jahre zunehmend beschäftigen.

Voraussetzung dafür ist die Erfassung der Flussumverteilung nach Revaskularisation und eine Bestätigung der Entlastung des posterioren Stromgebietes, welches über die AV erreicht wird. Somit gewinnen Analysen nicht nur der globalen Perfusionsverteilung sondern, umso mehr noch, der einzelnen Perfusionsterritorien an Bedeutung. Dies war auch Hintergrund für die hier dargestellte Studie, deren Ergebnisse im Folgenden diskutiert werden.

Für die direkte Gefäß- und Bypass-Visualisierung ist die DSA mit der hohen Orts- und Zeitauflösung der Goldstandard bei Moyamoya. Der wichtigste Nachteil der DSA im Rahmen der Diagnose und Verlaufskontrolle der Moyamoya-Patienten ist, dass sie weder quantitative Informationen über den Blutfluss des Bypasses liefert noch die hämodynamischen Konsequenzen der bypass-bezogenen Perfusionsaugmentation erfassen. Auch wenn die Offenheit der Bypässe mit direkten angiographischen Methoden (CTA, MRA; selektiv nur mit der DSA) dokumentiert werden können, fehlt bei der DSA die quantitative Information über den Perfusionsstatus nach der Bypass-Anlage.

Perfusionsmessende Verfahren, wie die CTP oder MRP, können hier ebenso wie die Perfusions-SPECT oder -PET im Vergleich zur präoperativ gemessenen Situation hilfreiche Informationen bezüglich der globalen zerebralen Perfusionsverteilung in Ruhe und unter pharmakologischem Stress (Acetazolamid) liefern, was den Bedarf und die Effektivität der Revaskularisation gut einschätzen lässt. Mehrere quantitative Parameter, die sich aus Perfusionsmessungen ableiten, wurden auf ihre Aussagekraft hinsichtlich der Therapieerfolgskontrolle untersucht. So kann, neben den in der Einleitung geschilderten Parametern, z.B. die Reduktion des „time to peak delay“ TTP im ACM-Territorium nach Revaskularisation indirekt den verbesserten Perfusionsstatus anzeigen, wobei eine akkurate Interpretation der TTP in der zerebralen Hämodynamik noch unklar ist. Weder TTP-Karten noch

(visuell) die DSA können Perfusion auf interstitieller bzw. zellulärer Ebene erfassen, weil beide Methoden nur den kapillären Blutfluss darstellen. Die wahre Parenchymperfusion kann mit der SPECT oder der PET analysiert werden. Bei diesen Methoden ergibt sich ein Überblick über die globale Hirnperfusion mit regionaler Wichtung. Allerdings ist die räumliche Bildauflösung gering und bei der SPECT nicht absolut quantifizierbar. Es ist vor allem nicht möglich die Grenzen zwischen den Perfusionsterritorien der hirnersorgenden Arterien und des neuen Bypasses nachzuweisen. Die Aufgabe der Perfusionsmessung bei der Bypass-Verlaufskontrolle ist es, z.B. über eine erhöhte Sauerstoffs-Extraktions-Fraktion und ein erhöhtes zerebrales Blutvolumen, persistierende defizitär versorgte Hirnareale zu erkennen bzw. auch unter Belastung eine Homogenisierung der Hirnperfusion durch den Bypass zu bestätigen. (Powers et al. 1984, Baron et al. 1981, Nariai et al. 1995, Horn et al. 2004)

Diese absolute oder auch relative Quantifizierbarkeit des Blutflusses bzw. der parenchymalen Perfusion fehlt der DSA im Gegensatz zu den perfusion-messenden Verfahren MRP, CTP, SPECT und PET. Jedoch bedarf es auch einer selektiven Darstellung der Perfusionsterritorien, um deren Umverteilung und Entlastung darzustellen; dies stellt ja die eigentliche Funktion des Bypasses dar. Diese postoperative Bypass-Funktionsanalyse ist vermutlich von großer Bedeutung für die Nachsorge und die Prognose des Patienten, genauso wie die Darstellung potenzieller, klinisch noch inapparenter Gefäßveränderungen im Rahmen einer Krankheitsprogredienz.

An diesem Punkt setzen die in der vorliegenden Arbeit behandelten Möglichkeiten der Bildnachbearbeitung von DSA-Aufnahmen an. Die qualitative angiographische Bypass-Funktionsanalyse wurde bereits vielfach evaluiert. Bereits 1980 berichteten Bradac et al. über die hervorragende Korrelation zwischen angiographischen Befunden und klinischem Zustand bei Patienten mit EC/IC-Bypass. Nach Iwama et al. (1997), soll die Bypass-Funktion nicht auf Basis der Durchgängigkeit bestimmt werden, sondern durch den Grad der Perfusionsaugmentation, gemessen an erreichten zerebralen Gefäßbahnen. Es gibt in der Literatur mehrere Studien, in denen versucht wurde, hierfür eine standardisierte Methode zu erarbeiten, was den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten zum Teil ähnelt.

