

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurochirurgie
Direktor: Professor Dr. med. Peter Vajkoczy

Habilitationsschrift

Klinische Aspekte der Moyamoya-Vaskulopathie in Europa

zur Erlangung der Lehrbefähigung für
das Fach Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr.med. Güliz Acker geb. Parmaksiz

Eingereicht: Oktober / 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Luca Regli

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Moyamoya-Vaskulopathie	5
1.1.1 Moyamoya-Erkrankung	5
1.1.2 Moyamoya-Syndrom	8
1.2 Diagnostik	9
1.3 Klassifikationen	9
1.4 Therapie	9
1.5 Sonderkondition: Schwangerschaft mit Moyamoya	10
1.6 Zielsetzung	11
2 Eigene Arbeiten	12
2.1 Charakterisierung der Moyamoya-Vaskulopathie in Europa	12
2.1.1 Moyamoya-Erkrankung	12
2.1.1.1 Epidemiologische, klinische und bildmorphologische Charakterisierung der Moyamoya-Erkrankung	12
2.1.1.2 Einfluss von interethnischen Unterschieden in der Kollateralisierung auf die Prävalenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei der Moyamoya-Erkrankung	20
2.1.2 Moyamoya-Syndrom	33
2.1.2.1 Epidemiologische und bildmorphologische Charakteristika	33
2.1.2.2 Evaluierung des Erfolges der Revaskularisierung bei Moyamoya-Syndrom	34
2.2 Cerebrovaskuläre Reservekapazität, O-15-Wasser PET versus Tc-99m-HMPAO SPECT	47
2.3 Wundheilungsstörungen nach Revaskularisierung mit Fokus auf Schnittführung	53
2.4 Sonderkondition: Schwangerschaft mit Moyamoya	62
3 Diskussion	69
3.1 Moyamoya-Erkrankung	69
3.2 Moyamoya-Syndrom	71
3.3 Cerebrovaskuläre Reservekapazität	72
3.4 Wundheilungsstörungen nach Revaskularisierung	73
3.5 Sonderkondition: Schwangerschaft mit Moyamoya	73
3.6 Schlussfolgerung	74
4 Zusammenfassung	75
5 Literaturverzeichnis	77
6 Danksagung	83
7 Erklärung	84

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
AchoA	Arteria choroidea anterior
AChoP	Arteria choroidea posterior
ACI	Arteria carotis interna
ACP	Arteria communicans posterior
AL	Arteria lenticulostriate
ACM	Arteria cerebri media
ATS	Arteria temporalis superficialis
CT	Computertomographie
CVRK	cerebrovaskuläre Reservekapazität
DSA	digitale Substraktionsangiographie
EMS	Encephalo-myo-synangiosis
MME	Moyamoya-Erkrankung
MMS	Moyamoya-Syndrom
MMV	Moyamoya-Vaskulopathie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n.a.	nicht angegeben

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPECT	Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie
Tc-99m-HMPAO	Tc-99m-markierte Hexamethylpropylenaminooxim
uMME	unilaterale Moyamoya-Erkrankung
uMMS	unilaterales Moyamoya-Syndrom
WHST	Wundheilungsstörungen

Für die Lesbarkeit des Textes wurde in dieser Arbeit die maskuline Form des Worts Patient für beide Geschlechter vertretend eingesetzt. Im Abschnitt Schwangerschaft mit Moyamoya wurde die weibliche Form eingesetzt, da dieser Abschnitt nur das weibliche Geschlecht betrifft.

1 Einleitung

1.1 Moyamoya-Vaskulopathie

Die idiopathische Form „Moyamoya-Erkrankung“ ist gekennzeichnet durch eine bilaterale progressive Stenose oder Okklusion der basalen Hirnarterien mit abnormalen netzartigen Gefäßen an der Hirnbasis [1]. Diese Erkrankung wurde erstmals 1957 von Takeuchi und Shimizu beschrieben [2]. Den Namen „Moyamoya“ (auf Japanisch Rauch) bekam die seltene Erkrankung im Jahr 1969 von Suzuki und Takaku, da die feinen Moyamoya-Kollateralgefäße angiographisch einem Rauchzug ähnelten [1]. Liegt eine Grunderkrankung (z.B. eine genetische Störung) vor, wird die Krankheit als Moyamoya-Syndrom (MMS) oder Quasi-Moyamoya bezeichnet [3]. Beide Entitäten können auch unilateral vorliegen (uMME oder uMMS) [3]. Die uneinheitlichen Fälle mit atypischen Merkmalen werden als „atypische MM“ bezeichnet [4, 5]. Die Moyamoya-Vaskulopathie (MMV) umfasst als Sammelbegriff alle Formen dieser seltenen cerebrovaskulären Erkrankung. Die MMV stellt eine wichtige Ursache für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen dar [3].

Die insgesamt seltene MME ist überwiegend in ostasiatischen Ländern anzutreffen. Die Inzidenz in Japan beträgt zwischen 0,35 und 1,13 pro 100.000 Einwohner [6-9], während MMS noch rarer mit einer Inzidenz von 0,11 pro 100.000 Einwohner auftritt [9]. Außerhalb von Asien wird in Nordamerika die jährliche Inzidenz der MME auf 0,086 pro 100.000 geschätzt [10]. Die Inzidenz in Europa ist noch unklar, da europaweite systemische Studien diesbezüglich fehlen. Basierend auf einer Umfrage unter 160 europäischen Abteilungen im Jahr 1997 beträgt die geschätzte Häufigkeit der MME in Europa nur etwa 1/10 der japanischen Inzidenz [11]. Die erste nationalweite Registerstudie in Europa aus Dänemark ergab eine Inzidenz von 0,047 pro 100.000 Personenjahre [12].

1.1.1 Moyamoya-Erkrankung

In den letzten Jahren wurden weltweit zunehmend neue MME-Serien veröffentlicht, wo der Schwerpunkt auf der Darlegung der ethnischen Unterschiede dieser Erkrankung lag (insbesondere asiatische Herkunft versus Kaukasier) [6-8, 10, 11, 13-25]. Es ist allerdings wichtig zu betonen, dass die Studien aus Nordamerika multi-ethnisch sind und somit keine rein spezifische kaukasische Charakterisierung der MME ermöglichen [10, 15, 20-22]. Beispielsweise hatte die größte publizierte Serie von 329 Patienten aus Nordamerika insgesamt einen Anteil von 59% an Kaukasierern [21].

Die Geschlechterverteilung und die klinische Manifestation wurden für asiatische Länder insgesamt relativ homogen berichtet. In Japan, Korea, China und Taiwan wurde eine geringe

bis mäßige weibliche Dominanz der Patienten festgestellt (1,1 - 2,14 : 1), während in der größten nordamerikanischen Serie das weibliche Geschlecht mit einem Verhältnis von 2,5 : 1 häufiger betroffen war [6, 7, 16, 17, 21, 24-26]. In einer kleineren nordamerikanischen Serie von 36 MME-Patienten betrug das Verhältnis sogar 4,1 : 1 zugunsten der Frauen [15].

Die MME erweist eine zwei-gipflige Altersverteilung mit einem Gipfel im Kindesalter und einem Gipfel im mittleren Erwachsenenalter [3]. In der größten asiatischen Serie aus Japan mit 941 Patienten zeigte sich eine Häufung der Erkrankung bei Kindern im Alter von 5 bis 9 Jahren [18]. Der nächste Gipfel der Erkrankung zeigte sich bei Erwachsenen mit rund 40 Jahren, war allerdings kleiner ausgeprägt als im Kindesalter [18]. Dieses Verhältnis entsprach den Ergebnissen der Serien aus Taiwan und Korea [16, 25]. In den nordamerikanischen und chinesischen Studien war im Gegenteil dazu der Gipfel der Erkrankung im Erwachsenenalter führend [17, 21]. Es lässt sich daraus vermuten, dass ethnische Unterschiede eine Rolle für den Manifestationszeitpunkt der MME spielen könnten [21].

Die Hauptsymptome der MME sind ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle [3]. Andere Symptome der MMV beinhalten unter anderem Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Synkopen und kognitive Defizite [3]. Die ischämischen Schlaganfälle werden am ehesten durch die hämodynamische Beeinträchtigung mit konsekutiver Minderung der cerebrovaskulären Reservekapazität (CVRK) bedingt, während die Blutungen vor allem durch die vulnerablen, feinen und somit anfälligeren Moyamoya-Kollateralgefäße verursacht werden [3, 27, 28]. Der wichtigste Unterschied zwischen asiatischen und nordamerikanischen Serien liegt in der klinischen Manifestation der Erkrankung bei den Erwachsenen. In nicht asiatischen Studien ist der Anteil an den hämorrhagischen Schlaganfällen bei Erwachsenen deutlich geringer. Die hämorrhagische Manifestation bei den Erwachsenen wurde zwischen 24,3% bis 62,4% in den asiatischen Ländern berichtet, während in der größten nordamerikanischen Serie die Rate nur 14,6% betrug (Tabelle 1) [7, 15-18, 20, 21, 24, 26]. Bei pädiatrischen Patienten zeigen sich weltweit diesbezüglich geringere Unterschiede. Der Anteil an hämorrhagischen Fällen betrug zwischen 2,1% und 9,1% [7, 16, 21, 24].

Tabelle 1: Übersicht der hämorrhagischen und ischämischen Ereignisse als Erstsymptom von MMV je nach Herkunft.

Studien	Herkunft	Diagnose [#]	Patientenanzahl	Hämorrhagisch	Ischämisch
			Kinder* / Erwachsene	Kinder* / Erwachsene	Kinder* / Erwachsene
Hoshino et al. 2012 [18]	Japan	MME	<i>insgesamt</i> 941	21%	66%
Baba et al. 2008 [7]	Japan (regional)	MME	40 / 227	2,7% / 24,3%	78,4% / 53,5%
Chen et al. 2014 [16]	Taiwan	MME	125 / 297	4% / 36%	24% / 56,2 %
Miao et al. 2010 [17]	China	MME	<i>insgesamt</i> 202	55,9%	40%
Han et al. 2000 [24]	Korea	MME	121 / 213	9,1% / 62,4 %	61,2% / 24,5 %
Uchino et al. 2005 [10]	Nordamerika	MMV	<i>insgesamt</i> 298	21%	26%
Guzman et al. 2009 [21]	Nordamerika	MMV	96 / 233	2,1% / 14,6%	51% / 57%
Hallemeier et al. 2006 [20]	Nordamerika	MME	nur Erwachsene: 34	20,5%	70,6%
Gross et al. 2013 [15]	Nordamerika	MMV	nur Erwachsene: 42 nur MME Erwachsene: 36	17% 14%	74% 75%
Batistella et al. 1997 [23]	Europa	MME	<i>insgesamt</i> 34	3%	59%
Kraemer et al. 2008 [29]	Europa	MME	<i>insgesamt</i> 21	0%	100%
Yonekawa et al. 2010 [30]	Europa	MMV	43 / 24	0% / 16,7%	n.a. / 83%

Manche Studien fassten MME und MMS als MMV zusammen. Wenn separate Analysen vorhanden waren, wurden diese für MME getrennt dargestellt. *Die Grenze für Kinder betrug zwischen 10 und 18 Jahren in den verschiedenen Studien; (n.a. = nicht angegeben).

