

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Validierung der Farbduplexsonographie zur Überprüfung
der Bypass-Qualität bei Patienten mit Moyamoya-
Erkrankung - Eine vergleichende Analyse zur
Katheterangiographie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Joan Alsolivany

aus Duhok (Irak)

Datum der Promotion: 25. November 2022

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand unter der engmaschigen Betreuung und Supervision von PD Dr.med. Florian Connolly sowie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuroradiologie und der Klinik für Neurochirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Alle Ultraschall-gestützten Messungen erfolgten durch PD Dr.med. Florian Connolly, wobei ich an den Untersuchungsterminen zu der Datenerhebung anwesend war und unter Anleitung die Methodik erlernt habe. Des Weiteren erfolgte die Patientenrekrutierung und Mitgestaltung des Studiendesigns, die Aufarbeitung der Patientendaten (aus Arztbriefen, radiologischen Befunden), die Datenauswertung mit systematischer, statistischer Analyse, die Erstellung der Graphiken und Tabellen, die Literaturrecherche und das Verfassen der folgenden Dissertation durch mich.

Weiterhin wurden Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit mit dem Titel „Blood volume flow in the superficial temporal artery assessed by duplex sonography predicts extra-intracranial bypass patency in Moyamoya disease“ zur Veröffentlichung im Journal for Neurosurgery (JNS) angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Tabellen-/Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
Zusammenfassung	11
Abstract	13
1. Einleitung	15
1.1 Definition und Nomenklatur.....	15
1.2 Epidemiologie	16
1.3 Ätiologie und Pathogenese	17
1.4 Klinische Symptomatik.....	18
1.5 Diagnostische bildgebende Verfahren.....	19
1.5.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	19
1.5.2 Magnetresonanz-Angiographie (MRA)	20
1.5.3 Magnetresonanztomografie (MRT)	21
1.5.4 Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) und Positronenemissionstomografie (PET).....	21
1.5.5 Sonographie/ Ultraschall	22
1.6 Diagnostische Kriterien	24
1.7 Therapie.....	26
1.7.1 Optionen.....	26
1.7.2 Komplikationen und Outcome	28
1.7.3 Verlaufskontrolle	29
2. Zielsetzung	30
2.1 Hypothesen	30
2.2 Zielsetzung	31
3. Material und Methodik	32
3.1 Richtlinien	32
3.2 Patientenkollektiv und Ein- und Ausschlusskriterien.....	32

3.3 Studiendesign.....	33
3.3.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	33
3.4 Untersuchungsmethode	34
3.4.1 Ultraschallgerät	34
3.5 Untersuchungsablauf.....	34
3.6 Hämodynamische Untersuchungsparameter	38
3.7 Statistische Analyse	40
4. Ergebnisse	42
4.1 Patientenkollektiv	42
4.2 Angiographische Einteilung des STA-MCA-Bypasses nach Matsushima et al.....	47
4.3 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen.....	48
4.3.1 BVF, BFG und PI im Gruppenvergleich (A-D nach Matsushima et al. 1997) .	48
4.3.2 BVF, BFG und PI bei Patienten mit hoher und niedriger Bypass-Kapazität...	49
4.4 Korrelation der einzelnen US-Parameter (BVF, BFG und PI)	53
4.5 ROC-Analyse einzelner US-Parameter der STA und ECA.....	55
4.5.1 Cut-off-Werte für die STA zur Differenzierung zwischen niedriger vs. hoher Bypass-Kapazität	55
4.5.2 Cut-Off-Werte für die ECA zur Differenzierung von niedriger vs. hoher Bypass-Kapazität	55
5. Diskussion	58
5.1 Hämodynamische Veränderungen in der STA und ECA nach Bypassanlage.....	61
5.2 Bedeutung von BFG und Pulsatilitätsindex postoperativ in STA und ECA	61
5.3 Bedeutung des BVF postoperativ in STA und ECA	63
5.4 Aussagequalität der Flussrichtung in der MCA in Hinblick auf die Bypass-Funktion	65
5.5 Einfluss des Patientenalters und -geschlechts auf die postoperative Bypass- Qualität und das Outcome	66
5.6 Limitationen	67

6. Zusammenfassung	68
7. Literaturverzeichnis	70
8. Lebenslauf	83
9. Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung	84
10. Danksagung	88

Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1. Moyamoya Disease und Syndrom

Abbildung 2. 3D-TOF MRA: Anatomische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri (WILLISII) mit entsprechenden arteriellen Segmenten

Abbildung 3. Schematische Abbildung zur Darstellung der intrakraniellen Arterien (Circulus arteriosus cerebri) mittels TCCS über verschiedene Schallfenster

Abbildung 4. Ultraschallkopf-Positionen mit schematischer Darstellung von fünf möglichen axialen US-Ebenen demonstriert an einem T2-gewichteten MR-Bild

Abbildung 5. Exemplarische schematische Darstellung der intrakraniellen ICA mit MCA-Abgang mittels transkraniellen Ultraschalls

Abbildung 6. Visuelle Darstellung hämodynamischer Parameter anhand der Doppler-Strömungskurve

Abbildung 7. TCCS, axiale Ebene auf Höhe des Mittelhirns

Abbildung 8. Blutvolumenfluss (BVF) in der A. temporalis superficialis (STA) und A. carotis externa (ECA)

Abbildung 9. Exemplarische Darstellung einer 50-jährigen Patientin nach einer bilateralen STA-MCA-Bypass-Operation

Abbildung 10. Korrelationen der US-Parametern BVF, BFG und PI in der STA

Abbildung 11. Korrelationen der US-Parameter BVF, BFG und PI in der ECA

Abbildung 12. ROC-Kurven von BVF, BFG und PI in der STA und ECA

Tabellen:

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien für die Moyamoya-Erkrankung (MMD) nach Fukui et al. (1997)

Tabelle 2. Klinische Präsentation des Patientenkollektivs

Tabelle 3. Patientenübersicht

Tabelle 4. DSA-Bewertung und Einteilung nach Matsushima et al. (1997)

Tabelle 5. Vergleich der US-Parameter (BVF, BFG, PI) innerhalb der STA und ECA zwischen den Bypass-Gruppen A-D

Tabelle 6. US-Parameter innerhalb der STA und ECA für die Bypass-Gruppen mit hoher (A+B) und niedriger (C+D) Bypass-Kapazität

Tabelle 7. Blutflussparameter innerhalb der MCA

Tabelle 8. Cut-off-Werte für die Parameter BVF, BFG, PI innerhalb der STA und ECA

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
A.	Arterie
Aa.	Arteriae
ACA	A. cerebri anterior
BA	A. basilaris
BFG	Blutflussgeschwindigkeit
BVF	Blutvolumenfluss
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA	Konventionelle Angiographie
CCA	A. carotis communis
cm	Zentimeter
CVR	Zerebrovaskuläre Reservekapazität
DSA	digitale Substraktionsangiographie
DWI	„diffusion weighted imaging“
ECA	A. carotis externa
EC-IC	extrakraniell-intrakraniell
EDS	Enzephalodurosynangiose
EDV	enddiastolic velocity
EMS	Enzephalomyosynangiose
et al.	et alii
ICA	A. carotis interna
MCA	A. cerebri media
MMD	Moyamoya disease
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomografie
NPV	negative predictive value
OP	Operation
PCA	A. cerebri posterior