Eine frühe, einfache Einteilung für die zerebrale Flussaumentation von Synangiosen stammt von Matsushima und Inaba (1984). Die Graduierung richtet sich nach der Ausdehnung und Verteilung der transpialen und transduralen Kollateralenformation im Bereich der Synangiose in der lateralen Angiographie-Projektion nach selektiver Darstellung des versorgenden ACE-Astes (Tabelle 5, S. 42). Die prognostische Relevanz bzw. die Korrelation dieser Einteilung mit dem klinischen Therapieerfolg konnte für indirekte

Revaskularisationsmethoden auch von anderen Gruppen belegt werden (Robertson et al. 1997). Dieses System wurde bereits von anderen Autoren und in der vorliegenden Arbeit auch auf die Flussaumentation von EC/IC-Bypässen verwendet (Nakashima et al. 1997). In der hier analysierten Patientengruppe fand sich ein signifikanter Zusammenhang der klinischen Entwicklung mit der o.g. Drei-Punkte-Skala mit signifikant häufigerem gutem Therapieansprechen mit dem Score „A“ und „B“. Mehr noch, die absolute Quantifizierung der lateral projizierten, perfundierten Fläche des Bypass-Versorgungsterritoriums zeigte eine treffsichere Erkennung (Genauigkeit 89%, $p < 0,001$) der Patienten mit gutem klinischen Therapieerfolg. Dies konnte mit einer ROC-Analyse belegt werden, obwohl es sich bei der Flächengröße in Pixeln um einen Surrogatparameter handelt, der naturgemäß dem eigentlichen Volumen des erreichten zerebralen Perfusionsterritoriums nicht voll gerecht wird ($AUC = 0,870$; $p = 0,001$). Der Vorteil der Flächenmessung gegenüber der Matsushima-Methode ist, dass keine Extrapolation auf ein normales vorderes Stromgebiet erfolgen muss um eine Drittelung vornehmen zu können. Dennoch sind sich beide Verfahren ähnlich, was in der Boxplot-Visualisierung der absoluten Flächengrößen, stratifiziert nach der o.g. A-B-C-Einteilung, veranschaulicht wird (Abbildung 5, S. 49).

Iwama et al. (1997) klassifizierten die Bypass-Funktion in drei Stadien. Grad I entspricht hierbei der Füllung nur eines einzelnen ACM-Astes über den Bypass, Grad II der Füllung von zwei bis drei Ästen und Grad III der Füllung von vier und mehr ACM-Ästen bis hin zur ante- bzw. retrograden Füllung des gesamten ACM-Territoriums (Iwama et al. 1997). Diese Methode ähnelt der kategorischen Drittelung des Territoriums der ursprünglichen Methode von Matsushima und Inaba wie auch der Flächenmessung aus der vorliegenden Studie. Iwama et al. (1997) fanden eine deutliche Korrelation zwischen ausgedehnter Flussaumentation (Grad III) mit präoperativ eingeschränkter und postoperativ verbesserter Perfusionssituation (gemessen mittels SPECT), was sich auch im klinischen Ergebnis niederschlug.

Eine noch komplexere Methode, die Bypass-Funktion standardisiert angiographisch zu beurteilen, wurde von Jack et al. (1988) erarbeitet. Diese Methode berücksichtigt insbesondere auch qualitative, angiographische Befunde in einem Kombinations-Score. Drei Faktoren wurden dokumentiert: die Bypass-Durchgängigkeit, die ACM-Füllung und die Hypertrophie der ATS. Obwohl die DSA keine direkte Flussmessung im Bypass erlaubt (Latchaw et al. 1979), gelang es über diese Surrogatparameter auf die zerebrale Perfusionssituation und das klinische Ergebnis rückzuschließen (Jack et al. 1988). Qualitative angiographische Parameter blieben in der vorliegenden Studie unberücksichtigt, da dies auch nicht der Zielsetzung entsprach. Es ist aber vorstellbar, dass die von Jack et al. (1988) vorgeschlagenen Flussindikatoren die Genauigkeit der

Bypass-Funktionsanalyse noch erhöhen; allerdings muss auch mit einer höheren Untersucherabhängigkeit gerechnet werden, da die Parameter subjektiv beurteilt werden.

Jack et al. (1988) schlussfolgerten, dass Bypässe mit hohem Fluss und großer Flusssaugmentation einen stärkeren Ischämie-protectiven Effekt haben als solche, die nur geringere Fluss-Scores erreichen. Ausgedehnte Flusssaugmentation fand sich zudem häufiger bei Patienten mit instabiler neurologischer Symptomatik, wohl aufgrund eines größeren Kollateralisationsbedarfs (Jack et al. 1988). Neuere Studien zeigen, dass eine postoperative zerebrale Hyperperfusion durch ein Überangebot im Bypass-versorgten Areal eventuell eine neurologische Verschlechterung verursachen kann (Ogasawara et al. 2005, Narisawa et al. 2007, Fujimura et al. 2009). Die zerebrale Hyperperfusion äußert sich als TIA. Diese Kondition von einer Mangelperfusion zu unterscheiden ist essenziell, da die Behandlung unterschiedlich ist. In einer Studie von Hayashi et al. (2010) zeigte sich, dass ein später Krankheitsbeginn (Erwachsenenalter) und hämorrhagische Moyamoya-Manifestationen häufiger eine postoperative Hyperperfusion aufweisen, während die intraoperative kurzzeitige Gefäßokklusion kein wesentlicher Faktor ist (Hayashi et al. 2010).