Die Erkenntnisse aus Europa über MME basierten lediglich auf kleinen Patientenserien (Tabelle 1) [11, 14, 23, 29, 30]. Die damalige größte Serie mit 67 MMV-Patienten (MME und MMS zusammen) wurde als Erweiterung der bereits 2005 veröffentlichten Serie im Jahr 2010 im „Moyamoya Disease Update“ publiziert [14, 30]. Hier zeigte sich die Altersverteilung mit einem führenden Gipfel der Erkrankung während der Kindheit, ähnlich wie bei den japanischen Studien. Das weibliche Geschlecht war mit 4,75 : 1 sogar häufiger betroffen als in nordamerikanischen Studien [15, 21, 30]. Bei Kindern traten keine hämorrhagischen Ereignisse auf [30]. Weitere Studien für die europäischen Kaukasier mit MME werden benötigt, um ethnische Unterschiede aufzeigen zu können.

1.1.2 Moyamoya-Syndrom

Cerebrale Ereignisse (ischämisch oder hämorrhagisch) stehen bei MMS-Patienten, ähnlich wie bei MME-Patienten, als Symptom im Vordergrund [3, 31]. Obwohl das angiographische Erscheinungsbild dieser Untergruppe von der MME nicht zu unterscheiden ist, zeigte die kürzlich veröffentlichte nationale Umfrage in Japan mehrere wichtige klinische Unterschiede zwischen MME und MMS [31]. Die Studie mit 108 Patienten stellt eine Grundlage zur Charakterisierung der asiatischen MMS-Patienten dar. Hier wurde eine intrakranielle Blutung bei MMS mit 7% deutlich seltener als bei MME mit 21% beobachtet [18, 31]. MMS zeigte zudem auch eine zwei-gipflige Altersverteilung mit einem noch ausgeprägteren Gipfel im Kindesalter und im mittleren Erwachsenenalter [31]. Die Datenlage ist weltweit aufgrund der niedrigeren Inzidenz des Moyamoya-Syndroms deutlich schwächer als die der MME. Dementsprechend ist bei MMS wenig über ethnische Unterschiede bisher bekannt. Die nationalen Berichte aus Taiwan, Korea oder China schließen MMS aus [16, 17, 25]. Die größte MMS-Serie aus Nordamerika (n=23) besteht aus Patienten mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund [21]. In den europäischen Studien wurde keine differenzierte Ausarbeitung der klinischen Merkmale zwischen MME und MMS durchgeführt [14, 30].

Auch wenn klinische und epidemiologische Unterschiede zwischen MME und MMS vorliegen, wird bisher die klinische Diagnostik und Therapie einheitlich gehandhabt [3]. Es ist von großer Bedeutung für das MMS zum einen die ethnischen Unterschiede, zum anderen die krankheitsspezifischen Merkmale im Vergleich zu der MME zu verstehen um standardisierte diagnostische und therapeutische Algorithmen für diese Erkrankung zu etablieren, welche sich durchaus von MME unterscheiden könnten.

1.2 Diagnostik

Die Diagnostik der MMV besteht aus drei Säulen: (1) Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verifizierung der Schlaganfälle, (2) digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Darstellung der steno-okklusiven Veränderungen der Hirngefäße sowie der Moyamoya-Gefäße [3]. Die dritte Säule beinhaltet (3) nuklearmedizinische Verfahren wie Einzel-Photonen-Emissions-

Computertomographie (SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Bestimmung der hämodynamischen Einschränkung [3]. Die hämodynamische Beeinträchtigung führt in der Regel zu einem reduzierten regionalen cerebralen Blutfluss [32]. Daraus resultiert ein gesteigertes cerebrales Blutvolumen mit erhöhter Sauerstoffextraktion sowie reduzierter CVRK [32]. Die CVRK wird durch die Differenz des regionalen cerebralen Blutflusses vor und nach pharmakologischem Stress (zum Beispiel mit Azetazolamid) berechnet [32, 33]. Yonas et al. zeigten ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse für Patienten mit symptomatischer Karotisstenose und reduzierter CVRK [34]. Touho et al. identifizierten eine reduzierte CVRK als eine der Hauptursachen für ischämische Ereignisse in einer juvenilen MME-Kohorte [28]. Vor diesem Hintergrund stellt die CVRK einen wichtigen Aspekt bei der Indikationsstellung zur Revaskularisierungsoperation dar [3, 32]. SPECT und PET sind beide als legitime technische Methoden in den Moyamoya-Leitlinien aufgeführt [3].

1.3 Klassifikationen

Die Erkrankung wird klassischerweise nach dem angiographischen Erscheinungsbild der steno-okklusiven Veränderungen und Kollateralgefäßen mit Ausprägung der Moyamoya-Gefäße nach Suzuki in 6 Stadien eingeteilt [1, 3]. Diese rein angiographische Klassifikation berücksichtigt jedoch nicht die hämodynamische Beeinträchtigung des Gehirns. Die Korrelation der angiographischen Veränderungen, insbesondere der Arteria carotis interna (ACI), mit der cerebralen Perfusion ist in der Literatur umstritten [35, 36]. Aufgrund dessen wurden in den letzten Jahren neue Klassifikationen entwickelt, welche die klinischen Schweregrade der Erkrankung widerspiegeln sollen [37, 38].

Die Berliner Klassifikation unterteilt die MMV in drei Schweregrade [37]. Diese berücksichtigt stattgefundene cerebrale Ereignisse oder Atrophie (MRT-basiert) sowie die Einschränkung der CVRK und die angiographische Ausprägung der Erkrankung [37]. Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung anhand dieser Klassifikation und perioperativen Komplikationen konnte aufgezeigt werden [39]. Der Stellenwert dieser neuen Klassifikation ist weltweit ein Thema von aktuellen Studien [40, 41].

1.4 Therapie

Das Ziel der Therapie der MMV ist die Verhinderung weiterer cerebraler Ereignisse. In dieser Hinsicht zeigten die 10-Jahres-Ergebnisse der Registerstudie aus Japan, dass eine rein konservative Therapie mit Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern die Rate zerebraler Infarkte bei MME-Patienten nicht signifikant reduzieren konnte [42]. Des Weiteren konnten Miyamoto et al. 2014 die protektive Wirkung eines direkten Bypasses zur Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfällen im Rahmen einer prospektiven multizentrischen randomisierten Studie zeigen [43]. Auch wenn randomisierte Studien für die ischämische

MMV noch fehlen, zeigte die Metaanalyse von Jeon et al., dass mehrere Studien einen positiven Effekt der Revaskularisierungsoperationen auch für ischämische MMV-Patienten nachweisen konnten [44]. Die aktuellste Metaanalyse von Li et al. zu diesem Thema unterstützt auch die Revaskularisierung basierend auf einem protektiven Effekt im Vergleich zur konservativen Therapie zur Vorbeugung weiterer Schlaganfälle [45]. Somit stellt die Revaskularisierungsoperation den Kern der Therapie für die MMV dar.

Die Revaskularisierung dient zur Wiederherstellung des normalen Blutflusses durch unterschiedliche Operationsverfahren [46]. Die drei Hauptstrategien für die Revaskularisierung sind ein direktes, indirektes oder kombiniertes Verfahren [3]. Bereits 1978 wurde die direkte Revaskularisierung über eine Anastomose der Arteria temporalis superficialis zur Arteria cerebri media (ATS-ACM-Bypass) beschrieben [47]. Dies stellt seither die häufigste Methode für die direkte Revaskularisierung dar [46]. Die indirekte Revaskularisierung beruht auf der Neovaskularisierung der kortikalen Oberfläche durch direkten Kontakt mit einem Graft (zum Beispiel mit dem Muskel) [3, 48]. Eine Vielzahl verschiedener Techniken für die indirekte Revaskularisierung wurden bisher beschrieben, unter anderem durch multiple Bohrlöcher oder diverse Gewebearten als Graft [3, 49, 50]. Encephalo-myo-synangiosis (EMS) ist eines der häufigsten Verfahren, bei dem der Temporalismuskel mobilisiert und auf die kortikale Oberfläche gelegt wird [51]. Bei der Wahl der Operationsmethode ist es auch wichtig, die Altersgruppen differenziert zu betrachten [46]. Bei Kindern wurde eine höhere Erfolgsrate der indirekten Revaskularisierung berichtet [48, 52]. Auch wenn für den Vergleich dieser Revaskularisierungstechniken keine randomisierten Studien bis dato publiziert wurden, suggerieren viele bisher publizierten Studien, dass eine direkte Revaskularisierung mittels ATS-ACM Bypass angestrebt werden sollte [44, 46, 52-55]. Dies wurde in der kürzlich publizierten Metaanalyse auch bestätigt [45].

1.5 Sonderkondition: Schwangerschaft mit Moyamoya

Die Schwangerschaft stellt ein wichtiges Thema für MMV-Patientinnen dar. Die MMV betrifft nicht selten junge Frauen. Es ist von großer Bedeutung, den Patientinnen und deren Nachkommen eine optimale Betreuung anzubieten. Schwangerschaftsinduzierte physiologische Veränderungen wie Hyperkoagulopathie, Hypertonie und Eklampsie können hämorrhagische oder ischämische Ereignisse während einer Schwangerschaft auslösen [56-60]. Trotz der klinischen Relevanz für diese Patientengruppe, gibt es bis dato wenig Daten in der Literatur. Die wichtigste Studie diesbezüglich ist eine nationale Studie aus Japan [61]. Eine der Hauptfragen ist die Modalität der Geburt. Bezüglich der Entbindung existieren bislang keine allgemeingültigen Empfehlungen [3]. Aufgrund des hohen Risikoprofils erfolgt im klinischen Alltag in der Regel eine elektive Sectio caesarea. Die asiatischen Studien zeigten allerdings, dass auch eine vaginale Entbindung unter strengen Kontrollen und entsprechender Analgesie vertretbar wäre [62, 63]. Für die nicht-asiatischen Patientenkohorten wurden aber

bisher nur wenige Fallberichte aus den USA veröffentlicht [64-66]. Somit gibt es für die europäischen Patientinnen keine suffizienten Empfehlungen.