PET	Positronenemissionstomografie
PI	Pulsatilitätsindex
PPV	positive predictive value
PSV	peak systolic velocity
RI	Resistance Index
Rez.	Rezidivierend
s.	siehe
s.o.	siehe oben
Sec	Sekunde
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
STA	A. temporalis superficialis
TAVmean	time averaged mean velocity
TCCS	Transkraniale Farbduplexsonographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOF	Time-of-flight
u.a.	unter anderem
US	Ultraschall
u.U.	unter Umständen
VA	A. vertebralis
Vmean	Mean velocity
vs.	versus
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Zusammenfassung

Einleitung: Die Moyamoya-Erkrankung (MMD) stellt eine seltene und progrediente stenookklusive Arteriopathie der Hirnbasisarterien dar, die mit der Entwicklung eines veränderten vaskulären Kollateralnetzwerks einhergeht. Die Therapie der Wahl stellt eine extra-intrakranielle Bypass-Anlage dar, meist zwischen der A. temporalis superficialis und A. cerebri media (STA-MCA). Der Erfolg des STA-MCA-Bypasses hängt primär von der Bypass-Kapazität ab. Der derzeitige Goldstandard für die Bypass-Beurteilung ist die konventionelle Angiographie (CA), während der diagnostische Wert der Sonographie (US) bisher nicht systematisch analysiert wurde.

Methode: In unserer Studie analysierten wir 50 STA-MCA-Bypässe bei 39 Patienten. Die Bypass-Durchgängigkeit wurde mittels CA bewertet. Die Bypass-Kollateralisierung wurde in vier Kategorien eingeteilt: Versorgung von (A) mehr als zwei Drittel, (B) zwischen einem und zwei Drittel, (C) weniger als ein Drittel des MCA-Territoriums durch den Bypass oder Bypass-Verschluss (D). Evaluiert wurden die Parameter mittlere Blutflussgeschwindigkeit (BFG), Blutvolumenfluss (BVF) und Pulsatilitätsindex (PI) in der ECA und der STA mittels Duplexsonographie. Die Flussrichtung der MCA wurde durch die transkraniale Farbduplexsonographie erfasst. Die Ultraschallbefunde wurden zwischen den Gruppen mit hoher (Typ A und B) und niedriger (Typ C und D) Bypass-Kapazität verglichen.

Ergebnisse: Die CA zeigte in 35 Fällen eine hohe Bypass-Kapazität sowie in 15 Fällen eine niedrige Bypass-Kapazität. Der BVF in der STA betrug 60 ± 28 ml / min in der ersteren und 12 ± 4 ml / min in der letzteren Gruppe ($p < 0.001$). BFG und PI betragen 57 ± 21 cm / s gegenüber 22 ± 18 cm / s ($p < 0.001$) bzw. 0.8 ± 0.2 gegenüber 1.4 ± 0.5 ($p < 0.001$). Die Unterschiede in der ECA waren weniger ausgeprägt: BVF: 217 ± 71 ml / min gegenüber 154 ± 41 ml / min ($p = 0.001$), BFG: 47 ± 17 cm / s gegenüber 40 ± 7 cm / s ($p = 0.15$), PI: $1.5 \pm 0,4$ gegenüber 1.9 ± 0.4 ($p = 0.009$). In 14 Fällen wurde ein retrograder Blutfluss in der MCA bei guter Bypass-Funktion festgestellt. Der beste Parameter zur Differenzierung zwischen Bypässen mit hoher von niedriger Kapazität war ein STA-BVF von ≥ 21 ml / min (Sensitivität: 100%, PPV: 83%, Spezifität: 91%, NPV :100%).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Duplexsonographie ein geeignetes Diagnostikum zur Beurteilung der STA-MCA-Bypass-Funktion bei MMD ist. Die hämodynamische Bewertung der STA, insbesondere des BVF, liefert hervorragende

Informationen über die Bypass-Durchgängigkeit. Der US könnte als primäres Diagnosewerkzeug für die routinemäßig- postoperativen MMD-Überwachung dienen, während die CA auf Fälle mit uneindeutigen US-Befunden beschränkt sein sollte.

Abstract

Introduction: The Moyamoya disease (MMD) is a rare and progressive, steno-occlusive arteriopathy of the major intracranial arteries with a gradual development of an altered vascular network. Therapy of choice is an extra-intracranial bypass surgery, commonly a bypass between the superficial temporal artery and middle cerebral artery (STA-MCA). The success of this STA-MCA-bypass depends on the bypass capacity. The current gold standard for bypass assessment is the conventional angiography (CA), while the diagnostic value of ultrasonography (US) has not been systematically analyzed so far.

Methods: In our study we analyzed 50 STA-MCA bypasses in 39 patients. Bypass patency was evaluated by CA. Collateral circulation of the bypass was classified into 4 categories: The bypass supplies (A) more than two thirds, (B) between one and two thirds, (C) less than one third of the MCA territory or bypass occlusion (D). We assessed the mean blood flow velocity (BFG), the blood volume flow (BVF) and the pulsatility index (PI) in the external carotid artery (ECA) and superficial temporal artery (STA) by duplex sonography. Further, we evaluated the flow direction of the MCA by transcranial color-coded sonography. Ultrasound findings were compared between higher (type A and B) and lower (type C and D) bypass capacity.

Results: CA revealed high STA-MCA bypass capacity in 35 cases, low bypass capacity was noted in 15 cases. BVF in the STA was 60 ± 28 ml/min in the former and 12 ± 4 ml/min in the latter group ($p < 0.001$). BFG and PI were 57 ± 21 cm/s vs. 22 ± 18 cm/s ($p < 0.001$) and 0.8 ± 0.2 vs. 1.4 ± 0.5 ($p < 0.001$), respectively. Differences in the ECA were less distinct: BVF: 217 ± 71 ml/min vs. 154 ± 41 ml/min ($p = 0.001$), BFG: 47 ± 17 cm/s vs. 40 ± 7 cm/s ($p = 0.15$), PI: 1.5 ± 0.4 vs. 1.9 ± 0.4 ($p = 0.009$). A retrograde blood flow in the MCA was found in 14 cases, all of them showed a good bypass function. The best parameter to differentiate bypasses with higher from bypasses with lower capacity was a STA-BVF of ≥ 21 ml/min (sensitivity: 100%, PPV: 83%, specificity: 91%, NPV: 100%.)

Conclusions: The results of our study show that duplex sonography is a suitable diagnostic tool to assess the STA-MCA bypass function in MMD. The hemodynamic evaluation of the STA, especially of the BVF, provides excellent information about the patency of the bypass. US could serve as the primary diagnostic tool for routine

postoperative MMD monitoring, while the CA should be limited to cases with ambiguous US findings.