Die Hyperperfusion ist Resultat aus dem Zusammenspiel der Hämodynamik im Kollateralensystem und dem Überangebot des versorgenden Bypasses. Je nach Druckverhältnis können sich Steal-Effekte ausbilden, die zu regionaler Über- und Unterversorgung im Bypass-Territorium führen können (Hayashi et al. 2010). Solche Verschiebungen lassen sich mit Perfusionmessungen (z.B. SPECT) aufgrund einer Heterogenität der Perfusion oder auch in Form fokaler Ödematisierungen (MRT, T2-Wichtung) darstellen, während die DSA über ihre zeitliche Auflösung die Wasserscheidenverschiebung allenfalls vermuten lässt.

Ähnliche hämodynamische Mechanismen führen auch zur Flussumverteilung zwischen den Gefäßterritorien der hirnversorgenden Arterien nach Bypass-Anlage. Durch die Flusssaugmentation im ACM-Territorium wird das sonstige, zuführende Kollateralennetz entlastet, was zu einer Reduktion der Ausdehnung des originären hinteren und vorderen Stromgebietes führen sollte. Interterritoriale Verschiebungen können naturgemäß nur mit einer selektiven Untersuchung, und nicht mit globaler Perfusionmessung oder fokalen MRT-Befunden, erfasst werden. Mit Hilfe der superselektiven DSA konnte in der vorliegenden Analyse sowohl für das ACI- als auch für das AV-Territorium die vermutete Flächenreduktion nachgewiesen werden. Für beide Gefäße war die Reduktion nach der Bypass-Anlage deutlich und signifikant. Obwohl die verblindete Beurteilung der Bildpaare durch alle drei Observer in der Gruppe mit gutem Therapieansprechen genauer war, was auf eindeutigere Änderungen der ACI- und AV-Territorien bei gutem Ansprechen zurückzuführen ist, war die Reduktion der

Territorien in der quantifizierten Analyse nicht signifikant mit dem klinischen Therapieerfolg verknüpft. Eine solche Verknüpfung war nur für die Reduktion der ACI signifikant, obwohl sich das AV-Territorium insgesamt ebenfalls signifikant verkleinerte. Dieses Phänomen könnte durch die symptomatischen Ischämie-Regionen erklärt werden, die hauptsächlich im ACI-abhängigen Bereich gelegen sind. Auch könnte sich die Beobachtung darin begründen, dass sich das AV-Territorium generell rückläufig zeigte. Des Weiteren wird das ACM-Territorium durch den Bypass direkt adressiert, was zu vermutlich auch zu ausgeprägteren Interaktionen der Versorgungsdrücke des Träger- und Empfängergefäßes führt, als mit dem, nur über Kollateralnetze erreichten, hinteren Stromgebiet. Eine andere mögliche Erklärung ist eine methodische. Bei der selektiven Darstellung einer Vertebralarterie wird auch die kontralaterale Hemisphäre erreicht. Dementsprechend wird die untersuchte Seite durch die nicht behandelte Seite überlagert, was die Flächenmessung in der lateralen Projektion verfälschen kann. Dieses Phänomen lässt sich naturgemäß auch durch den Vergleich mit den frontalen Projektionen nicht vermeiden. Dennoch ließen sich die Arbeitshypothesen, hinsichtlich der Schrumpfung der ACI- und AV-Territorien und ein gewisser Zusammenhang zwischen Ausmaß der Schrumpfung und Therapieerfolg, bestätigen.

Interessant war auch die Beobachtung, dass die Reduktion der Perfusionsterritorien und das Ausmaß des Bypass-Versorgungsareals bei längeren Kontrollintervallen (mehr als drei Monate) tendenziell, und im zweiten Fall, sogar signifikant, größer waren als bei den Kontrollen, die unmittelbar (weniger als zehn Tage) nach der Operation durchgeführt wurden. Dieses Ergebnis ist jedoch nur ein orientierender Hinweis, da es sich nicht um intraindividuelle Vergleiche handelt. Auch ist in der vorliegenden Analyse die Fallzahl gering und die Kontrollintervallen teils noch zu kurz für eine abschließende Wertung. Jedoch könnte dies ein wichtiger Hinweis auf die andauernde Umstellung der Perfusionssituation und die Rückbildung der verbindenden Kollateralgefäße sein, was in weiteren Studien genauer untersucht werden sollte. Diese prolongierte Umverteilung könnte von großer Bedeutung hinsichtlich der oben ausgeführten neuen Erkenntnisse über zunehmende ischämische Probleme im posterioren Stromgebiet im längeren Verlauf nach Revaskularisation der ACM sein, und wichtige Erklärungen liefern.