1.6 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die bisher unzureichend charakterisierten klinischen Merkmale europäischer MMV Patienten mit den folgenden Schwerpunkten analysiert werden:

- (i) Epidemiologische, klinische und bildmorphologische Charakterisierung der MME in europäischen Kaukasiern und Analyse der interethnischen Unterschiede in der Kollateralisierung in Bezug auf die Prävalenz von hämorrhagischen Schlaganfällen
- (ii) Epidemiologische, klinische und bildmorphologische Charakterisierung des MMS in europäischen Kaukasiern mit einer Langzeit-Evaluierung der Revaskularisierung
- (iii) Vergleich von zwei Techniken für die Bestimmung der cerebrovaskulären Reservekapazität, O-15-Wasser PET versus Tc-99m-HMPAO SPECT
- (iv) Wundheilungsstörungen nach Revaskularisierung mit Fokus auf unterschiedliche Schnittführungen
- (v) Sonderkondition: Schwangerschaft mit Moyamoya

2 Eigene Arbeiten

2.1 Charakterisierung der Moyamoya-Vaskulopathie in Europa

2.1.1 Moyamoya-Erkrankung

2.1.1.1 Epidemiologische, klinische und bildmorphologische Charakterisierung der Moyamoya-Erkrankung

Acker G, Goerdes S, Schneider UC, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P, Distinct clinical and radiographic characteristics of moyamoya disease amongst European Caucasians. *European Journal of Neurology*. 2015;22:1012-7

<https://doi.org/10.1111/ene.12702>

Der nachfolgende Text wurde teilweise aus dem Ergebnisteil bzw. Abstract der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch die Autorin.

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die okklusive zerebrovaskuläre Erkrankung namens „Moyamoya“ (MME) weltweit insgesamt sehr selten mit einer Anhäufung in asiatischen Ländern [3, 6-9, 16-19, 24, 25]. In den letzten Jahren wurden vermehrt MME-Serien aus anderen Ländern veröffentlicht, welche die Frage aufwerfen, ob das klinische Erscheinungsbild der MME je nach ethnischer Herkunft variieren würde (zusammengefasst in der Tabelle 1). Die größte nicht asiatische Serie stammt aus Nordamerika, welche durch die ethnische Vielfalt dieser Population limitiert ist [21]. Die größte europäische Kohorte ist auch keine reine kaukasische Serie und beinhaltet zudem auch MMS-Patienten [30]. Somit fehlen Daten zur Charakterisierung der Kaukasier in Europa. Wir berichteten über 153 kaukasische Patienten mit MME. Unser Schwerpunkt bestand in der Charakterisierung der klinischen und bildmorphologischen Merkmale dieser seltenen Krankheit.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung betrug $35,8 \pm 14,8$ Jahre (Spannweite: 1,6 - 72 Jahre). Die Altersverteilung ergab eine zwei-gipflige Kurve mit einem kleineren Peak im Kindesalter und einem ausgeprägten Peak bei Erwachsenen. Insgesamt waren 16% der Patienten unter 18 Jahre. Bei Kaukasier war das weibliche Geschlecht bei den Erwachsenen mit einem Verhältnis von 3,3 : 1 häufiger betroffen. Bei Kindern war dies weniger deutlich ausgeprägt mit einem Verhältnis von 1,8 : 1. An einer bilateralen MME litten 78% der Patienten, während sich 17% als unilaterale MME und 5% als eine atypische MME erwiesen. Eine familiäre Vorgeschichte wiesen lediglich zwei Patienten (1,3%) auf. Die Mehrheit der Patienten (81%) hatten ischämische Ereignisse, während nur 9% unserer Patienten eine hämorrhagische Manifestation präsentierten. Dies war in der pädiatrischen Gruppe proportional etwas höher mit 12%. Kognitionsstörungen oder Kopfschmerzen als Krankheitsmanifestation ohne andere Symptome lagen nur in 6% der Fälle vor. Der

Zeitabstand zwischen der Erstmanifestation und der Präsentation für eine definitive Therapie betrug $2,3 \pm 3,9$ Jahre (Spannweite: <7 Tage - 25 Jahre). Das mittlere Alter zu Beginn der Symptome betrug $34 \pm 15,1$ Jahre.

Der durchschnittliche Grad nach Suzuki betrug insgesamt $3,3 \pm 1,3$ von 6 ohne einen relevanten Unterschied zwischen beiden Altersgruppen. Die Berliner Klassifikation ergab für die gesamte Kohorte einen Mittelwert von $2,4 \pm 0,7$ von 6. Hier zeigte sich ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen.

Die steno-okklusiven Veränderungen wurden weiter klassifiziert und in vier verschiedene Muster eingeteilt:

- (i) Verschluss beider ACI (22,9%)
- (ii) steno-okklusive Veränderungen von beiden ACI als auch einseitig bei uMME (9,8%)
- (iii) hochgradige Stenose von ACI mit Steno-Okklusionen der vorderen / mittleren / posterioren Hirnarterien (Arteria cerebri anterior (ACA), Arteria cerebri media (ACM), Arteria cerebri posterior (ACP)) (47,7%)
- (iv) Beteiligung nur von ACA und/oder ACM mit oder ohne ACP-Beteiligung (19,6%)

Die juvenilen Patienten zeigten häufiger einen bilateralen Verschluss der ACI (pädiatrische Patienten: 40%, Erwachsene: 19,5%). Die steno-okklusive Beteiligung der posterioren Zirkulation lag bei 34%. Hier zeigte sich eine höhere Beteiligung bei pädiatrischen Patienten (64%) im Vergleich zu Erwachsenen (28%). Die Analyse des Schlaganfallmusters ergab territoriale Infarkte lediglich in 11% der Fälle, während lakunäre oder Grenzzoneninfarkte bei 55% und eine Kombination von beiden bei 1% der Hemisphären vorlagen. Insgesamt 33% der Hemisphären zeigten keinen Schlaganfall. In den weniger häufigen Fällen von intrakraniellen Blutungen manifestierten sich diese in 56,25% intrazerebral, 31,25% intraventrikulär und 12,5% subarachnoidal.

Unsere epidemiologische Analyse zeigte bemerkenswerte Unterschiede im Vergleich zu den asiatischen Populationen. Dies deutet darauf hin, dass MME bei Kaukasiern eine separate Untergruppe darstellt. In diesem Zusammenhang sollte eine multizentrische Studie in Europa angestrebt werden.

2.1.1.2 Einfluss von interethnischen Unterschieden in der Kollateralisierung auf die Prävalenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei der Moyamoya-Erkrankung

Hori S, Kashiwazaki D, Yamamoto S, **Acker G**, Czabanka M, Akioka N, Kuwayama N, Vajkoczy P, Kuroda S, Impact of Interethnic Difference of Collateral Angioarchitectures on Prevalence of Hemorrhagic Stroke in Moyamoya Disease. *Neurosurgery*. 2018;85(1):134-146

<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy236>

Die intrakraniellen Blutungen werden hauptsächlich von vulnerablen Moyamoya-Gefäßen verursacht [27]. Es sind keine interethnischen Differenzen bezüglich der Ausprägung der Moyamoya-Gefäße bekannt, so dass die Ursache für die unterschiedliche hämorrhagische Manifestation noch unklar ist. Das Ziel dieser Studie war der Vergleich zwischen den Kollateralgefäßen in asiatischen Patienten aus Japan und in europäischen Kaukasiern, um deren Rolle in der Entstehung von hämorrhagischen Schlaganfällen zu analysieren. Die Studie umfasste 41 japanische und 30 kaukasische MME-Patienten. Es erfolgte eine detaillierte angiographische Analyse der ausgewählten wichtigsten Kollateralgefäße nämlich Arteria lenticulostriate (AL), Arteria choroidea anterior (AChoA), Arteria communicans posterior (ACP), und Arteria choroidea posterior (AChoP). Die Dilatation dieser Gefäße wurde in drei Schweregrade eingeteilt.

In 14,6% der japanischen und in 6,7% der europäischen MME ereignete sich ein hämorrhagischer Schlaganfall. Die Suzuki-Klassifikation als Ausmaß für die Moyamoya-Gefäßbildung war vergleichbar in den beiden Gruppen. Die Analyse der zerebralen Angiographie ergab als wichtigster Unterschied eine deutlich ausgeprägtere Dilatation von AChoA und AChoP in japanischen MME-Patienten. Der Unterschied war für beide Gefäße signifikant zwischen den beiden Ethnien. Des Weiteren war bei japanischen Patienten die ausgeprägte Dilatation von AL bei juvenilen Patienten und AChoP sowie ACP bei erwachsenen Patienten bemerkenswert. Dies deutet auf eine Umwandlung der Kollateralkreisläufe von der vorderen auf die hintere Zirkulation während des Alterns in dieser Kohorte hin. Bei den kaukasischen Patienten wurde dies nicht beobachtet.

Diese interethnischen Unterschiede bezüglich der Kollateralisierung könnten eine der Erklärungen für die insgesamt geringere Rate der hämorrhagischen Schlaganfälle in den westlichen Ländern sein. Diese These muss allerdings in größeren Kohorten noch überprüft werden.

2.1.2 Moyamoya-Syndrom

Acker G, Goerdes S, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P, Characterization of Clinical and Radiological Features of Quasi-Moyamoya Disease among European Caucasians Including Surgical Treatment and Outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42:464-475

<https://doi.org/10.1159/000448812>

2.1.2.1 Epidemiologische und bildmorphologische Charakteristika

Die MME weist mehrere signifikante ethnische Unterschiede, wie in der Einleitung thematisiert und von unserer eigenen Studie unter dem Punkt 2.1.1. dargestellt, auf. Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage, ob die klinischen Merkmale des MMS auch zwischen den verschiedenen Ethnien variieren würden. Wir fokussierten uns auf kaukasische MMS-Patienten in Europa, um einen Vergleich mit der größten asiatischen MMS-Serie und mit unserer MME-Serie durchführen zu können [26, 31].

Das Ziel unserer Studie war spezifische klinische und bildmorphologische Merkmale unter den europäischen Kaukasiern basierend auf 61 MMS-Patienten ohne atherosklerotische Genese auszuarbeiten. Zusätzlich untersuchten wir den Erfolg der Revaskularisierungstherapie in dieser Patientenkohorte. Dafür haben wir den Zeitraum nach der Operation wie folgt eingeteilt: *kurz* <9 Monate, *spät* 10-18 Monate, *Langzeit* >18 Monate.

Insgesamt waren 33% der Patienten unter 18 Jahre alt. Die Altersverteilung ergab eine zweiphasige Kurve mit jeweils einer Häufung im Kindes- und Erwachsenenalter. Frauen waren mit einem Verhältnis von 2,8 : 1 deutlich häufiger erkrankt als Männer ohne wesentlichen Unterschied zwischen den juvenilen und erwachsenen Patienten. Die juvenilen Patienten zeigten mehr unilaterale und atypische Typen des MMS. Wir konnten ein breites Spektrum an Begleiterkrankungen identifizieren. Die fünf häufigsten Begleiterkrankungen waren: Trisomie 21, Hyperthyreoidismus, Faktor 5 Leiden-Mutation, infantile Zerebralparese und Neurofibromatose mit relevanten Unterschieden zwischen juvenilen und erwachsenen Patienten.