1. Einleitung

1.1 Definition und Nomenklatur

Die Moyamoya-Erkrankung (Moyamoya disease: MMD) stellt eine seltene chronisch-progrediente, stenookklusive Arteriopathie der intrakraniellen Hirnbasisarterien dar, die mit einem veränderten vaskulären Netzwerk einhergeht. Betroffen sind in erster Linie die distalen Anteile der A. carotis interna (ICA) sowie die proximalen Anteile der A. cerebri media (MCA) und A. cerebri anterior (ACA) (Natori et al. 1997, Scott et al. 2009). Allerdings sind bei circa einem Drittel der Patienten auch die Aa. cerebri posteriores (PCA) mit betroffen (Yamada et al. 1995, Hishikawa et al. 2013). Charakteristisch und für die Diagnose essenziell ist ein bilateraler Befall der Arterien, wobei die Erkrankung unilateral beginnen und auch im Verlauf asymmetrisch ausgeprägt sein kann. Bedingt durch die zunehmende Hypoperfusion im Versorgungsgebiet der betroffenen Gefäße kommt es zu einer kompensatorischen Entwicklung eines feinen, arteriellen Kollateralnetzwerks an der Hirnbasis sowie an der kortikalen Oberfläche. Die Ausbildung dieses Kollateralnetzwerks ist kennzeichnend und namensgebend für die Erkrankung: Die Kollateralgefäße an der Hirnbasis wurden erstmalig in Japan im Rahmen von Angiographien durch ihre charakteristische Erscheinung als sog. „moyamoya“ (Englisch: „a puff of smoke“, ins Deutsche übersetzt: „Rauchwolke“) bezeichnet (Suzuki et al. 1969).

Die erstmalige deskriptive Beschreibung der Moyamoya-Erkrankung erfolgte bereits 1957 in Japan durch Takeuchi und Shimizu als Erkrankung mit Hypoplasie der bilateralen A. carotis interna (Kleinloog et al. 2012). Im Jahr 1969 erfolgte dann durch Suzuki und Takaku die Bezeichnung „Moyamoya“. Die Namensgebung wurde seitdem von der „International Classification of Diseases“ für die spezifische Krankheitsbezeichnung weitergeführt und etablierte sich (Fukui et al. 1997).

Die internationale Nomenklatur und die diagnostischen Leitlinien differenzieren grundsätzlich zwischen der MMD und dem „Moyamoya-Syndrom“ (Fukui et al. 1997, Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis 2012):

Bei der MMD handelt es sich definitionsgemäß um eine idiopathische Erkrankung, bei der sicher genetische, aber auch zum Teil unbekannte Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Beim Moyamoya-Syndrom hingegen gehen die progredienten intrakraniellen

Stenosen auf bekannte vaskuläre (arteriosklerotische) Risikofaktoren zurück oder treten im Rahmen anderer vaskulärer Erkrankungen (u.a. Vaskulitiden, Dissektionen) auf. Beim Moyamoya-Syndrom können auch unilaterale Verlaufsformen vorkommen. Die konkreten Unterscheidungskriterien/–merkmale werden in dem Kapitel „Diagnostische Kriterien“ ausführlicher thematisiert.

1.2 Epidemiologie

Epidemiologische Daten zu der Moyamoya-Erkrankung sind aufgrund der niedrigen Inzidenzzahlen außerhalb der ostasiatischen Länder nur spärlich vorhanden. Zur Inzidenz und Prävalenz der MMD in Europa liegen wenige epidemiologische Untersuchungen vor. Zwischen den Jahren 1993 und 1997 wurden 163 Patienten innerhalb Europas registriert, was zum damaligen Zeitpunkt einem Zehntel, also 0.035 pro 100.000 Einwohner, der Inzidenz in Japan entsprach (Yonekawa et al. 1997). Aktuellere Daten zeigen nun allein in Deutschland mehr als 450 registrierte MMD-Neudiagnosen vom Jahre 2008 bis 2017 (Wenz. et al. 2017, Kraemer et al. 2018, Acker et al. 2015). Für die amerikanische Bevölkerung liegen nur einige epidemiologische Studien zur MMD vor, die eine Inzidenz von 0.086 pro 100.000 Einwohner innerhalb einzelner Bundesstaaten (California, Washington) zeigten. Im Zeitraum von 2005 bis 2008 wurden daneben 7437 neue MMD-Fälle USA-weit registriert, wobei davon ca. 48% Kaukasier waren (Kainth et al. 2013).

Da die MMD um ein Vielfaches häufiger in Ostasien vorkommt, liegen aus dieser Region auch die aussagekräftigsten epidemiologischen Daten vor. Epidemiologische Studien in Japan zeigten bezogen auf das Jahr 1995 eine Prävalenz der MMD von ca. 3.14 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 0,35 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (Wakai et al. 1997). Studien vom Jahr 2003 sowie Untersuchungen zwischen den Jahren 2002 bis 2006 zeigten eine höhere Prävalenz von 6.03-10.5 pro 100.000 Einwohner und Inzidenz mit 0.54-0.94 Neuerkrankten pro 100.000 Einwohner in Japan (Baba et al. 2008). Dabei sind Frauen von der MMD häufiger betroffen als Männer. Die Relation zwischen Männern zu Frauen betrug in etwa 1: 2.2 (Kim et al. 2016). Ca. 10-15% der Erkrankten zeigten eine familiäre Disposition. Es wird angenommen, dass das Risiko für die MMD bei positiver Familienanamnese ca. 30- bis 40-fach höher ist als in

der Allgemeinbevölkerung (Oki et al. 2010). Grundsätzlich weist die Inzidenz der MMD zwei Altersgipfel auf: Erstens zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr und zweitens zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr. Studien zur MMD in Korea und Taiwan zeigten im Vergleich zu Japan ähnliche Prävalenzen und Inzidenzen. In Korea zeigte sich jedoch der erste Häufigkeitsgipfel an Neuerkrankungen schon bei Kindern zwischen dem 5. und 14. Lebensjahr (Wakai et al. 1997, Kim et al. 2016).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der MMD ist bisher nicht vollständig aufgeklärt, obwohl gerade im letzten Jahrzehnt zahlreiche und neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Genetische Analysen legen entweder einen polygenetischen oder autosomalen Erbgang mit inkompletter Penetranz nahe, durch den sich die familiäre Häufung erklären lässt (Achrol et al. 2009). Es wurden bereits verschiedene Gen-Loci analysiert, die mit der MMD assoziiert sind. Diskutiert wird derzeit besonders das RNF213-Gen (17q25-ter-region), welches vor allem innerhalb der ostasiatischen Population als Suszeptibilitäts-Gen angesehen wird. Spezielle Polymorphismen wurden bei 95% der Patienten mit familiärer Ausprägung und zu 79% bei den sporadisch Erkrankten gefunden. Außerdem korrelieren die RNF213-Polymorphismen mit frühen und vor allem schweren Verläufen der MMD (Weinberg et al. 2011, Kim et al. 2016). Daneben wurden in molekularbiologischen Untersuchungen bezüglich der Ausbildung des typischen kollateralen Netzwerks eine Überexpression des vascular endothelial growth factors (VEGF), des hypoxia-inducing factor-1a (HIF-1a) und des transformig growth factors- β 1 (TGF- β 1) festgestellt (Kim et al. 2016).