Die methodischen Limitationen der DSA im Rahmen der hier dargestellten Studie umfassen die folgenden Aspekte. Es herrscht eine gewisse Untersuchungsabhängigkeit, die jedoch durch ein standardisiertes Vorgehen minimiert wird (siehe DSA-Untersuchungsprotokoll, Abschnitt III.IV.I, Seite 36). Die intra- und interindividuellen Unterschiede der Bildakquise durch

unterschiedliche Lagerung und Einstellung des Untersuchungsfeldes mussten bei der Gegenüberstellung kompensiert werden. Auch die Kolorierung der Perfusionsterritorien ist potenziell fehlerhaft, schon alleine wegen ihrer Zweidimensionalität. Obwohl versucht wurde den Markierungsfehler durch das Konsensusverfahren unter Miteinbeziehung eines angiographieerfahrenen Neuroradiologen zu minimieren, kann durch Projektionsphänomene das eigentliche Perfusionsvolumen durch die Projektion unter- oder überschätzt werden. Dies könnte auch die schwächeren Ergebnisse des AV- und des ACI-Territoriums gegenüber den statistisch eindeutigen Ergebnissen des Bypass-Territoriums, welches in der lateralen Projektion meist in seiner weitaus größten Ausdehnung abgebildet werden kann, erklären. Eine genaue Volumenangabe für ein Perfusionsterritorium ist aufgrund der zweidimensionalen Bildprojektion nicht möglich. Technische Weiterentwicklungen wie die 3D-DSA bzw. die C-Bogen-CT wären zwar in der Lage dreidimensional selektive Perfusion darzustellen, dabei ginge allerdings die Detailauflösung und die zeitliche Auflösung der DSA verloren und eine komplette Abbildung der einzelnen Perfusionsterritorien bedeutete eine erhebliche zusätzliche Strahlenexposition bei meist sehr jungen Patienten. Des Weiteren blieben bei der Untersuchung Faktoren, wie arterielle Versorgungsvarianten, unberücksichtigt.

Weitere Limitationen bestehen in der kleinen Patientenzahl, dem teils unregelmäßigen Kontrollintervall und, hinsichtlich des Vergleiches früher und später postoperativer Kontrollen, der fehlende intraindividuelle Vergleich.

Schlussfolgernd lässt sich aus den dargestellten Ergebnissen ableiten, dass eine enge Beziehung zwischen der Ausprägung der Flusssaugmentation durch den EC/IC-Bypass und dem klinischen Resultat der Operation besteht. Hierbei lassen sich bereits etablierte Bewertungsschemata reproduzieren aber auch die neue semiquantitative Methode der Flächenmessung in der lateralen Projektion zeigt eine hohe Trennschärfe zwischen gutem Ansprechen und unveränderter Symptomatik im weiteren Verlauf.

Zusätzlich zeigt sich, wie vermutet, eine signifikante Reduktion der ACI- und AV-abhängigen Hirnareale, wobei die Reduktion des ACI-Territoriums sogar indikativ für einen guten klinischen Erfolg der Bypass-Operation ist.

Des Weiteren lässt sich vermuten, dass die Flussumverteilung ein andauernder Prozess ist, der im späteren Verlauf (drei Monate bis zu 2,5 Jahre) eine ausgedehntere Flusssaugmentation durch den Bypass zeigt als direkt (innerhalb der ersten zehn Tage) nach Operation. Dies muss allerdings erst in intraindividuellen Verlaufsbeobachtungen bestätigt werden.

VI Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei der Moyamoya-Erkrankung liegt eine progressive, stenookklusive Erkrankung der zentralen zerebralen Arterien, beginnend an der intrakraniellen Arteria carotis interna (ACI), vor. Dies führt zu ausgeprägten Kollateralgefäßbildungen, worüber die resultierende Mangelperfusion im Territorium der Arteria cerebri media (ACM) hauptsächlich aus dem hinteren Stromgebiet und meningealen Kollateralen kompensiert wird. Dennoch können symptomatische Ischämien auftreten. Um die Symptomatik zu mildern kann eine Revaskularisation, z.B. durch einen extra-/intrakraniellen Bypass von der Arteria temporalis superficialis auf die ACM, erfolgen, was als Standardtherapie angesehen wird und gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie bessere Ergebnisse gezeigt hat.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde bei 20 Patienten mit Moyamoya-Erkrankung bzw. -Syndrom die Flussumverteilungen vor und nach Anlage eines extra-/intrakraniellen-Bypasses analysiert. Die angiographische, semiquantitative Auswertung wurde dem klinischen Verlauf und einem etablierten Angiographie-Score für die Bypass-Funktion gegenüber gestellt.

In den zweidimensionalen, lateralen Projektionen der selektiv dargestellten und farbkartierten Perfusionsterritorien zeigte sich im Vergleich zum präoperativen Status in der quantifizierenden Auswertung (Flächengröße des Versorgungsterritoriums) eine signifikante Reduktion der Perfusionsterritorien der ACI und der Arteria vertebralis (AV) zu Gunsten der neu geschaffenen Bypass-Versorgung im ACM-Territorium ($p < 0,001$). Die Größe des bypass-versorgten Areals war signifikant indikativ für den klinischen Therapieerfolg. So profitierten diejenigen Patienten mit großem Bypass-Versorgungsareal häufiger von einer Symptomreduktion, während bei Patienten mit kleineren Versorgungsarealen meist eine unveränderte Symptomatik bestand. Die Reduktion des ACI-Territoriums war bei gutem, klinischen Erfolg signifikant ausgeprägter, als bei unveränderter Symptomatik. Diese Beobachtung war für die AV nicht signifikant, aber tendenziell ebenfalls vorhanden. Bei der visuellen Bewertung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Reduktion der ACI- und AV-Perfusionsterritorien und einem guten klinischen Therapieerfolg.