Die Mehrheit unserer Patienten (84%) wurde durch ischämische Ereignisse symptomatisch. Der hämorrhagische Typus trat nur bei 8% unserer Patienten sowie ausschließlich bei Erwachsenen auf. Der Zeitabstand zwischen der Erstmanifestation und der Vorstellung im operativen Zentrum betrug 2 ± 3 Jahre (Spannweite: <7 Tage - 13 Jahre). Die angiographische Charakterisierung ergab eine durchschnittliche Suzuki-Klassifikation von 3 ± 1 von 6 ohne signifikanten Unterschied zwischen juvenilen und erwachsenen Patienten. Bei der Hälfte der Fälle zeigte sich eine hochgradige Stenose der ACI mit zusätzlichen Steno-Okklusionen der ACA, ACM und ACP. Einen Verschluss beider intrakranieller ACI zeigten 30% der Patienten. Die Analyse des Schlaganfallmusters ergab in mehr als der Hälfte der Hemisphären einen

lakunären Infarkt und/oder einen Grenzzoneninfarkt (56%). Eine reduzierte bis aufgebrachte CVRK wurde in 73% der analysierten Hemisphären festgestellt.

2.1.2.2 Evaluierung des Erfolges der Revaskularisierung bei Moyamoya-Syndrom

Eine Evaluierung der Revaskularisierung einer reinen MMS-Kohorte für europäische Kaukasier erfolgte nach unserem besten Wissen bisher nicht. Ziel dieser Analyse war die Evaluierung des Erfolges der Revaskularisierungen in unserer kaukasischen MMS-Kohorte. Eine revaskularisierende Operation erfolgte bei 92% der Patienten. Eine kombinierte Operationstechnik wurde in mehr als der Hälfte der Fälle durchgeführt (erste Seite: 68%, zweite Seite: 61%). Eine direkte Revaskularisierung erfolgte in 23% der ersten und 25% der zweiten Hemisphäre. Eine indirekte Revaskularisierung wurde in 9% der ersten und 14% der zweiten Hemisphären durchgeführt. Nach der ersten Operation trat in drei Fällen (5%) eine manifeste neurologische Verschlechterung durch einen perioperativen Infarkt oder eine intrazerebrale Blutung auf. Es gab einen Mortalitätsfall nach der zweiten Operation, wo allerdings ein komplexeres Verfahren mit einem Hochfluss-Bypass mittels Interponat eingesetzt wurde. Die direkt postoperative Bildgebung zeigte in 96% bzw. 97% der Fälle nach der ersten bzw. zweiten Operation ein funktionsfähiges Bypassgefäß. Innerhalb der ersten achtzehn Monate nach den Operationen waren 88% unserer Patienten beschwerdefrei. Das mittlere Follow-up für die Langzeitkontrolle (ab 18 Monaten postoperativ) betrug 51 ± 40 Monate. Die Mehrheit der Bypassgefäße (88%) war zum Zeitpunkt der Vorstellung funktionstüchtig. Die indirekte Revaskularisation zeigte in 53% der operierten Hemisphären eine sehr gute Funktion. Insgesamt vier Patienten (18%) klagten über rezidivierende transitorische ischämische Attacken ohne den Nachweis von neuen Ischämien oder Blutungen. In allen Fällen erfolgte die Bestimmung der CVRK, welche sich nur in zwei Fällen beeinträchtigt zeigte. Eine erneute Operation musste in insgesamt nur vier Hemisphären aufgrund einer Insuffizienz oder eines Verschlusses des Bypassgefäßes mit persistierender CVRK-Minderung erfolgen.

Unsere Analyse stellt die größte kaukasische MMV-Serie in Europa dar, welche es ermöglicht, Unterschiede zwischen der kaukasischen MME und asiatischem MMS auszuarbeiten.

2.2 Cerebrovaskuläre Reservekapazität, O-15-Wasser PET versus Tc-99m-HMPAO SPECT

Acker G, Lange C, Schatka I, Pfeifer A, Czabanka MA, Vajkoczy P, et al: Brain Perfusion Imaging Under Acetazolamide Challenge for Detection of Impaired Cerebrovascular Reserve Capacity: Positive Findings with (15)O-Water PET in Patients with Negative (99m)Tc-HMPAO SPECT Findings. J Nucl Med. 2018;59:294-298

<https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195818>

Die CVRK ist einer der wichtigsten zerebralen hämodynamischen Parameter bei der Entscheidungsfindung zur Behandlung chronischer cerebrovaskulärer Erkrankungen [3, 32, 67-69]. Die frühzeitige und zuverlässige Erkennung der Minderung der CVRK ist relevant, um Schlaganfälle zu vermeiden. Die nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren PET und SPECT werden unter anderem zur Bestimmung des cerebralen Blutflusses eingesetzt [32, 70-72]. Beide Verfahren werden in den Leitlinien für MMV als diagnostische Verfahren aufgeführt [3]. In unserer Klinik wurde die CVRK routinemäßig mittels Tc-99m-HMPAO SPECT bestimmt. In ausgewählten Fällen, bei denen die Ergebnisse der SPECT-Untersuchung nicht mit den klinischen Symptomen übereinstimmten, wurde die CVRK Bestimmung mittels O-15-Wasser PET wiederholt, da diese Technik als Goldstandard für die Perfusionsbestimmung angesehen wird [72]. Das Ziel dieser Studie war ein direkter Vergleich von O-15-Wasser PET und Tc-99m-HMPAO SPECT in Bezug auf die CVRK-Bestimmung. Die Analyse erfolgte an 18 Patienten (12 mit MMV, 6 mit Atherosklerose). O-15-Wasser PET zeigte bei 8 der 18 Patienten (44%) und in einem Drittel der betroffenen Gehirnhemisphären eine beeinträchtigte CVRK. Alle Patienten und 80% der Hemisphären mit reduzierter CVRK gemessen mit O-15-Wasser PET zeigten seitenbezogene neurologische Symptome. Die geringe Stichprobengröße erlaubte es nicht, einen möglichen Unterschied zwischen den zwei cerebrovaskulären Erkrankungen zuverlässig zu analysieren (MMV versus Atherosklerose). Die Ergebnisse dieser Studie weisen dennoch darauf hin, dass symptomatische Patienten mit einem unauffälligen Tc-99m-HMPAO SPECT für die Entscheidung der Therapie weitere Diagnostik benötigen.

2.3 Wundheilungsstörungen nach Revaskularisierung mit Fokus auf Schnittführung

Acker G, Schlinkmann N, Fekonja L, Grunwald L, Hardt J, Czabanka M, Vajkoczy P, Wound healing complications after revascularization for moyamoya vasculopathy with reference to different skin incisions. *Neurosurgical Focus*. 2019;46:E12

<https://doi.org/10.3171/2018.11.FOCUS18512>

Der direkte Bypass mittels ATS-ACM-Anastomose stellt in unserer Klinik die operative Therapie der Wahl dar. Dieses Verfahren wird häufig in Kombination mit einer indirekten Revaskularisierung angewendet. Der Nachteil dieser Technik beinhaltet die Durchblutungsminderung der Kopfhaut durch die Transposition eines oberflächlichen Zweiges der Temporalarterie sowie durch die Störung des mikrovaskulären Netzes aufgrund der Vorbereitung des Hautlappens. Aufgrund dessen sind Wundheilungsstörungen (WHST) wie Hautnekrose, Infektion oder Liquorfisteln mit bis zu 31% häufige Komplikationen der direkten oder kombinierten Revaskularisationschirurgie [73-76]. In unserer Abteilung haben wir eine komplette Y-Hautinzisionstechnik zur schnelleren und weniger invasiven Vorbereitung des Frontalastes der Arteria temporalis auch im Rahmen einer kombinierten Revaskularisation mit EMS etabliert. Das Ziel dieser Studie war WHST in Bezug auf verschiedene Hautschnittführungen im Rahmen einer direkten und kombinierten Revaskularisierungsoperation zu analysieren. Insgesamt wurden 236 Hemisphären in die Analyse einbezogen, wobei 27,9% der Hemisphären durch ein kombiniertes Verfahren mit EMS behandelt wurden. Die Mehrheit der Patienten war Kaukasier (87%). Die WHST wurden je nach Behandlungsbedarf in leicht und schwer eingeteilt. Insgesamt traten in 5% schwere und 1,7% leichte Wundkomplikationen in unserer Kohorte auf. Die Komplikationsrate bei der direkten Revaskularisation war niedriger im Vergleich zu der kombinierten Revaskularisation (3% vs. 15,3%). In der direkten Revaskularisierungsgruppe zeigte die lineare Inzision für den parietalen Ast der Temporalarterie die niedrigste Komplikationsrate mit nur 1,6%, gefolgt von der unvollständigen Y-Inzision für den frontalen Ast mit 3,8% an WHST. In der kombinierten Revaskularisierungskohorte traten häufiger schwere Wundkomplikationen mit der kompletten Y-Inzision im Vergleich zu der Kurveninzision (14,6 versus 4,9%) auf. Mit einer Rate von 4,2% an leichten WHST zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt verursachte der komplette Y-Schnitt mehr Wundheilungsstörungen als die übrigen Inzisionstypen. Basierend auf unsere Analyse ist der Einsatz der kompletten Y-Schnitttechnik für eine kombinierte Revaskularisierung nur unter Vorbehalt einzusetzen.

2.4 Sonderkondition: Schwangerschaft mit Moyamoya

Acker G, Czabanka M, Schmiedek P, Vajkoczy P, Pregnancy and delivery in moyamoya vasculopathy: experience of a single European institution. *Neurosurgical Review*. 2018;41:615-9

<https://doi.org/10.1007/s10143-017-0901-5>

Der nachfolgende Text wurde teilweise aus dem Ergebnisteil bzw. Abstract der obengenannten Publikation übernommen, Übersetzung durch die Autorin.

Unsere Studien zeigten, dass die MMV bei europäischen Frauen im jungen Erwachsenenalter häufiger als bei Männern auftritt [26, 77]. Aus diesem Grund rückte die Betreuung während der Schwangerschaft in den Vordergrund, um die Patientinnen entsprechend beraten zu können. Trotz der Relevanz dieser Thematik für diese Patientengruppe gibt es wenige Publikationen und nur eine nationalweite Analyse aus Japan [61]. Obwohl Frauen häufiger als Männer in den westlichen Ländern betroffen sind, existieren bisher nur wenige Fallberichte zu dem Thema aus den USA [6, 7, 10, 15-17, 21, 24, 25, 64-66]. Das Ziel dieser Studie war es daher, den Verlauf der Schwangerschaft, die Geburt und das Management der Antikoagulation bei Patientinnen mit MMV mit oder ohne Revaskularisierungsoperation zu analysieren.