In den histopathologischen Untersuchungen der ICA bei MMD-Patienten konnten unter anderem folgende Gefäßwandveränderungen festgestellt werden: Eine exzentrische, fibrozelluläre Verdickung der Gefäßintima, eine abnorme Proliferation glatter alpha-Aktin-positiver-Muskelzellen, eine verminderte Mediadicke, eine prominente morphologisch veränderte, fragmentierte oder duplizierte Lamina elastica interna, ein Vorkommen von Mikroaneurysmen und das Fehlen von inflammatorischer Aktivität und arteriosklerotisch-bedingten Prozessen (Hosoda et al. 1997, Scott et al. 2009). Es wird vermutet, dass durch die progrediente Stenosierung bis hin zur Okklusion der intrakraniellen Gefäße um

das sogenannte „Karotis-T“ eine Hypoxie-vermittelte Kollateralenbildung induziert wird. In Studien, die sich mit altersabhängigen und histologischen Veränderungen der MMD befasst haben, konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich der morphologisch-strukturellen Veränderungen hinsichtlich unterschiedlicher Altersgruppen festgestellt werden. Daneben wird von der Existenz eines intrakraniellen pro-angiogenen Umfelds ausgegangen. Dieses beeinflusst durch die Überexpression der obig genannten angiogenen Faktoren das Proliferationsumfeld. Die dadurch entstehenden, zunehmenden Stenosierungen der proximalen zerebralen Arterien wirken auf dieses pro-angiogene Umfeld selbstverstärkend, sodass eine Art Circulus vitiosus entsteht. Dies initiiert die Bildung eines kompensatorisch angelegten Netzwerks (Kim et al. 2016, Guo et al. 2009).

1.4 Klinische Symptomatik

Symptome können bei der MMD infolge der progredienten Stenosierung proximaler Hirnbasisarterien mit konsekutiv gestörter zerebraler Hämodynamik auftreten. Aufgrund der meist langsam-progredienten Zunahme der Stenosen mit Ausbildung unterschiedlicher Kollateralkreisläufe kann die Erkrankung über Jahre asymptomatisch verlaufen (Scott et al. 2009). Das Auftreten von Symptomen und deren Schweregrad hängen somit wesentlich vom Stenose-Grad, der Qualität der Kollateralversorgung sowie der individuellen Gefäßanatomie im Bereich des Circulus arteriosus cerebri (Willisii) ab (Fujimura et al. 2016). Die Art der Symptome wiederum wird durch die betroffenen Hirnareale bestimmt. Generell können zwei mögliche „Symptom-Kategorien“ unterschieden werden:

1. Klinische Symptome, die durch zerebrale Ischämien zustande kommen, wobei sowohl embolische als auch hämodynamische Mechanismen eine Rolle spielen können.
2. Symptome, die durch Hämorrhagien im Bereich des fragilen, fein-arteriellen Kollateralnetzes entstehen. Auch ohne Ischämie oder Blutung kann es zu Symptomen, wie z.B. zu Kopfschmerzen kommen, die als meningeales Reizsymptom infolge dilatierter Kollateralgefäße in diesem Bereich entstehen.

Typisch für die Erkrankung sind häufig rezidivierende transitorisch-ischämische Attacken (TIAs) mit flüchtigen fokalneurologischen Defiziten unterschiedlicher Art. Topographisch gesehen sind insbesondere auf das MCA-Territorium bezogene herdneurologische Defizite wie Hemiparesen, Hemihypästhesien, Dysarthrien und Aphasien häufige Symptome. Diese treten besonders bei jungen MMD- Patienten (70%) auf (Kim et al. 2004, Kim et al. 2010). Bei den ischämischen Schlaganfällen dominieren zahlenmäßig kortikale Ischämien (55,6%) sowie Grenzzoneninfarkte (38,9%), seltener Infarkte im Bereich der Basalganglien (5,6%) (Xie et al. 2015). Hämorrhagische Ereignisse werden vor allem intraventrikulär (37,6- 42%) sowie im Bereich der Basalganglien (22,6%-40%) oder im Subarachnoidalraum (16,7%) beobachtet (Nah et al. 2012, Saeki et al. 1997).

Ferner sind in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung besonders kognitive Störungen und Persönlichkeitsveränderungen durch die chronisch-zerebrale Hypoperfusion zu beobachten. Weitere regelmäßig anzutreffende Symptome sind chronische Kopfschmerzen und epileptische Anfälle, die vor allem bei jüngeren MMD-Patienten vorkommen (Hishikawa et al. 2016). Als mögliche Mechanismen für das Auftreten von Kopfschmerzen werden dabei ein herabgesetzter zerebraler Blutfluss und eine reduzierte zerebrale Reservekapazität diskutiert (Okada et al. 2012). Daneben sind auch Bewegungsstörungen in Form von choreatischen Bewegungen, Dystonien, Dyskinesien zu beobachten, die durch Ischämien im Bereich der thalamo-striatalen Verschaltungen entstehen (Nogawa et al. 2010). Darüber hinaus kommt es bei der MMD gehäuft zur Entstehung von Aneurysmen, die ebenfalls eine potenzielle Blutungsquelle darstellen (Lubman et al. 2003, Kim et al.2016). Das Alter der Patienten und deren ethnische Zugehörigkeit scheinen ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen zu haben. So werden Hämorrhagien häufiger (ca.40%) bei Erwachsenen und Asiaten als bei Kindern und Kaukasiern beobachtet (Han et al. 1997, Han et al. 2000).

1.5 Diagnostische bildgebende Verfahren

1.5.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA stellt bis heute den Goldstandard zur Diagnose der Moyamoya-Erkrankung dar. Sie ermöglicht als invasives Verfahren die Visualisierung des arteriellen Gefäßsystems mit seinen kleineren Arterien und liefert die beste Aussage über den Grad und die

Morphologie der stenookklusiven Prozesse innerhalb der verschiedenen Abschnitte der A. carotis interna sowie die Darstellung des Moyamoya-typischen Kollateralnetzwerks (Hasuo et al. 1985, Li et al. 2007). Als dynamisches Verfahren erlaubt die DSA auch Aussagen zur hämodynamischen Relevanz der Stenosen (Dynamik der Kontrastmittelausbreitung) und durch die individuelle Untersuchung der einzelnen hirnersorgenden Arterien auch eine hervorragende Beurteilung der Qualität von Kollateralen (Piao et al. 2015).

1.5.2 Magnetresonanz-Angiographie (MRA)

Die MRA stellt ein nichtinvasives bildegebendes Verfahren dar. Es lassen sich dabei folgende Formen der MRA abgrenzen: Die Kontrastverstärkte MRA (KM-MRA), bei der es zum Einsatz eines Kontrastmittels kommt, das die intravasale T1-Relaxationszeit verkürzt. Es lassen sich durch diese Methode stark T1-gewichtete Aufnahmen generieren, die besonders gut den Blutfluss darstellen.

Die Time-of-Flight-MRA (TOF-MRA) stellt eine MRA-Technik dar, die die Darstellung des arteriellen und venösen Gefäßsystems ohne die Verwendung eines Kontrastmittels gewährleistet. Das Prinzip basiert auf der Tatsache, dass einströmendes Blut eine höhere Magnetisierung als das umliegende, stationäre Gewebe aufweist, da Letzteres durch wiederholt eingestrahlte Hochfrequenz-Impulse abgesättigt wird. Das frisch in die Gefäße einströmende Blut generiert durch seine höhere Magnetisierung ein sehr hohes MR-Signal, sodass die Gefäße signalreicher dargestellt werden (Ivancevic et al. 2009).