Insgesamt bestätigt sich die Arbeitshypothese einer Reduktion der ACI- und AV-abhängigen Perfusionsterritorien im Gehirn zu Gunsten der Bypass-Flussaugmentation. Das Ausmaß dieser Veränderung scheint bei gutem klinischen Therapieerfolg ausgeprägter zu sein und über die Zeit zuzunehmen.

VII **Literaturverzeichnis**

- Aoki T, Matsuzawa H, Houkin K, et al. Usefulness and limitation of MR imaging and MR angiography in diagnosis of juvenile moyamoya disease. *No Shinkei Geka* 1993;21(4):305-11.
- Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(8):900-4.
- Baik JS, Lee MS. Movement disorders associated with moyamoya disease: A report of 4 new cases and a review of literatures. *Mov Disord* 2010;25(10):1482-6.
- Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15O positron emission tomography. *Stroke* 1981;12(4):454-9.
- Berberich J, Hirsch S. Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen. *Klinische Wochenschrift* 1923;49:2226-2228.
- Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Tenenbaum S. Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome. *Stroke* 2001;32(8):1786-92.
- Bowen MD, Burak CR, Barron TF. Childhood ischemic stroke in a nonurban population. *J Child Neurol* 2005;20(3):194-7.
- Blühbaum Th, Frik K, Kalkbrenner H. Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. *Rofo* 1928;37:18.
- Burke GM, Burke AM, Sherma AK, Hurley MC, Batjer HH, Bendok BR. Moyamoya disease: a summary. *Neurosurg Focus* 2009;26(4):E11.
- Bradac GB, Schramm J, Kaernbach A, Opperl F. Angiographic aspects of extra-intracranial arterial bypass (EIAB) for cerebral arterial occlusive disease. *Neuroradiology* 1980;20(3):111-22.
- Cardenas JF, Chapman K. Sydenham's chorea as a presentation of Moyamoya disease. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17(1):30-4.
- Cashen TA, Carr JC, Shin W, et al. Intracranial time-resolved contrast-enhanced MR angiography at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(4):822-9.
- Chiu D, Shedden P, Bratina P, Grotta JC. Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke* 1998;29:1347-51.
- Choi JU, Kim DS, Kim EY, Lee KC. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S11-8.
- Conte E, Costa A. Angiopneumographie. *Rofo* 1933;47:510.
- Day RW, Brockmeyer DL, Feola GP. Safe treatment of pulmonary hypertension with bosentan in a patient with moyamoya disease and cerebral ischemia. *J Child Neurol* 2010;25(4):504-7.
- Fernández-Fernández S, Vázquez-López M, Carrasco-Marina LL, Vela-Valdecabres C, Cortés-Valdés E, Arregui-Sierra A. An association between moyamoya disease and morning glory anomaly. *Rev Neurol* 2003;37(6):541-4.
- Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry* 1951;65:346-350.
- Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift* 1929;8:2085.

- Fujii K, Ikezaki K, Irikura K, Miyasaka Y, Fukui M. The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:S194-95.
- Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T. Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 2009;71(4):442-7.
- Fujimura M, Watanabe M, Narisawa A, Shimizu H, Tominaga T. Increased expression of serum Matrix Metalloproteinase-9 in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 2009;72(5):476-80.
- Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S238-40.
- Fukuyama Y, Umezu R. Clinical and cerebral angiographic evolutions of idiopathic progressive occlusive disease of the circle of Willis ("moyamoya" disease) in children. *Brain Dev* 1985;7:21-37.
- Fung LW, Thompson D, Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2005;21(5):358-64.
- Gmelin E, Alart IP. *Digitale Subtraktionsangiographie*. Thieme, NY, 1987:4-29.
- Golby AJ, Marks MP, Thompson RC, Steinberg GK. Direct and combined revascularization in pediatric moyamoya disease. *Neurosurgery* 1999;45:50-58.
- Goto Y, Yonekawa Y. Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1992;32(12):883-6.
- Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet* 2009;84(5):617-27.
- Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL Jr, et al. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke* 2006;37(6):1490-6.
- Han SH, Kim YG, Cha SH, Chung SY. Moyamoya disease presenting with singing induced chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(6):833-4.
- Haschek E, Lindenthal OT. Ein Beitrag zur praktischen Verwendung der Photographie nach Röntgen. *Wien Klein Wochenschrift* 1896;9:63-64.
- Hayashi T, Shirane R, Tominaga T. Additional surgery for postoperative ischemic symptoms in patients with moyamoya disease: the effectiveness of occipital artery-posterior cerebral artery bypass with an indirect procedure: technical case report. *Neurosurgery* 2009;64(1):E195-6.
- Hayashi T, Shirane R, Fujimura M, Tominaga T. Postoperative neurological deterioration in pediatric moyamoya disease: watershed shift and hyperperfusion. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6(1):73-81.
- Henschen C. Operative Revaskularisation des zirkulatorisch geschädigten Gehirns (Encephalo-Myo-Synangiose), *Deut Gesellschaft for Chir II*, June 1949. *Langenbecks Arch V Dtsch Z Chir* 1950;264:392-402.
- Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P, Neff W. Evaluation of extracranial-intracranial arterial bypass function with magnetic resonance angiography. *Neuroradiology* 2004;46(9):723-9.
- Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S. Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke* 1996;27:1342-46.
- Houkin K, Yoshimoto T, Kuroda S, Ishikawa T, Takahashi A, Abe H. Angiographic analysis of moyamoya disease-how does moyamoya disease progress? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1996; 36(11):783-7.
- Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, Abe H. Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S142-5.