Wir identifizierten 31 MMV-Patientinnen (81% MME, 6% einseitige MME, 13% MMS) mit einer stattgehabten Schwangerschaft. Insgesamt gab es 60 Schwangerschaften und 48 Geburten in unserer Kohorte. Die Mehrheit der Patientinnen (81%) erlebte die Schwangerschaft vor der Diagnosestellung. In dieser Gruppe betrug das mittlere Alter bei der ersten Entbindung und zum Zeitpunkt der Bypassbehandlung 24 ± 4 bzw. 42 ± 10 Jahre. Ischämische Ereignisse traten bei 8% dieser Patientinnen während der Perinatalperiode auf und führten so zur Diagnose der MMV. In der zweiten Gruppe der Patientinnen mit einer Schwangerschaft nach der MMV Diagnose war das Durchschnittsalter bei der Bypassbehandlung und der ersten Entbindung jeweils 23 ± 6 und 26 ± 7 Jahre. Alle Entbindungen erfolgten per Kaiserschnitt, einschließlich dreier Frühgeburten zwischen den 31.-35. Schwangerschaftswochen. In dieser Gruppe traten innerhalb der perinatalen Periode keine zerebralen Ereignisse auf. Unerwünschte Ereignisse während der Schwangerschaft waren ein Fall von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und ein Fall von HELLP-Syndrom bei insgesamt fünf Patientinnen und sechs Geburten. Alle Patientinnen setzten ihre Antikoagulation mindestens bis zum dritten Trimester fort.

In unserer Kohorte trat die Mehrheit der Schwangerschaften vor der MMV-Diagnose auf und nur in wenigen Fällen führten ischämische Ereignisse während der Schwangerschaft oder der Geburt zu der MMV-Diagnose. Unsere Studie suggeriert eine schützende Rolle der Revaskularisierungsoperation zur Vermeidung zerebraler ischämischer Ereignisse während

der Schwangerschaft und Geburt bei bereits diagnostizierten MMV-Patientinnen. Die Frage der natürlichen Entbindung konnten wir aufgrund der mangelnden Daten dazu in unserer Kohorte nicht beantworten. Eine europaweite Studie ist sinnvoll, um klinische Leitlinien zu etablieren.

3 Diskussion

Diese Habilitationsschrift umfasst mit 153 MME- und 61 MMS-Patienten bis dato die größte publizierte Serie aus Europa. Somit bietet diese Arbeit eine Grundlage für die Charakterisierung der klinischen Merkmale von kaukasischen MMV-Patienten in Europa an. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Kollateralisierung als eine mögliche Ursache für die niedrigere hämorrhagische Manifestation in Europa untersucht. Des Weiteren wurden zwei diagnostische Verfahren für die Bestimmung der CVRK miteinander verglichen. Bezüglich der Revaskularisierungsoperationen wurde der Stellenwert einer kompletten Y-Schnittführung untersucht und die Komplikationsrate im Vergleich zu den anderen Schnittführungen bestimmt. Im Rahmen unserer Kohorte wurde das Thema Schwangerschaft detailliert erörtert. Unser Ziel war eine größere Serie zu diesem Thema aus Europa zu analysieren, um Empfehlungen für diese Patientinnen aussprechen zu können.

3.1 Moyamoya-Erkrankung

Die ethnischen Unterschiede in der Ausprägung von klinischen Merkmalen dieser Erkrankung sind schon länger ein Thema von Studien [7, 8, 10-26, 29, 30, 78]. Für die nicht asiatischen Länder waren bisher die nordamerikanischen Serien führend [10, 15, 20-22]. Die größte nordamerikanische Kohorte von Guzman et al. war ausschließlich eine chirurgische Serie, womit die Patienten bereits vorselektiert waren [21]. Des Weiteren beinhaltete diese Studie auch andere Ethnien und MMS-Patienten [21]. Unsere rein kaukasische MME-Kohorte mit 153 Patienten bestätigte die suggerierten interethnischen Unterschiede im Vergleich zu den asiatischen Serien [7, 16-19, 21, 24-26]. Dies bestätigte auch der Vergleich zu den aktuelleren Studien aus China und Korea [79, 80]. Die Hauptunterschiede beinhalten das häufig betroffene weibliche Geschlecht und weniger intrakranielle Blutungen bei Erwachsenen. Allerdings gab es einen weiteren wichtigen Unterschied in unserer Serie für die juvenilen MME-Patienten mit 12% an hämorrhagischen Manifestationen [26]. Dies ist deutlich höher im Vergleich zu allen anderen Publikationen weltweit [7, 16, 21, 24, 30, 78]. Die finnische Studie zeigte vergleichbare Charakteristika aber es gab gar keine hämorrhagische Manifestation bei Kindern [78]. Die hämorrhagische Manifestation für Erwachsene war dahingehend sogar höher mit 15,7% als unsere Rate mit 7,8% [26, 78]. Kraemer et al. publizierten 2019 eine Studie von 200 kaukasischen MMV-Patienten, wo 136 MME-Patienten inkludiert waren [81]. Die Hauptcharakteristika unserer Kohorte im Vergleich zu den asiatischen Serien spiegelten sich auch in dieser Publikation wider (spätere Manifestation, weniger hämorrhagischer Infarkte bei Erwachsenen und mehr Beteiligung des weiblichen Geschlechts) [81]. Die angiographische Beteiligung der hinteren Blutzirkulation war allerdings in beiden Studien niedriger als in unserer Kohorte berichtet [78, 81]. Dies stellt die Frage, ob verschiedene genetische Faktoren existieren, welche dieser Erkrankung in verschiedenen Ländern zugrunde liegen könnten.

Genetische Faktoren, wie zum Beispiel die RNF123-Mutation, sind schon länger im Fokus der Studien, insbesondere in Hinsicht der ethnischen Differenzen [82-87]. Kürzlich publizierten Grangeon et al. eine Analyse von 5 kaukasischen Familien mit multiplen MME-Fällen [88]. Die Autoren identifizierten kein einheitliches klares Muster und schlussfolgerten, dass der genetische Hintergrund der MME in Europa komplex ist [88]. In dieser Hinsicht wurde bereits das „GENetics of mOyaMoyA“ (GEN-O-MA) Projekt initiiert, an dem auch unser Zentrum teilnimmt [89]. Die Ergebnisse dieser multizentrischen Studie werden mehr Klarheit mit sich bringen, um den genetischen Hintergrund dieser Erkrankung europaweit zu verstehen.

Cerebrale Kollateralkreisläufe sind ein wichtiges Merkmal der MMV im Vergleich zu anderen cerebrovaskulären Erkrankungen wie Atherosklerose [90]. Unsere Kollegen aus Japan initiierten eine vergleichende Studie mit unseren MME-Patienten um die Rolle der Kollateralisierung für die unterschiedliche Inzidenz der intrakraniellen Blutungen zu analysieren [91]. Relevante Unterschiede in der Morphologie der Kollateralgefäße wurden festgestellt [91]. Die europäische Kohorte war repräsentativ mit einem Anteil von 6,7% an hämorrhagischen Infarkten basierend auf unserer Hauptstudie mit 153 Patienten mit einem Anteil von 8,5% an intrakraniellen Blutungen [26, 91]. Im Vergleich war der Anteil an hämorrhagischen Infarkten in der japanischen Kohorte mit 14,5% niedriger als in der großen Serie von Hoshino et al. mit 21% [18, 91]. Daraus könnte man folgern, dass das Ausmaß der Unterschiede in der Kollateralisierung sogar in der relativ kleinen Kohorte unterschätzt sein könnte. Somit wäre ein solcher Vergleich mit mehr Patienten sinnvoll.

Die Festlegung interethnischer Differenzen ist nicht zuletzt wichtig für diese seltene Erkrankung, damit die Diagnose in den jeweiligen Ländern zügiger gestellt werden kann. In unserer Studie betrug der Zeitabstand zwischen der Erstmanifestation der Erkrankung und der Vorstellung in einem Zentrum für eine definitive Therapie $2,3 \pm 3,9$ Jahre mit bis zu 25 Jahren [26]. Eine aktuelle Studie aus Essen unterstrich ebenfalls, dass diese Erkrankung häufig fehldiagnostiziert wird [92]. Die initiale Fehldiagnoserate betrug in dieser Studie sogar 62%. Bei 25,5% der Patienten dauerte die Diagnosestellung mehr als 3 Jahre [92].

3.2 Moyamoya-Syndrom

Das MMS stellt eine noch inhomogenere Gruppe als die MME durch die Vielfalt der Begleiterkrankungen dar. Die Definition des MMS beziehungsweise die Einschlusskriterien werden in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt [14, 21, 30, 93]. Es gibt eine große Vielfalt an Begleiterkrankungen. Die größte asiatische Serie mit 108 Patienten hatte Patienten mit Atherosklerose als Grundleiden eingeschlossen, was 29% der Patienten ausmachte [31]. In der nachfolgenden chinesischen Serie betrug der Anteil an Atherosklerotikern 50% [94]. Wir haben uns gegen das Einschließen dieser Patientengruppe entschieden, da bereits signifikante Unterschiede in der Mikrozirkulation und Kollateralisierung zwischen MME und Atherosklerose bekannt sind [77, 90, 95]. Die japanische Serie hat auch mehrere Unterschiede dieser Untergruppe im Vergleich zu den restlichen Patienten festgestellt [31, 77]. Somit begrenzte sich unsere Studie nur auf die reinen MMS-Patienten [77]. In unserer Studie haben wir alle Nebendiagnosen der Patienten evaluiert und alle Diagnosen außer Hypothyreose, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen und arterielle Hypertonie als eine mögliche Begleiterkrankung bewertet [77].

Der wichtigste Unterschied zu unserer kaukasischen MME-Kohorte war das Fehlen von hämorrhagischen Schlaganfällen bei MMS-Kindern [26, 77]. Der Vergleich zu der japanischen MMS-Serie ergab weniger unilaterales MMS, mehr Beteiligung des weiblichen Geschlechts und eine umgekehrte bimodale Altersverteilung [31, 77]. Die chinesische MMS-Studie mit 63 Patienten zeigte sogar nur einen Gipfel im Erwachsenenalter und keine weibliche Mehrheit, was am ehesten durch den erheblichen Anteil (50%) von Atherosklerosepatienten erklärt werden kann [94]. Ein Vergleich zu der neuen europäischen Serie von Kraemer et al. ist schwierig, da diese Studie nur 17 MMS-Patienten ohne separate Analyse von Kindern beinhaltete [81]. Nicht einheitliche Einschlusskriterien für das MMS spiegeln sich auch in dieser Studie wider, da hier Faktor V Leiden und Schilddrüsenerkrankungen inklusive einer Überfunktion nicht zur Diagnose des MMS führten [81].