So dient die MRA der direkten Gefäßdarstellung, weist aber ein geringeres räumliches Auflösungsvermögen im Vergleich zur DSA auf (Cashen et al. 2006). In der exakten Quantifizierung der Stenosen und deren hämodynamischer Relevanz sowie in der Beurteilung von Kollateralen ist die MRA der DSA unterlegen. In der Moyamoya-Diagnostik kann die MRA mittels definierter Kriterien statt der DSA genutzt werden. Eine besondere Bedeutung kommt ihr bei der diagnostischen Untersuchung bei Kindern aufgrund ihres nichtinvasiven Charakters zu (Yun et al. 2009, Piao et al. 2015).

1.5.3 Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT dient in erster Linie der Detektion chronischer und akuter Ischämien, wobei sich über die Lokalisation und Form der Ischämien Rückschlüsse auf die Ätiologie ziehen lassen können (embolisch, hämodynamisch). Bei der MMD wird die MRT verwendet, um ischämische und hämorrhagische Läsionen des Hirnparenchyms darzustellen.

Eine MMD-verursachte verminderte kortikale Durchblutung kann durch FLAIR-Sequenzen abgeleitet werden. Des Weiteren können mithilfe der Sequenzen in T2-Wichtungen Okklusionen um den Circulus arteriosus cerebri (WILLISII) sowie MMD-typische Gefäßdilataionen über ein erhöhtes T2-Signal detektiert werden (Yamada et al. 1995).

1.5.4 Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) und Positronenemissionstomografie (PET)

SPECT und PET dienen als Messmöglichkeit der zerebralen Perfusion und damit der Evaluation der zerebralen Hämodynamik. Bei der SPECT kann methodisch mittels intravenöser Applikation eines radioaktiv-markierten Perfusionstracers die zerebrale Perfusion dargestellt werden. Meist wird gleichzeitig zur SPECT eine Azetazolamid-Belastung durchgeführt (DIAMOX), mit dem Ziel der Beurteilung der zerebrovaskulären Reservekapazität (CVR). Die hochgradigen Stenosen bedingen, dass die Fähigkeit und Erhaltung eines bedarfsgerechten zerebralen Perfusionsflusses durch autoregulatorische Mechanismen unter Umständen eingeschränkt sind. Physiologischerweise kommt es unter Einfluss des vasodilatativen Azetazolamids zu einer Dilatation der Widerstandgefäße (Arteriolen) und damit zu einem Anstieg des zerebralen Blutfluss (CBF). Bei hochgradigen, proximalen Stenosen sind die Arteriolen jedoch bereits reaktiv maximal dilatiert, um einen ausreichenden CBF zu gewährleisten. Durch die Applikation von Azetazolamid ist keine weitere Dilatation möglich - es kommt zu keinem Anstieg des CBF (So et al. 2005).

Im Rahmen der PET werden nach Applikation eines Radiopharmakons Schnittbilder erzeugt, die mittels der Darstellung der Verteilung und des Zerfalls des Radiopharmakons die zerebrale Durchblutung und den zerebralen Energiestoffwechsel darstellen können. SPECT und PET werden auch nach Anlage eines Bypass bei MMD zur Therapiekontrolle verwendet (Kuroda et al. 2008).

1.5.5 Sonographie/ Ultraschall

Die Farbduplexsonographie ist eine nichtinvasive bildgebende Ultraschallmethode in Echtzeit, die in erster Linie die Quantifizierung von Blutflußgeschwindigkeiten, Blutflußvolumina und Pulsatilitäten ermöglicht und somit eine besondere Aussagekraft bezüglich der hämodynamischen Verhältnisse in einem vaskulären System gewährleistet. Mittels extrakranieller Farbduplexsonographie lassen sich im Halsbereich vor allem die großen hirnersorgenden Arterien (A. carotis communis (CCA), A. carotis interna (ICA), A. carotis externa (ECA) und A. vertebralis (VA)) sowohl morphologisch (im Gewebeschnittbild, auch B-Bild genannt) als auch hämodynamisch (Dopplerverfahren) sehr genau analysieren (Schuknecht et al. 1996). Die relativ hohen US-Frequenzen (7,5-11 MHz) des Linearschallkopfes erlauben aber auch die zuverlässige Darstellung sehr oberflächennaher, kaliberschwächerer Arterien wie der A. temporalis superficialis (STA) (Lauwerys et al. 1997). Die transkraniale Dopplersonographie (TCD) und als weiterentwickelte Methode die transkraniale Farbduplexsonographie (transcranial color-coded sonography: TCCS) ermöglichen die Untersuchung aller intrakranieller Hirnbasisarterien sowie zahlreicher venöser Blutleiter. Durch die TCCS können intrakranielle Stenosen und Okklusionen sowie Kollateralkreisläufe erfasst und quantifiziert werden. Darüberhinaus können auch intrakranielle vaskuläre Malformationen wie Angiome und arterio-venöse Fisteln untersucht werden und dynamische Veränderungen des Gefäßstatus beispielsweise im Rahmen von Vasospasmen und Rekanalisationen teilweise in Echtzeit erfasst werden (Lupetin et al. 1995, Kirsch et al. 2013). Der diagnostische Stellenwert des US bei der MMD wurde in einigen Arbeiten untersucht (Halpern et al. 1995, Ruan et al. 2006, Lee et al. 2004, Pan et al. 2016). Lee et al. (2004) haben mithilfe des TCCS in einer Korrelationsstudie zu MRA-Befunden bei MMD-Patienten mit Schweregraden 1-3 untersucht, inwieweit durch die hämodynamischen Parameter -mittlere Blutflussgeschwindigkeit (BFG) und Pulsatilitätsindex (PI)- gleichwertige diagnostische Aussagen über den Schweregrad der MMD getroffen werden können. Es fand sich eine gute Übereinstimmung zwischen den TCCS-Messungen und den MRA-Befunden bezüglich der MMD-Schweregrade. Außerdem zeigten Pan et al. (2016), dass die präoperative TCCS frühzeitig eine sehr gute Aussagekraft darüber hat, welche intrakraniellen Arterien besonders an der kompensatorischen Kollateralbildung bei der MMD beteiligt sind. Laut Pan et al. (2016) würde bei Revaskularisation der MMD-Patienten das Schützen dieser frühzeitig-erkannten kompensatorischen Anastomosen