- Huang AP, Liu HM, Lai DM, et al. Clinical significance of posterior circulation changes after revascularization in patients with moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 2009;28(3):247-57.
- Ikedo E. Systemic vascular changes in spontaneous occlusion of the circle of Willis. *Stroke* 1991;22(11):1358-62.
- Ikezaki K, Matsushima T, Kuwabara Y, Suzuki SO, Nomura T, Fukui M. Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: a perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1994;81:843-50.
- Ikezaki K. Rational approach to treatment of moyamoya disease in childhood. *J Child Neurol* 2000;15(5):350-6.
- Imaizumi T, Hayashi K, Saito K, Osawa M, Fukuyama Y. Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol* 1998;18:321-25.
- Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H. Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke* 1997;28:1170-73.
- Iwama T, Hashimoto N, Takagi Y, Tsukahara T, Hayashida K. Predictability of extracranial/intracranial bypass function: a retrospective study of patients with occlusive cerebrovascular disease. *Neurosurgery* 1997;40(1):53-9.
- Iwama T, Kotani Y, Yamakawa H, Nagata I, Hashimoto N, Sakai N. Cerebral ischemic complications following intracranial bleeding in patients with moyamoya disease—three case reports. *Neurol Med Chir* 2001;41:450-53.
- Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Miyake H. Superficial temporal artery to anterior cerebral artery direct anastomosis in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S134-6.
- Jack CR Jr, Sundt TM Jr, Fode NC, Gehring DG. Superficial temporal-middle cerebral artery bypass: clinical pre- and postoperative angiographic correlation. *J Neurosurg* 1988;69(1):46-51.
- Jacobson JH, Suarez E. Microsurgery in anastomosis of small vessels. *Surg Forum* 1960;11:243-245.
- Kang HS, Kim JH, Phi JH, et al. Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(6):673-8.
- Kang KH, Kim HS, Kim SY. Quantitative cerebrovascular reserve measured by acetazolamide-challenged dynamic CT perfusion in ischemic adult Moyamoya disease: initial experience with angiographic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(8):1487-93.
- Kawaguchi S, Sakaki T, Morimoto T, Kakizaki T, Kamada K. Characteristics of intracranial aneurysms associated with moyamoya disease. A review of 111 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138(11):1287-94.
- Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, Miyamoto S, Kikuchi H. Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* 1992;77(1):84-9.
- Kikuta K. Experiences using 3-tesla magnetic resonance imaging in the treatment of Moyamoya disease. *Acta Neurochir Suppl* 2008;103:123-6.
- Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Okada T, Hashimoto N. Histological analysis of microbleed after surgical resection in a patient with moyamoya disease. *Neurol Med Chir* 2007;47:564-67.
- Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N. The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery* 2008;62:104-11.
- Kim SK, Wang KC, Kim IO, Lee DS, Cho BK. Combined encephaloduroarteriosynangiosis and bifrontal encephalogaleo(perosteal) synangiosis in pediatric moyamoya disease. *Neurosurgery* 2002;50:88-96.
- Kim CY, Wang KC, Kim SK, Chung YN, Kim HS, Cho BK. Encephaloduroarteriosynangiosis with bifrontal encephalogaleo(perosteal)synangiosis in the pediatric moyamoya disease: the surgical technique and its outcomes. *Childs Nerv Syst* 2003;19:316-24.

- Kim SK, Seol HJ, Cho BK, Hwang YS, Lee DS, Wang KC. Moyamoya disease among young patients: its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery* 2004;54:840-44.
- Kim DS, Yoo DS, Huh PW, Kang SG, Cho KS, Kim MC. Combined direct anastomosis and encephaloduroarteriogaleosynangiosis using inverted superficial temporal artery-galeal flap and superficial temporal artery-galeal pedicle in adult moyamoya disease. *Surg Neurol* 2006;66:389-94.
- Kim DS, Kang SG, Yoo DS, Huh PW, Cho KS, Kim MC. Sudden cortical blindness in an adult with moyamoya disease. *Surg Neurol* 2007;67(3):303-7.
- Klaus E, Fárková H, Urbánek K. Case of "Moyamoya disease" (Nishimoto-Takeuchi-Kudo syndrome). *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1970;113(5):603-8.
- Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 2000;93(6):976-80.
- Kodama N, Fujiwara S, Horie Y, Kayama T, Suzuki J. Transdural anastomosis in moyamoya disease--vault moyamoya. *No Shinkei Geka* 1980;8(8):729-37.
- Komiyama M. Moyamoya disease and pregnancy. *J Nucl Med* 1999;40:214-15.
- Kraemer M, Berlitz P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol* 2010;257(5):816-9.
- Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, et al. Cerebral blood flow in children with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease): comparison with healthy children and evaluation of annual changes. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1993;33(7):434-8.
- Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2008;7(11):1056-66.
- Kuroda S, Nanba R, Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Iwasaki Y. Clinical manifestations of infantile moyamoya disease. *No Shinkei Geka* 2003;31:1073-78.
- Kurokawa T, Tomita S, Ueda K, et al. Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol* 1985;1:274-77.
- Kuwabara Y, Ichiya Y, Otsuka M, et al. Cerebral hemodynamic change in the child and the adult with moyamoya disease. *Stroke* 1990;21:272-77.
- Latchaw RE, Ausman JI, Lee MC. Superficial temporal-middle cerebral artery bypass. A detailed analysis of multiple pre- and postoperative angiograms in 40 consecutive patients. *J Neurosurg* 1979;51(4):455-65.
- Lee M, Guzman R, Bell-Stephens T, Steinberg GK. Intraoperative blood flow analysis of direct revascularization procedures in patients with moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010 Jun 30. [Epub ahead of print]
- Matsushima Y, Inaba Y. Moyamoya disease in children and its surgical treatment. Introduction of a new surgical procedure and its follow-up angiograms. *Childs Brain* 1984;11(3):155-70.
- Matsushima Y, Aoyagi M, Masaoka H, Suzuki R, Ohno K. Mental outcome following encephaloduroarteriosynangiosis in children with moyamoya disease with the onset earlier than 5 years of age. *Childs Nerv Syst* 1990;6:440-43.
- Mendelowitsch A, Taussky P, Rem JA, Gratzl O. Clinical outcome of standard extracranial-intracranial bypass surgery in patients with symptomatic atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146(2):95-101.
- Miyamoto S, Akiyama M, Nagata I, et al. Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 1998;5:1-4.