Eine weltweit einheitliche Definition des MMS wäre ein wichtiger Schritt, um in der Zukunft diese ohnehin heterogene Untergruppe der MMV besser zu verstehen und gegebenenfalls erkrankungsspezifische Algorithmen zu etablieren.

3.3 Cerebrovaskuläre Reservekapazität

Eine rechtzeitige Therapie ist entscheidend für symptomatische MMV Patienten [45, 46]. Eine Beeinträchtigung der cerebralen Hämodynamik wurde sogar in bis zu 40% der asymptomatischen MMV-Patienten festgestellt [96-98]. Die CVRK wird auch als dritte Säule der Berliner Klassifikation zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung eingesetzt [37]. Somit ist eine zuverlässige Messung von klinischer Relevanz. Aus diesem Grund wurde in der Originalbeschreibung ein quantitatives Verfahren Xenon-CT zur Bestimmung der CVRK benutzt [37]. Dieses Verfahren ist allerdings nicht ubiquitär verfügbar [32]. Wie in der Einleitung erörtert, sind SPECT und PET gängige Verfahren um die cerebrale Hämodynamik in der MMV zu verifizieren [3, 32].

Kashiwazaki et al. haben die Berliner Klassifikation modifiziert mit ¹²³I-IMP SPECT eingesetzt und konnten wie in Europa eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und den perioperativen Komplikationen belegen [39, 40]. In unserer Klinik wurde Tc-99m-HMPAO SPECT routinemäßig eingesetzt. Allerdings wurden zwischen den beiden Tracern ¹²³I-IMP und Tc-99m-HMPAO Unterschiede in der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung gezeigt [99]. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Tracern bei cerebrovaskulären Erkrankungen ergab regionale Unterschiede [100]. Somit sind die Ergebnisse der japanischen Studie nicht automatisch auf alle SPECT-Verfahren übertragbar [40]. Unser direkter Vergleich zwischen Tc-99m-HMPAO SPECT und O-15-Wasser PET zeigte in einem Drittel der betroffenen Gehirnhemisphären eine beeinträchtigte CVRK in PET trotz erhaltener CVRK in SPECT [101]. Es gibt bekannte Schwächen von Tc-99m-HMPAO SPECT-Verfahren im Vergleich zu O-15-Wasser PET insbesondere in Bezug auf die Bildauflösung und die Eigenschaften des Tracers [32, 101, 102]. Diese könnten die Unterschiede teilweise begründen. Weitere Studien mit einem direkten Vergleich in MMV-Patienten sind bisher nicht publiziert worden. Unsere Studie mit geringer Fallzahl dient für den klinischen Alltag als erster Hinweis darauf, dass die Tc-99m-HMPAO SPECT Ergebnisse bei einem begründeten klinischen Verdacht einer hämodynamischen Insuffizienz mit Vorsicht evaluiert werden müssen [101]. Wir setzen basierend auf den Ergebnissen dieser Studie O-15-Wasser PET als Diagnostik der Wahl ein. Eine Korrelation mit der Berliner Klassifikation für unsere Kohorte mit O-15-Wasser PET ist in Bearbeitung.

3.4 Wundheilungsstörungen nach Revaskularisierung

Wie bereits erwähnt, zeigten sich direkte oder kombinierte Revaskularisierungsverfahren in mehreren Studien vorteilhafter als indirekte Verfahren in Bezug auf Vermeidung weiterer Schlaganfälle [45, 46]. Allerdings sind Wundheilungsstörungen bis zu 31% bei diesen Verfahren publiziert [73-75]. Vor diesem Hintergrund wurde in unserer Klinik eine komplette Y-Hautinzisionstechnik für ein kombiniertes Verfahren ATS-ACM mit EMS durchgeführt [76]. Dies dient zur schnelleren Präparation des frontalen Astes der Temporalarterie und zur weniger invasiven Umschwenkung des Temporalismuskels [76]. Unsere gesamte Rate an WHST war im Vergleich mit den bisher publizierten Studien sogar im unteren Bereich [73, 74, 76]. Allerdings zeigte die komplette Y-Hautinzisionstechnik höhere WHST im Vergleich zu der üblichen bogenförmigen Schnittführung für das kombinierte Verfahren in unserer Kohorte [76]. Eine gezielte Gegenüberstellung mit der Literatur ist nicht möglich, da bisher keine andere Studie diese Schnittführung bei ATS-ACM mit EMS eingesetzt hatte [76]. Allerdings deutet der direkte Vergleich unserer Patienten, welche von dem gleichen Operateur versorgt wurden, auf mehr Komplikationen mit der kompletten Y-Hautinzisionstechnik für ATS-ACM mit EMS hin, so dass dies nur in begründeten Fällen eingesetzt werden sollte.

3.5 Sonderkondition: Schwangerschaft mit Moyamoya

Die Schwangerschaft ist ein höchstrelevantes Thema für junge Frauen. In der klinischen Routine begegnen uns häufig spezifische Fragen zu diesem Thema von MMV-Patientinnen, so dass wir bei fehlenden Daten für kaukasische MMV-Patientinnen eine klinikinterne retrospektive Studie initiierten [60]. In unserer Kohorte waren es nur wenige Patientinnen, welche die Schwangerschaft nach der MMV-Diagnose durchgemacht haben, so dass der Erkenntnisgewinn in Hinsicht des Schwangerschaftsverlaufes und der Geburt limitiert war [60]. Eine aktuelle Studie aus Japan umfasste 20 MME-Patientinnen mit 30 Geburten, wo 75% der Patientinnen bereits mit Bypass vor der Schwangerschaft versorgt wurden. Es traten keine schwangerschaftsbedingten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfälle in dieser Kohorte auf [103]. Diese Beobachtung weist wie unsere Studie auf eine protektive Wirkung der Revaskularisation durch die Wiederherstellung der CVRK vor einer Schwangerschaft hin [60, 103]. Da eine reduzierte CVRK bereits als ein Risikofaktor für ischämische Ereignisse während einer Schwangerschaft postuliert wurde, sollte eine normale CVRK vor einer Schwangerschaft angestrebt werden [104]. Die aktuelle japanische Studie umfasste auch eine Übersichtsanalyse aus der Literatur zu dem Thema, wo in 443 Schwangerschaften 12% schwangerschaftsassozierte Schlaganfälle festgestellt wurden [103]. Von diesen Schlaganfällen waren 82% hämorrhagisch, was am ehesten durch die Mehrheit von asiatischen Patientinnen erklärt werden kann [103]. In dieser Hinsicht ist es essentiell, größere Serien europaweit zu analysieren.

3.6 Schlussfolgerung

MMV ist in Europa eine sehr seltene cerebrovaskuläre Erkrankung, welche häufig junge Patienten betrifft. Vor diesem Hintergrund ist es von großer Bedeutung, diese Erkrankung rechtzeitig zu diagnostizieren und die Patienten in ein entsprechendes Zentrum weiterzuleiten. Unsere Studien gewährleisten eine Grundlage für die europäischen Charakteristika dieser Erkrankung, welche in der Zukunft mehr ausgebaut werden sollten. Eine europaweite MMV-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Schwangerschaft wäre wünschenswert.

4 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Moyamoya Vaskulopathie (MMV) ist eine seltene cerebrovaskuläre Erkrankung, welche häufig bei Kindern und Erwachsenen im mittleren Alter Schlaganfälle verursacht. Aufgrund der niedrigen Inzidenz, insbesondere außerhalb von Asien, sind die klinischen Merkmale dieser Erkrankung lückenhaft und standardisierte Algorithmen für die Behandlung fehlen. Das Ziel unserer Arbeit war für die MMV in Europa die klinischen und diagnostischen Merkmale dieser Erkrankung zu erarbeiten.

Methodik: Eine retrospektive Analyse unserer MMV-Patienten erfolgte mit Fokus auf den klinischen Symptomen, der Diagnostik, den Revaskularisierungen und deren Komplikationen. Wir führten des Weiteren eine getrennte Analyse zu Schwangerschaften in unserer Kohorte durch.

Ergebnisse: Unsere kaukasische MME-Serie mit 153 Patienten bestätigte die interethnischen Unterschiede insbesondere im Vergleich zu den asiatischen Serien. Insgesamt zeigten sich die Charakteristika vergleichbar zu den nordamerikanischen Serien. Allerdings gab es einen wichtigen Unterschied für die juvenilen MMV-Patienten mit mehr hämorrhagischer Manifestation in unserer Serie (12%). Die Analyse für die bildmorphologische Beteiligung der hinteren Blutzirkulation ergab eine deutlich höhere Steno-Okklusion der Arteria cerebri posterior bei den pädiatrischen Patienten. Die Ergebnisse der Charakterisierung der 61 kaukasischen MMS-Patienten zeigten ebenso deutliche Unterschiede zu den asiatischen MMS-Patienten. Die wichtigsten Differenzen im Vergleich zu der japanischen Serie waren weniger unilaterale Fälle, mehr weibliche Beteiligung sowie eine umgekehrte bimodale Altersverteilung. Bei einem Vergleich zwischen kaukasischen MME- und MMS-Patienten war die fehlende hämorrhagische Manifestation in juvenilen MMS-Patienten der deutlichste Unterschied. Die Bewertung der Revaskularisierung in kaukasischen MMS-Patienten zeigte mit 88% an funktionstüchtigen Bypassgefäßen in der Langzeitkontrolle ein zufriedenstellendes Ergebnis. Der direkte Vergleich von zwei nuklearmedizinischen Methoden (Tc-99m-HMPAO SPECT versus O-15-Wasser-PET) für Patienten mit klinischem Verdacht auf eine reduzierte CVRK verdeutlichte die Nachteile der SPECT-Untersuchung mit Bedarf für weitere Diagnostik bei begründetem klinischen Verdacht. O-15-Wasser PET zeigte in 44% der Patienten und in einem Drittel der betroffenen Gehirnhemisphären eine beeinträchtigte CVRK trotz erhaltener CVRK in SPECT. Die Bewertung verschiedener Schnittführungen für die direkten oder kombinierten Revaskularisierungsoperationen wies auf mehr Wundheilungsstörungen bei einem kompletten Y-Schnitt im Vergleich zu den übrigen Inzisionen hin. Die Analyse der Schwangerschaften in unserer Kohorte ergab 60 Schwangerschaften und 48 Geburten, wo 81% der Patientinnen ihre Schwangerschaft bereits vor der MMV-Diagnose erlebt hatten. Für die kleine Kohorte mit einer Schwangerschaft bei bereits bekannter MMV-Diagnose schien eine Revaskularisierung vor ischämischen Ereignissen zu schützen.