das Risiko für peri- und postoperative Komplikationen senken. Studienergebnisse wie die von Ruan et al. (2006) und Muttaqin et al. (1993) deuten daraufhin, dass Verfahren wie der Power Doppler (PD) und Color Doppler (CD) den hämodynamischen Status in schwer stenosierte Gefäßen besser widerspiegeln können als die DSA. Trotz dieses Potentials gehört der diagnostische US mit seinen verschiedenen Verfahren bisher nur begrenzt zu der routinemäßigen, präoperativen Diagnostik der MMD (Halpern et al. 1995, Ruan et al. 2006, Pan et al. 2016). Die Anwendung des US bei MMD beschränkt sich allerdings nicht nur auf die Detektion und Quantifizierung der intrakraniellen Stenosen, sondern dient auch der Therapiekontrolle nach indirekter und direkter Bypass-Operation. Die durch die Bypassanlage entstehende Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit und Pulsatilität in den Feeder-Gefäßen lassen sich sonographisch quantifizieren und ermöglichen Rückschlüsse bzgl. Bypass- Funktionalität und -Qualität (Yeh et al. 2017, Kraemer et al. 2012, Wu et al. 2011, Hirai et al. 2005). Hirai et al. (2005) zeigten in ihrer Arbeit einen Anstieg der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (BFG) in der STA nach extra-intrakraniell Bypass im Vergleich zum präoperativen Befund. Ferner fand sich postoperativ in den Ultraschall-gestützten Messungen eine signifikante Korrelation der STA-BFG mit dem zerebralen Blutflussvolumen (BFV). Wu et al. (2011) wiesen in einem postoperativen 3-Monats-Follow up dopplersonographisch einen deutlichen Anstieg der BFG und Abfall der Pulsatilität in der STA bei suffizientem Bypass nach. Bei Okklusion des Bypasses fiel die BFG dagegen ab. Cut-off-Werte für die zuverlässige Diagnose eines insuffizienten Bypasses wurden allerdings nicht erarbeitet. Kraemer et al. (2012) fanden postoperativ einen Anstieg der diastolischen BFG von bis zu 143% in der STA, während die systolische BFG um durchschnittlich 36% anstieg. Die diastolische BFG wurde dabei als der sensitivere Parameter angesehen. Systematische Untersuchungen zum BVF in den Feedern des Bypasses fehlen bisher genauso wie reliable Grenzwerte zur Differenzierung unterschiedlicher Bypass-Qualitäten.

Auch bei MMD-Patienten mit indirekter Revaskularisation liegen US-Untersuchungen zur Beurteilung der postoperativen Kollateralentwicklung vor.

Ogawa et al. (2017) untersuchten in diesem Zusammenhang mittels Farbduplexsonographie die Entwicklung des Kollateralkreislauf postoperativ nach indirekter Revaskularisation. Dabei korrelierte ein drastischer Abfall des PI mit einer guten Durchblutungssituation postoperativ. Zudem wurden die fehlende Abnahme des PI zusammen mit fehlendem Anstieg der BFG als zuverlässige Marker für eine schlechte Revaskularisation gewertet.

Yeh et al. (2018) verglichen die postoperative Kollateralentwicklung von pädiatrischen und erwachsenen MMD-Patienten nach indirekter Revaskularisation. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten besonders bei den pädiatrischen Patienten einen signifikanten Anstieg der EDV, des PSV und eine Abnahme des PI sowie RI im Vergleich zu erwachsenen MMD-Patienten. Diese Ergebnisse korrelierten dabei signifikant mit den DSA-Befunden der Patienten.

Anhand der aufgeführten Studien wird ersichtlich, dass US-Verfahren bei postoperativen Verlaufskontrollen von MMD-Patienten derzeit einen aktuellen Forschungsgegenstand darstellen.

1.6 Diagnostische Kriterien

Genetische Faktoren und Umwelteinflüsse werden für die Entstehung der MMD verantwortlich gemacht. Abgegrenzt wird eine symptomatische Form, die als Moyamoya-Syndrom bezeichnet wird. Letztere weist eine Assoziation zu verschiedenen anderen Erkrankungen auf: Arteriosklerose, Autoimmunerkrankungen, Meningitis, Morbus Recklinghausen, Down-Syndrom. Innerhalb der Nomenklatur wird in diesem Kontext deshalb zwischen der eigentlichen idiopathischen Moyamoya-Erkrankung, auch „definitive moyamoya disease“, dem sogenannten „Quasi-Moyamoya-Syndrom“ und einer „probable moyamoya disease“ differenziert (Tabelle 1). Die beiden Letzteren werden auch zusammenfassend unter den Begriff „Moyamoya-Syndrom“ gefasst. Diese Unterscheidung und Kategorisierung basiert auf Grundlage der morphologischen Ausprägung und Muster in Angiographien sowie histopathologischen Befunden (Fujimura et al. 2015, Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis 2012):

Abbildung 1. Moyamoya Disease und Syndrom. (Übernommen und bearbeitet aus Fujimura et al. Diagnosis of Moyamoya Disease: International Standard and Regional Differences, *Neurol Med Chir* 2015;33(3):189-193.

	Affected hemisphere (steno-occlusive side)	Association of underlying disease	Healthcare benefit by the government (Japan)
Definitive moyamoya disease	Bilateral	None	Yes
Quasi-moyamoya disease	Bilateral or unilateral	Yes**	None
Probable moyamoya disease*	Unilateral	None	None

*: moyamoya disease with unilateral involvement, **: atherosclerosis, autoimmune diseases, meningitis, von Recklinghausen's disease, brain tumors, Down syndrome, traumatic brain injury, cranial irradiation, hyperthyroidism, etc.

Die Diagnose der definitiven MMD basiert nach Fukui et al. (1997) auf 4 Säulen unterschiedlicher Kriterien: 1. Angiographische Befunde mittels DSA oder MRA, 2. Angiographisches-Staging nach SUZUKI, 3. Histopathologische und genetische Befunde, 4. Ausschluss einer unilateralen Beteiligung der MMD und Ausschluss von Differentialdiagnosen mit demselben Läsionsmuster. Im Folgenden werden die einzelnen Punkte nach den Kriterien von Fukui et al. (1997) detaillierter dargestellt (s. Tabelle 1.):

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien für die Moyamoya-Erkrankung (MMD) nach Fukui et al. (1997). * nicht in den Kriterien von Fukui et al. 1997 enthalten

Kriterium	Definition	Für MMD-Diagnose:
1. Bildgebung Angiographische DSA oder MRA Befunde	(1) Stenose/Okklusion der terminalen ICA- oder proximalen ACA, MCA (2) Bilaterale Läsionen (3) Abnormes Kollateralnetzwerk nahe des stenookklusiven Gefäßes	obligat
2. Angiographisches Staging (SUZUKI)	(1) Supraselläre ICA-Stenose (2) MMD-typische Kollateralen (3) Progressive ICA Stenose und intensivere MMD-Kollateralen (4) ECA – Kollateralen (5) Intensivierung der ECA- Kollateralen (6) Totale Okklusion der ICA und keine MMD-Kollateralen	obligat
3. Histopathologie (und Genetik)	(1) Gefäßintimahyperplasie (2) ausgedünnte Mediaschicht (3) fragmentierte Lamina elastica interna *Genetik: ggf. Analyse des RNF213-Gens	obligat
4. Ausschluss von Differentialdiagnosen mit demselben Läsionsmuster	(1) Einseitiger Befall (probable moyamoya) (2) Oder Meningitis, Arteriosklerose, Autoimmunerkrankungen, Tumoren, Down-Syndrom, Morbus Recklinghausen, Traumata u.a.	obligat

Die Diagnose einer definitiven Moyamoya-Erkrankung ist gegeben, wenn alle aufgeführten Kriterien der Kategorien von 1.-4. erfüllt sind - fakultativ ist der genetische Polymorphismus im RNF213-Gen.