- Morioka M, Hamada J, Todaka T, Yano S, Kai Y, Ushio Y. High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: long-term follow-up study. *Neurosurgery* 2003;52:1049-54.
- Nakashima H, Meguro T, Kawada S, Hirotsune N, Ohmoto T. Long-term results of surgically treated moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S156-61.
- Nariai T, Matsushima Y, Imae S, et al. Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5):663-9.
- Narisawa A, Fujimura M, Shimizu H, Tominaga T. Seizure following superficial temporal-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease: possible contribution of postoperative cerebral hyperperfusion. *No Shinkei Geka* 2007;35(5):467-74.
- Natori Y, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M. 'Angiographic moyamoya' its definition, classification, and therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S168-72.
- Ogasawara K, Komoribayashi N, Kobayashi M, et al. Neural damage caused by cerebral hyperperfusion after arterial bypass surgery in a patient with moyamoya disease: case report. *Neurosurgery* 2005;56(6):E1380.
- Okada Y, Shima T, Nishida M, Yamane K, Yamada T, Yamanaka C. Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya disease: cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke* 1998;29:625-30.
- Osanai T, Kuroda S, Nakayama N, Yamauchi T, Houkin K, Iwasaki Y. Moyamoya disease presenting with subarachnoid hemorrhage localized over the frontal cortex: case report. *Surg Neurol* 2008;69(2):197-200.
- Powers WJ, Martin WR, Herscovitch P, Raichle ME, Grubb RL Jr. Extracranial-intracranial bypass surgery: hemodynamic and metabolic effects. *Neurology* 1984;34(9):1168-74.
- Robertson RL, Burrows PE, Barnes PD, Robson CD, Poussaint TY, Scott RM. Angiographic changes after pial synangiosis in childhood moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(5):837-45.
- Sainte-Rose C, Oliveira R, Puget S, et al. Multiple bur hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J Neurosurg* 2006;105:437-43.
- Sato H, Sato N, Tamaki N, Matsumoto S. Chronic low-perfusion state in children with moyamoya disease following revascularization. *Childs Nerv Syst* 1990;6:166-71.
- Schaller B. Extracranial-intracranial bypass surgery to reduce the risk of haemodynamic stroke in cerebroocclusive atherosclerotic disease of the anterior cerebral circulation - a systematic review. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41(5):457-71.
- Scott RM. Moyamoya syndrome: a surgically treatable cause of stroke in the pediatric patient. *Clin Neurosurg* 2000;47:378-84.
- Scott RM, Smith JL, Robertson RL, Madsen JR, Soriano SG, Rockoff MA. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg* 2004;100:142-49.
- Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009 19;360(12):1226-37.
- Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol* 1953;39:368.
- Seol HJ, Wang KC, Kim SK, Hwang YS, Kim KJ, Cho BK. Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases. *J Neurosurg* 2005;103(5):439-42.
- Shoskes DA, Novick AC. Surgical treatment of renovascular hypertension in moyamoya disease: case report and review of the literature. *J Urol* 1995;153(2):450-2.