Schlussfolgerung: Unsere Studien verdeutlichen die interethnischen Differenzen der MMV und stellen eine Grundlage für den Vergleich kaukasischer Patienten in Europa mit anderen Serien dar. Diese klinischen Unterschiede sollten bei der Diagnosestellung und beim Management dieser Erkrankung von Nutzen sein. Für die Diagnostik sollte O-15-Wasser PET einer SPECT-Untersuchung, wenn möglich, vorgezogen werden oder zumindest in ausgewählten Fällen durchgeführt werden. Unsere Studien ermutigen zur Erstellung einer europaweiten prospektiven Datenbank dieser seltenen Erkrankung.

5 Literaturverzeichnis

1. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Archives of neurology*. 1969;20(3):288-99.
2. Takeuchi KaS, K. Hypoplasia of the bilateral internal carotid arteries. *Brain Nerve*. 1957(9):37-43.
3. Research Committee on the P, Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of W, Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable D. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(5):245-66.
4. Miyazaki Y, Sawauchi S, Ikeuchi S, Yuki K, Nakamura N. [A case of unilateral atypical moyamoya disease of adult onset with stenosis of the basilar artery]. *No shinkei geka Neurological surgery*. 1992;20(7):815-8.
5. Okamoto J, Mukai K, Kashihara M, Ueda D, Matumoto K. [A case of atypical moyamoya disease with a ruptured aneurysm on moyamoya vessel]. *No shinkei geka Neurological surgery*. 1982;10(8):897-903.
6. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99 Suppl 2:S1-5.
7. Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008;79(8):900-4.
8. Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(1):42-7.
9. Hayashi K, Horie N, Suyama K, Nagata I. An epidemiological survey of moyamoya disease, unilateral moyamoya disease and quasi-moyamoya disease in Japan. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(7):930-3.
10. Uchino K, Johnston SC, Becker KJ, Tirschwell DL. Moyamoya disease in Washington State and California. *Neurology*. 2005;65(6):956-8.
11. 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.
12. Birkeland P, Lauritsen J. Incidence of Moyamoya Disease in Denmark: A Population-Based Register Study. *Acta Neurochir Suppl*. 2018;129:91-3.
13. Kleinloog R, Regli L, Rinkel GJE, Klijn CJM. Regional differences in incidence and patient characteristics of moyamoya disease: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2012;83(5):531-6.
14. Khan N, Yonekawa Y. Moyamoya angiopathy in Europe. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;94:149-52.
15. Gross BA, Du R. The natural history of moyamoya in a North American adult cohort. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2013;20(1):44-8.
16. Chen P-C, Yang S-H, Chien K-L, Tsai IJ, Kuo M-F. Epidemiology of moyamoya disease in Taiwan: a nationwide population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(5):1258-63.
17. Miao W, Zhao P-L, Zhang Y-S, Liu H-Y, Chang Y, Ma J, et al. Epidemiological and clinical features of Moyamoya disease in Nanjing, China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(3):199-203.
18. Hoshino H, Izawa Y, Suzuki N. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(5):295-8.
19. Ikezaki K, Han DH, Kawano T, Inamura T, Fukui M. Epidemiological survey of moyamoya disease in Korea. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99 Suppl 2:S6-10.

20. Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL, Jr., Chicoine MR, Moran CJ, Cross DT, 3rd, et al. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(6):1490-6.
21. Guzman R, Lee M, Achrol A, Bell-Stephens T, Kelly M, Do HM, et al. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. *Clinical article. Journal of neurosurgery*. 2009;111(5):927-35.
22. Chiu D, Shedden P, Bratina P, Grotta JC. Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(7):1347-51.
23. Battistella PA, Carollo C. Clinical and neuroradiological findings of moyamoya disease in Italy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99 Suppl 2:S54-7.
24. Han DH, Kwon OK, Byun BJ, Choi BY, Choi CW, Choi JU, et al. A co-operative study: clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). *The Korean Society for Cerebrovascular Disease. Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(11):1263-74.
25. Ahn IM, Park D-H, Hann HJ, Kim KH, Kim HJ, Ahn HS. Incidence, prevalence, and survival of moyamoya disease in Korea: a nationwide, population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(4):1090-5.
26. Acker G, Goerdes S, Schneider UC, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P. Distinct clinical and radiographic characteristics of moyamoya disease amongst European Caucasians. *European journal of neurology*. 2015;22(6):1012-7.
27. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1056-66.
28. Touho H, Karasawa J, Ohnishi H. Preoperative and postoperative evaluation of cerebral perfusion and vasodilatory capacity with 99mTc-HMPAO SPECT and acetazolamide in childhood Moyamoya disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(2):282-9.
29. Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(12):3193-200.
30. Yonekawa Y, Fandino J, Hug M, Wiesli M, Fujioka M, Khan N. Moyamoya Angiopathy in Europe. In: Cho BK, Tominaga T, Hrsg. *Moyamoya Disease Update*, 1. Auflage. Springer Japan: Tokyo. 2010:361-9.
31. Hayashi K, Horie N, Izumo T, Nagata I. Nationwide survey on quasi-moyamoya disease in Japan. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(5):935-40.
32. Lee M, Zaharchuk G, Guzman R, Achrol A, Bell-Stephens T, Steinberg GK. Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease: a review. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E5.
33. Leinsinger G, Schmiedek P, Kreisig T, Einhaupl K, Bauer W, Moser E. [133Xe-DSPECT: significance of the cerebrovascular reserve capacity for the diagnosis and therapy of chronic cerebral ischemia]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 1988;27(4):127-34.
34. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *Journal of neurosurgery*. 1993;79(4):483-9.
35. Togao O, Mihara F, Yoshiura T, Tanaka A, Noguchi T, Kuwabara Y, et al. Cerebral hemodynamics in Moyamoya disease: correlation between perfusion-weighted MR imaging and cerebral angiography. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(2):391-7.
36. Yamada I, Himeno Y, Nagaoka T, Akimoto H, Matsushima Y, Kuroiwa T, et al. Moyamoya disease: evaluation with diffusion-weighted and perfusion echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1999;212(2):340-7.
37. Czabanka M, Peña-Tapia P, Schubert GA, Heppner FL, Martus P, Horn P, et al. Proposal for a new grading of Moyamoya disease in adult patients. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(1):41-50.

38. Hung SC, Liang ML, Lin CF, Lin CJ, Guo WY, Chang FC, et al. New grading of moyamoya disease using color-coded parametric quantitative digital subtraction angiography. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(8):437-42.
39. Czabanka M, Boschi A, Acker G, Pena-Tapia P, Schubert GA, Schmiedek P, et al. Grading of moyamoya disease allows stratification for postoperative ischemia in bilateral revascularization surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(10):1895-900.
40. Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Houkin K, Czabanka M, Vajkoczy P, et al. Berlin Grading System Can Stratify the Onset and Predict Perioperative Complications in Adult Moyamoya Disease. *Neurosurgery.* 2017;81(6):986-91.
41. Teo M, Furtado S, Kaneko OF, Azad TD, Madhugiri V, Do HM, et al. Validation and Application for the Berlin Grading System of Moyamoya Disease in Adult Patients. *Neurosurgery.* 2019.
42. Yamada S, Oki K, Itoh Y, Kuroda S, Houkin K, Tominaga T, et al. Effects of Surgery and Antiplatelet Therapy in Ten-Year Follow-Up from the Registry Study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association.* 2016;25(2):340-9.
43. Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2014;45(5):1415-21.
44. Jeon JP, Kim JE, Cho WS, Bang JS, Son YJ, Oh CW. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *Journal of neurosurgery.* 2018;128(3):793-9.
45. Li Q, Gao Y, Xin W, Zhou Z, Rong H, Qin Y, et al. Meta-Analysis of Prognosis of Different Treatments for Symptomatic Moyamoya Disease. *World neurosurgery.* 2019;127:354-61.
46. Acker G, Fekonja L, Vajkoczy P. Surgical Management of Moyamoya Disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2018;49(2):476-82.
47. Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Kawamura J, Sakaki T. Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *Journal of neurosurgery.* 1978;49(5):679-88.
48. Houkin K, Kuroda S, Ishikawa T, Abe H. Neovascularization (angiogenesis) after revascularization in moyamoya disease. Which technique is most useful for moyamoya disease? *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(3):269-76.
49. Patel NN, Mangano FT, Klimo P, Jr. Indirect revascularization techniques for treating moyamoya disease. *Neurosurgery clinics of North America.* 2010;21(3):553-63.
50. McLaughlin N, Martin NA. Effectiveness of burr holes for indirect revascularization in patients with moyamoya disease-a review of the literature. *World neurosurgery.* 2014;81(1):91-8.
51. Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Sakaki T, Yoshida Y. A surgical treatment of "moyamoya" disease "encephalo-myosynangiosis". *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1977;17(1 Pt 1):29-37.
52. Czabanka M, Pena-Tapia P, Scharf J, Schubert GA, Munch E, Horn P, et al. Characterization of direct and indirect cerebral revascularization for the treatment of European patients with moyamoya disease. *Cerebrovascular diseases.* 2011;32(4):361-9.
53. Qian C, Yu X, Li J, Chen J, Wang L, Chen G. The Efficacy of Surgical Treatment for the Secondary Prevention of Stroke in Symptomatic Moyamoya Disease: A Meta-Analysis. *Medicine.* 2015;94(49):e2218.
54. Deng X, Gao F, Zhang D, Zhang Y, Wang R, Wang S, et al. Effects of different surgical modalities on the clinical outcome of patients with moyamoya disease: a prospective cohort study. *Journal of neurosurgery.* 2018;128(5):1327-37.
55. Deng X, Gao F, Zhang D, Zhang Y, Wang R, Wang S, et al. Direct versus indirect bypasses for adult ischemic-type moyamoya disease: a propensity score-matched analysis. *Journal of neurosurgery.* 2018;128(6):1785-91.
56. Anthony J, Damasceno A, Ojiji D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know. *Cardiovascular journal of Africa.* 2016;27(2):104-10.