1.7 Therapie

1.7.1 Optionen

Die Behandlung der MMD ist abhängig von der Progredienz und Aggressivität/Ausprägung der Erkrankung. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht. Die konservative Therapie besteht im Wesentlichen aus der prophylaktischen Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) oder der Initiierung einer oralen Antikoagulation. Deren Nutzen ist nicht eindeutig belegt; Thrombozytenaggregationshemmer werden aber allgemein auch von Expertengremien empfohlen (Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis 2012).

Die bis dato stellt die effektivste Therapie zur Verbesserung der zerebralen Perfusion und Aufrechterhaltung eines ausreichenden zerebralen Blutflussvolumens (CBF) die chirurgische Revaskularisation dar. Anhand von verschiedenen Kohorten- und Beobachtungsstudien konnte eine Reduktion sowohl des Schlaganfallrisikos, als auch langfristiger kognitiver Einbußen gezeigt werden (Abla et al. 2013, Guzman et al. 2009, Smith and Scott 2012). Die chirurgischen Therapieoptionen umfassen die direkte und indirekte Revaskularisierung (Vajkoczy et al.1999). Bei der direkten Form wird in den meisten Fällen ein Bypass zwischen der A. temporalis superficialis (STA) und einem peripheren Ast der MCA (M4-Segment) gelegt (sog. STA-MCA-Bypass) (Vilela and Newell 2008). Unterschieden werden bei den extra-intrakraniellen Bypässen (EC-IC-Bypässen) dabei grundlegend zwischen sogenannten „high-flow“ und „low-flow“ Bypass-Formen. Bei den high-flow EC-IC-Bypässen wird als Bypass-Transplantat die Vena saphena magna oder die A. radialis verwendet. Diese Transplantate befinden sich häufig zwischen A. carotis communis und der intrakranielle ICA, MCA, PCA oder VA. Bei einem low-flow Bypass wird ohne Interponat ein direkter Bypass zwischen der Spenderarterie und dem intrakraniellen Empfängergefäß unter Verwendung einer End-zu-Seit-

Anastomose angelegt. Die Anlage eines high-flow-Bypass weist hierbei ein wesentlich höheres Risiko als die Anlage eines low-flow-Bypass auf (Sia and Morgan 2013, Gazyakan et al. 2015). Bei der indirekten Form wird die STA entweder direkt mit den Hirnhäuten (Dura oder Pia mater) oder über ein Muskel-Interponat (M. temporalis) mit der Hirnhaut verbunden und dadurch eine Neovaskularisation mit Verbesserung der zerebralen Perfusion indiziert (Enzephaloduroarteriosynangiosis, Enzephalomyosynangiosis) (Acker et al. 2018). Indirekte Verfahren werden vor allem bei Kindern angewendet, während bei Erwachsenen die direkte Bypass-Chirurgie die Regel ist. Gegenstand anhaltender Diskussionen ist die exakte Indikationsstellung und der beste Zeitpunkt für eine chirurgische Therapie. Weitgehende Einigkeit besteht darin, bei symptomatischen Patienten die betroffene Seite zu behandeln; der Umgang mit der asymptomatischen kontralateralen Hemisphäre oder beschwerdefreien Patienten ist jedoch umstritten. Die wesentlichen Argumente für einen Bypass sind eine schlechte Kollateralisation sowie eine eingeschränkte zerebrale Reservekapazität (detektierbar mittels Diamox-TCD, Xenon-CT, Diamox-SPECT oder H₂O-PET). Erschwert wird die Indikationsstellung auch durch den individuell sehr unterschiedlichen Spontanverlauf der MMD. Allgemein wird die Indikation zur chirurgischen Revaskularisation bei Kindern großzügiger gestellt, da eine frühe Manifestation als Indikator einer aggressiveren Verlaufsform gilt (Kim et al. 2016).

Die Effektivität medikamentöser Therapien wurde bisher in nur wenigen Studien untersucht. Als medikamentöser Ansatz werden besonders Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt, um embolische Ausschwemmungen von Mikrothromben im Bereich der arteriellen Stenosen zu verhindern.

Yamada et al. (2016) untersuchten die Effekte der operativen Therapie im Vergleich zur Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in einem zehn Jahres- Follow- Up bei MMD-Patienten: Das Risiko für das erneute Auftreten von zerebralen Infarkten in den folgenden fünf Jahren war bei Patienten mit reiner Thrombozytenaggregationshemmung um mehr als das Doppelte erhöht (3,8% vs. 1,8%). Es konnte bisher auch kein Benefit durch die zusätzliche postoperative Gabe von ASS bzgl. Bypass-Qualität und langfristigem klinischem Outcome gefunden werden (Zhao et al. 2017). Aufgrund der zu geringen Evidenz bezüglich des Nutzens einer Therapie mit ASS als Alternative zur chirurgischen Revaskularisation existiert bisher auch kein internationaler Konsensus über den Einsatz von ASS (Kraemer et al. 2011). Bei im Vordergrund stehenden

Kopfschmerzen als Symptom wird der Einsatz von Kalzium-Kanal-Blockern und bei epileptischen Anfällen eine antikonvulsive Therapie empfohlen (Scott und Smith 2011, Burke et al, 2009).

1.7.2 Komplikationen und Outcome

Die bislang erhobenen Daten in der Literatur zu einem langfristig offenen und funktionsfähigen Bypass sind sehr gut. Angaben hierzu schwanken zwischen 93 und 96% (Kim et al. 2016, Kraemer et al. 2018, Xu et al. 2012). Die Zahlen zu postoperativen Komplikationen sind aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiträume, Fallzahlen sowie des Alters der MMD-Patienten heterogen. Die häufigsten Komplikationen sind ischämische und hämorrhagische Ereignisse. In einer Metaanalyse zum Kurz- (<30 Tage nach Bypass-Anlage) und Langzeitverlauf (>30 Tage nach Bypass-Anlage) fanden sich Hämorrhagien in 3.8% bzw. 3.6% und Ischämien in 3.2% bzw. 3.9% (Sun et al. 2016). In einer Arbeit zu Kindern sind nach direkter Revaskularisation Komplikationen bei 17,6% [Infarkte (2,9%), transiente neurologische Defizite (8.8%), Krampfanfälle (5,9%)] der Patienten gefunden worden (Zhao et al. 2019).

Das postoperative Hyperperfusionssyndroms (HS) wird als relevante Komplikation mit einer sehr unterschiedlichen Inzidenz zwischen ca. 0,4% und 20% angegeben (Yu et al. 2016). Beim HS kann es aufgrund eines signifikant erhöhten Blutflusses in der Anastomose zu transienten, fokalneurologischen Symptomen kommen; erwachsene MMD-Patienten sind häufiger betroffen als Kinder (Fujimura et al. 2009, Mesiwala et al. 2008).

Die Prozentzahlen zu nicht-durchgängigen, insuffizienten Bypässen mit anschließender Revision sind in der Literatur uneinheitlich, da viele Studien sich bezüglich ihrer Patientenzahl, Operationsverfahren, Beobachtungszeiträume sowie Revaskularisations-Methoden unterscheiden. In der retrospektiven Kohortenstudie von Funaki et al. (2015) mit 140 direkten Revaskularisationen konnte postoperativ bei 9.3% der Patienten ein nicht funktionsfähiger Bypass nach sechsmonatiger Verlaufskontrolle mittels Diffusionsgewichteter (DW)- MRT und MRA festgestellt werden. Dabei traten in 2,9%

kortikale und subkortikale Infarkte auf und in 6,4% fand sich eine Progression der Stenosen in der ICA, ACA, MCA oder PCA.