- Smith ER, Scott RM. Surgical management of moyamoya syndrome. *Skull Base* 2005;15(1):15-26.
- So Y, Lee HY, Kim SK, et al. Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT. *Stroke* 36(7):1485-9.
- Speck U, Press WR, Mützel W. Albuminuria following renal arteriography with various ionic and nonionic contrast agents in the rat. *Fortschr Geb Rontgenstrahlen Nuklearmed Ergänzungsbd* 1983;118:25-9.
- Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969;20(3):288-99.
- Takagi Y, Kikuta K, Sadamasa N, et al. Neuronal expression of Fas-associated death domain protein and caspase-8 in the perinidal parenchyma of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2007;106(2):275-82.
- Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, et al. Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging--comparison with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(2):291-300.
- Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU. The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(2):230-4.
- Togao O, Mihara F, Yoshiura T, et al. Prevalence of stenocclusive lesions in the renal and abdominal arteries in moyamoya disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(1):119-22.
- Vajkoczy P, Horn P, Schmiedek P. Standard Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Bypass Surgery in Hemodynamic Cerebral Ischemia: Indication and Technique. *Operative Techniques in Neurosurgery*. 1999;2(3):106-115
- Vajkoczy P. Moyamoya disease: collateralization is everything. *Cerebrovasc Dis* 2009;28(3):258.
- 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 Suppl 2:S1-5.
- Wallinford VH, Decker HG, Kruty M. X-ray contrast media. Ionidated acetylaminobenzoic acids. *Journal of American Chemical Society* 1952;74:365-368.
- Wanifuchi H, Takeshita M, Izawa M, Aoki N, Kagawa M. Management of adult moyamoya disease. *Neurol Med Chir* 1993;33:300-05.
- Woitzik J, Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P. Intraoperative control of extracranial-intracranial bypass patency by near-infrared indocyanine green videoangiography. *J Neurosurg* 2005;102(4):692-8.
- Yamada I, Suzuki S, Matsushima Y. Moyamoya disease: diagnostic accuracy of MRI. *Neuroradiology* 1995;37(5):356-61.
- Yasargil MG. Experimental small vessel surgery in the dog including patching and grafting of cerebral vessels and the formation of functional extra-intracranial shunts. In: Donaghy RMP, Yasargil MG, eds. *Micro-Vascular Surgery*. Stuttgart, Germany, Georg Thieme Verlag, 1967:87-126.
- Yasargil MG, Yonekawa Y. Results of microsurgical extra-intracranial arterial bypass in the treatment of cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1977;1(1):22-4.
- Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S58-60.
- 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;30:2272-76.

Yun TJ, Cheon JE, Na DG, et al. Childhood moyamoya disease: quantitative evaluation of perfusion MR imaging--correlation with clinical outcome after revascularization surgery. *Radiology* 2009;251(1):216-23.

Ziedses des Plantes BG. Subtraktion. Eine röntgenographische Methode zur separaten Abbildung bestimmter Teile des Objekts. *Rofo*. 1935;52:69.

VIII

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACE	Arteria carotis externa
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ATS	Arteria temporalis superficialis
AV	Arteria vertebralis
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
3D	dreidimensional
CD	Compact-Disk
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CTP	Computertomographie-Perfusion
d.h.	das heißt
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DWI	„diffusion weighted imaging“
EC-IC	extrakraniell-intrakraniell
EDS	Enzephalodurosynangiose
EMS	Enzephalomyosynangiose
et al.	et alii
HMPAO	Tc-Hexamethylpropyleneamine Oxime
HP	Hemiparese
i.e.	„id est“
IQ	Intelligenzquotient
KM	Kontrastmittel
li	links
M.	Morbus/Musculus

ml	Milliliter
mm	Millimeter
Min.	Minute
MME	Moyamoya-Erkrankung
MR	Magnetresonanz
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRP	Magnetresonanz-Perfusion
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	“mean transit time”
O-15	Sauerstoffisotop
o.g.	oben genannt
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PCNSV	“primary central nervous system vasculitis”
re	rechts
rCBF	regional cerebral blood flow
S.	Seite
s	Sekunde
s.c.	subkutan
sog.	sogenannte
SPECT	“single photon emission computed tomography”
Std.	Stunde
Tc-99 m	Technetium-99metastabil
TIA	transiente ischämische Attacke
TIFF	“tagged image file format”
u.a.	unter anderem
V.	Vena
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

IX Danksagung

Für seine Unterstützung, die Überlassung des Themas und die zur Verfügung gestellten Daten aus den verschiedenen bildgebenden Methoden danke ich herzlich meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Hamm, Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Des Weiteren danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. P. Vajkoczy, der als Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, die vorliegende Studie als klinischer Partner möglich gemacht hat.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. med. G. Bohner, Direktor der Abteilung für Neuroradiologie des CharitéCentrum 06, verpflichtet, der mich in die diagnostischen Möglichkeiten der Neuroangiographie bei der Moyamoya-Erkrankung eingeführt und den Fortgang meiner Promotionsarbeit betreut hat. Ebenso verdanke den erfolgreichen Abschluss der Promotionsarbeit Herrn PD Dr. med. P. Horn, als neurochirurgischen Partner.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. T. Denecke, Herrn Dipl.-Ing. I. G. Steffen, Herrn Dr. med. L. Stelter, Herrn Dr. med. C. Grieser und Herrn D. Frey, für ihre Unterstützung und Mitarbeit.

X Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Carmen María Pérez Fernández, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Analyse flusssynamischer Therapieeffekte nach Revaskularisierung mittels extra-intrakraniellm Bypass bei Moyamoya-Patienten anhand Visualisierung und Quantifizierung selektiv-angiographischer Perfusionsterritorien“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Die verwendeten Hilfsmittels sowie die Literatur sind vollständig angegeben. Des Weiteren erkläre ich, dass ich an keiner anderen Stelle ein Promotionsverfahren beantragt habe oder hatte.“

Berlin, den 04.01.2011

Carmen María Pérez Fernández