57. Jennett WB, Cross JN. Influence of pregnancy and oral contraception on the incidence of strokes in women of childbearing age. *Lancet*. 1967;1(7498):1019-23.
58. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2010;24(3):339-52.
59. Wiebers DO. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol*. 1985;42(11):1106-13.
60. Acker G, Czabanka M, Schmiedek P, Vajkoczy P. Pregnancy and delivery in moyamoya vasculopathy: experience of a single European institution. *Neurosurg Rev*. 2018;41(2):615-9.
61. Takahashi JC, Ikeda T, Iihara K, Miyamoto S. Pregnancy and delivery in moyamoya disease: results of a nationwide survey in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(5):304-10.
62. Sato K, Yamada M, Okutomi T, Kato R, Unno N, Fujii K, et al. Vaginal Delivery under Epidural Analgesia in Pregnant Women with a Diagnosis of Moyamoya Disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2015;24(5):921-4.
63. Tanaka H, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Kamiya C, Iwanaga N, et al. Vaginal delivery in pregnancy with Moyamoya disease: experience at a single institute. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2015;41(4):517-22.
64. Amin-Hanjani S, Kuhn M, Sloane N, Chatwani A. Moyamoya disease in pregnancy: a case report. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(2 Pt 1):395-6.
65. Gimovsky AC, Macri CJ, Bathgate SL, Ross DE. Moyamoya disease in pregnancy: management after intracranial bypass grafting. *Case reports in obstetrics and gynecology*. 2012;2012:638471.
66. Ma JC, Burlingame JM. Moyamoya disease in pregnancy: a case series and review of management options. *Hawaii medical journal*. 2011;70(8):161-3.
67. Gibbs JM, Wise RJ, Leenders KL, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet*. 1984;1(8372):310-4.
68. Settakis G, Molnar C, Kerenyi L, Kollar J, Legemate D, Csiba L, et al. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *European journal of neurology*. 2003;10(6):609-20.
69. Webster MW, Makaroun MS, Steed DL, Smith HA, Johnson DW, Yonas H. Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *Journal of vascular surgery*. 1995;21(2):338-45.
70. Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, Harrison RC, Higley B, Nechvatal G, et al. Development of a ⁹⁹Tcm-labelled radiopharmaceutical for cerebral blood flow imaging. *Nuclear medicine communications*. 1985;6(9):499-506.
71. Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001;42(2):259-71.
72. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(9):e83-99.
73. Takanari K, Araki Y, Okamoto S, Sato H, Yagi S, Toriyama K, et al. Operative wound-related complications after cranial revascularization surgeries. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(5):1145-50.
74. Yu J, Shi L, Guo Y, Xu B, Xu K. Progress on Complications of Direct Bypass for Moyamoya Disease. *International journal of medical sciences*. 2016;13(8):578-87.
75. Chung Y, Lee SH, Choi SK. Fundamental Basis of Scalp Layering Techniques to Protect Against Wound Infection: A Comparative Study Between Conventional and In-to-Out Dissection of the Superficial Temporal Artery. *World neurosurgery*. 2017;97:304-11.

76. Acker G, Schlinkmann N, Fekonja L, Grunwald L, Hardt J, Czabanka M, et al. Wound healing complications after revascularization for moyamoya vasculopathy with reference to different skin incisions. *Neurosurg Focus*. 2019;46(2):E12.
77. Acker G, Goerdes S, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P. Characterization of Clinical and Radiological Features of Quasi-Moyamoya Disease among European Caucasians Including Surgical Treatment and Outcome. *Cerebrovascular diseases*. 2016;42(5-6):464-75.
78. Saarela M, Mustanoja S, Pekkola J, Tyni T, Hernesniemi J, Kivipelto L, et al. Moyamoya vasculopathy - Patient demographics and characteristics in the Finnish population. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2017;12(1):90-5.
79. Kim T, Lee H, Bang JS, Kwon OK, Hwang G, Oh CW. Epidemiology of Moyamoya Disease in Korea: Based on National Health Insurance Service Data. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2015;57(6):390-5.
80. Liu XJ, Zhang D, Wang S, Zhao YL, Teo M, Wang R, et al. Clinical features and long-term outcomes of moyamoya disease: a single-center experience with 528 cases in China. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(2):392-9.
81. Kraemer M, Schwitalla JC, Diesner F, Aktas O, Hartung HP, Berlit P. Clinical presentation of Moyamoya angiopathy in Europeans: experiences from Germany with 200 patients. *Journal of neurology*. 2019;266(6):1421-8.
82. Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, et al. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a Susceptibility Gene. *Journal of stroke*. 2014;16(2):65-72.
83. Guey S, Tournier-Lasserre E, Herve D, Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *The application of clinical genetics*. 2015;8:49-68.
84. Liu W, Senevirathna ST, Hitomi T, Kobayashi H, Roder C, Herzig R, et al. Genomewide association study identifies no major founder variant in Caucasian moyamoya disease. *Journal of genetics*. 2013;92(3):605-9.
85. Shoemaker LD, Clark MJ, Patwardhan A, Chandratillake G, Garcia S, Chen R, et al. Disease Variant Landscape of a Large Multiethnic Population of Moyamoya Patients by Exome Sequencing. *G3*. 2015;6(1):41-9.
86. Raso A, Biassoni R, Mascelli S, Nozza P, Ugolotti E, E DIM, et al. Moyamoya vasculopathy shows a genetic mutational gradient decreasing from East to West. *Journal of neurosurgical sciences*. 2016.
87. Cecchi AC, Guo D, Ren Z, Flynn K, Santos-Cortez RL, Leal SM, et al. RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(11):3200-7.
88. Grangeon L, Guey S, Schwitalla JC, Bergametti F, Arnould M, Corpechot M, et al. Clinical and Molecular Features of 5 European Multigenerational Families With Moyamoya Angiopathy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2019;50(4):789-96.
89. Bersano A, Bedini G, Nava S, Acerbi F, Sebastiano DR, Binelli S, et al. GEN-O-MA project: an Italian network studying clinical course and pathogenic pathways of moyamoya disease-study protocol and preliminary results. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2019;40(3):561-70.
90. Czabanka M, Acker G, Jussen D, Finger T, Pena-Tapia P, Schubert GA, et al. Collateralization and ischemia in hemodynamic cerebrovascular insufficiency. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(11):2051-8.
91. Hori S, Kashiwazaki D, Yamamoto S, Acker G, Czabanka M, Akioka N, et al. Impact of Interethnic Difference of Collateral Angioarchitectures on Prevalence of Hemorrhagic Stroke in Moyamoya Disease. *Neurosurgery*. 2019; 85(1):134-46.

92. Graf J, Schwitalla JC, Albrecht P, Veltkamp R, Berlit P, Hartung HP, et al. Misdiagnoses and delay of diagnoses in Moyamoya angiopathy-a large Caucasian case series. *Journal of neurology*. 2019;266(5):1153-9.
93. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(12):1226-37.
94. Zhao M, Lin Z, Deng X, Zhang Q, Zhang D, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics and Natural History of Quasi-Moyamoya Disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2017;26(5):1088-97.
95. Czabanka M, Pena-Tapia P, Schubert GA, Woitzik J, Vajkoczy P, Schmiedek P. Characterization of cortical microvascularization in adult moyamoya disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(6):1703-9.
96. Kuroda S, Group AS. Asymptomatic moyamoya disease: literature review and ongoing AMORE study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(3):194-8.
97. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y, Research Committee on Moyamoya Disease in J. Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(5):1430-5.
98. Nanba R, Kuroda S, Takeda M, Shichinohe H, Nakayama N, Ishikawa T, et al. [Clinical features and outcomes of 10 asymptomatic adult patients with moyamoya disease]. *No shinkei geka Neurological surgery*. 2003;31(12):1291-5.
99. Susskind H, Weber DA, Ivanovic M, Wong CT, DeHaan CE, Gavin PR. Quantitative 123I IMP and 99mTc HMPAO imaging in the dog following cocaine administration. *Nuclear medicine and biology*. 1996;23(3):343-52.
100. Isaka Y, Yoshikawa T, Ohe Y, Nakayama H, Abe T, Ashida K, et al. [Intrasubject comparison of regional cerebral blood flow between N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine SPECT and 99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime SPECT in patients with ischemic cerebrovascular disease]. *Kaku igaku The Japanese journal of nuclear medicine*. 1995;32(2):131-8.
101. Acker G, Lange C, Schatka I, Pfeifer A, Czabanka MA, Vajkoczy P, et al. Brain Perfusion Imaging Under Acetazolamide Challenge for Detection of Impaired Cerebrovascular Reserve Capacity: Positive Findings with (15)O-Water PET in Patients with Negative (99m)Tc-HMPAO SPECT Findings. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59(2):294-8.
102. Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. *Nuclear medicine communications*. 2008;29(3):193-207.
103. Inayama Y, Kondoh E, Chigusa Y, Ito S, Funaki T, Matsumura N, et al. Moyamoya Disease in Pregnancy: A 20-Year Single-Center Experience and Literature Review. *World neurosurgery*. 2019;122:684-91 e2.
104. Lee SU, Chung YS, Oh CW, Kwon OK, Bang JS, Hwang G, et al. Cerebrovascular Events During Pregnancy and Puerperium Resulting from Preexisting Moyamoya Disease: Determining the Risk of Ischemic Events Based on Hemodynamic Status Assessment Using Brain Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography. *World neurosurgery*. 2016;90:66-75.

6 Danksagung

Nach Abschluss meiner Habilitation gilt mein besonderer Dank:

Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy, Direktor der Neurochirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, für seine wissenschaftliche und klinische Unterstützung. Ohne seine persönliche Förderung und Expertise hätte ich meine wissenschaftlichen Ziele nicht verfolgen können.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Czabanka für meinen Einstieg in die Wissenschaft und Inspiration an der experimentellen Forschung.

Meiner wissenschaftlichen Mentorin Dr. rer. nat. Susan Brandenburg für den angenehmen und konstruktiven wissenschaftlichen Austausch sowie für die Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Experimente.

Den Mitarbeitern der experimentellen neurochirurgischen Forschung, insbesondere Frau Irina Kremenetskaia, Frau Melina Nieminen-Kelhä und Frau Sabine Seidlitz für ihre kontinuierliche fachliche und freundschaftliche Unterstützung meiner experimentellen Projekte und das stets angenehme Arbeitsklima.

Meinen Doktoranden, Julia Zollfrank, Ruth Maria Urbantat, Claudius Jelgersma und Nicolas Schlinkmann, die mich in verschiedenen Projekten tatkräftig unterstützt haben.

Dem Cyberknife Team, insbesondere Prof. Dr. Volker Budach, Prof. Dr. Alfredo Conti, Dr. Carolin Senger und Dr. Anne Kluge, für mein neues Forschungsfeld und für deren Unterstützung.

Dem Team von Clinician Scientist Programm, insbesondere der Leiterin Prof. Dr. Duska Dragun, danke ich für die Möglichkeit an so einem einzigartigen Programm teilnehmen zu dürfen und für das entgegengebrachte Vertrauen und die erhebliche Unterstützung.

Der Berliner Krebsgesellschaft und Lydia Rabinowitch Förderung für die finanzielle Unterstützung meiner experimentellen Projekte.

Meinen Schwiegereltern, welche insbesondere mit Unterstützung in der Kinderbetreuung mir den Rücken verstärkt haben.

Meiner großartigen Mutter und Großmutter, für die Möglichkeit im Ausland studieren und meine Träume verwirklichen zu können sowie für deren unendlicher Geduld und Rückhalt während dieser Arbeit.

Meinem Mann Valentin Acker, der mich während der gesamten Zeit meiner wissenschaftlichen Karriere immer hilfreich begleitet und bedingungslos unterstützt hat.

Meinem kleinen Sohn, Vincent Acker, der so viel Freude und Energie in mein Leben gebracht hat.

7 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

23.10.2019
Datum

.....
Unterschrift