Teo et al. (2017) berichten in ihrer Studie mit 1244 Bypass-Anlagen, die zwischen 1998 und 2014 operiert wurden, dass bei 1.4% der Patienten mit direkter Revaskularisation eine erneute Revaskularisation wegen Bypass-Versagen notwendig war. Gründe für die erneute Revaskularisation nach direktem Bypass waren bei diesen Patienten das Auftreten von TIAs (68.4 %), ischämischen Infarkten (15.8%), hämorrhagischen Infarkten (10.5%) und Bypass-Okklusionen (5.3%). Neuere Daten von Narisawa et al. (2019) zeigen eine Komplikationsraten von 12.8% nach Bypass-Anlagen bei MMD.

1.7.3 Verlaufskontrolle

Der Erfolg der Revaskularisation kann wird mittels verschiedener bildgebender Verfahren überprüft werden. Für die Beurteilung der Bypass-Qualität ist die DSA der Goldstandard. Weitere etablierte Methoden sind die CT-Angiographie, kontrastverstärkte MRA sowie die TOF-MRA, Xenon-CT, SPECT mit DIAMOX-Test und die PET (Tsuchiya et al. 2005). Der Ultraschall gehört demgegenüber bisher nicht zur Standarddiagnostik, da nur einige kleinere Fallserien existieren, in denen die Qualität des Bypasses dopplersonographisch untersucht wurde (Kraemer et al. 2012, Low et al. 2015, Wu et al. 2011). Dabei wurden vor allem die Flussgeschwindigkeiten und Pulsatilitäten analysiert und mit den präoperativ-gemessenen Werten verglichen. Wie in dem vorangegangenen Kapitel 5.5 dargestellt, wurden dabei die PSV, die EDV und das RI als postoperativ reliable Parameter untersucht, um eine Aussage über die Bypass-Qualität zu tätigen (Hirai et al. 2006, Kraemer et al. 2012, Yeh et al. 2017). Jedoch fehlen bisher noch validierte Grenzwerte für die Beurteilung der Bypass-Qualität.

2. Zielsetzung

2.1 Hypothesen

Bei der MMD stellt die chirurgische Revaskularisation die effektivste Therapie zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden zerebralen Blutflussvolumens dar. Die Prognose der Patienten mit MMD nach Operation hängt dabei entscheidend von der Kapazität des angelegten Bypasses ab. In den meisten Fällen erfolgt dabei bei direkter Revaskularisation eine Bypassanlage zwischen der STA und einem peripheren Ast der MCA. Der Goldstandard für die postoperative Bypass-Beurteilung ist die DSA. Die Duplexsonographie ist dagegen bisher nicht etabliert. Der Hintergrund für die Eignung der Farbduplexsonographie liegt in der postoperativ veränderten Flussdynamik in den Feeder-Gefäßen begründet. Die Kapazität eines Bypasses bemisst sich primär anhand der Menge des durch ihn transportierten Blutes. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass sich die Kapazität des Bypasses proportional zur BFG und insbesondere zum BVF in den Feeder-Gefäßen verhält. Die wesentlichen Feeder (STA und deren Trägergefäß die ECA) sind duplexsonographisch gut zu beurteilen. Der durch den Bypass permanent erhöhte Blutfluss und Perfusionsdruck in diesen Gefäßen führt zu einer Vasodilatation. Entsprechend des Hagen-Poiseuille-Gesetzes sollte somit der Anstieg des BVF gegenüber dem der BFG bei suffizientem Bypass größer sein. Gleichzeitig sollten die hämodynamischen Veränderungen in der STA ausgeprägter sein als in der ECA, deren Blut ja nur zu einem Teil den Bypass versorgt.

Demnach könnte sich der BVF in der STA als besonders präziser Marker zur Quantifizierung der Bypass-Qualität eignen. Die Vasodilatation der Feeder führt auch zu einer Reduktion des peripheren Widerstandes und somit zu einer Abnahme der Pulsatilität in diesen Gefäßen. Insofern könnte auch der Pulsatilitätsindex (PI) in der STA und ECA ein interessanter Marker zur Beurteilung des Bypasses sein. Eine besonders hohe Kapazität des Bypasses kann aufgrund des hohen Perfusionsdruckes sogar zu einer Flussumkehr in proximalen Abschnitten der ipsilateralen MCA führen. Die Flussrichtung in der MCA könnte somit ebenfalls Hinweis auf die Bypass-Kapazität geben.

2.2 Zielsetzung

Wie bereits aufgeführt sind die Möglichkeiten der Farbduplexsonographie zur Verlaufskontrolle nach STA-MCA-Bypass noch nicht ausreichend untersucht. Derzeit dient die DSA als Goldstandard. Obwohl die Farbduplexsonographie aufgrund ihrer methodenspezifischen Vorteile (nichtinvasiv, nebenwirkungsfrei, kurze Untersuchungszeit, ubiquitär verfügbar, kostengünstig) eine effiziente Untersuchungsmethode darstellt, existieren bisher keine ausreichenden Daten, um zuverlässige Aussagen treffen zu können. Insofern ist das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit möglichst präzise Ultraschallkriterien zu entwickeln, die eine genaue Beurteilung der Bypass-Qualität erlauben. Der Fokus liegt dabei auf der Evaluation von drei Ultraschallparametern: Blutvolumenfluss (BVF), Blutflussgeschwindigkeit (BFG) und Pulsatilitätsindex (PI). Diese sollen in der STA und der ECA gemessen und mit den geblindet erhobenen DSA-Befunden verglichen werden. Zudem sollen möglichst präzise Cut-off-Werte für die Parameter BVF, BFG und PI bestimmt werden, um zwischen einer niedrigen und hohen Bypass-Kapazität differenzieren zu können.

3. Material und Methodik

3.1 Richtlinien

Der praktische Teil der vorliegenden prospektiven, klinischen Studie in Form der Ultraschall-gestützten Patientenuntersuchungen wurde unter Leitung von PD Dr.med. Florian Connolly in der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie am Campus Virchow der Charité (CVK) durchgeführt. Daneben wurden in Kooperation mit PD. Dr. med. Eberhard Siebert aus dem Institut für Neuroradiologie die DSA Befunde dem für MMD-etablierten Grading nach Matsushima (1992) bzgl. der Bypass-Qualität unterzogen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité–Berlin genehmigt. Des Weiteren wurde bei den Ausführungen und der Erstellung der folgenden Arbeit darauf geachtet, die „Richtlinien zur Guten Wissenschaftlichen Praxis der Medizinischen Fakultät Charité –Universitätsmedizin Berlin“ einzuhalten.

3.2 Patientenkollektiv und Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Durchführung der vorliegenden klinischen Arbeit wurden prospektiv Patienten mit gesicherter MMD eingeschlossen. Folgende Einschlusskriterien galten bei dem Patienteneinschluss:

- I.** Vorliegen der Moyamoya-Erkrankung gemäß der Diagnosekriterien von Fukui et al. (1997)
- II.** Vorliegen eines extra-intrakraniellen-(STA-MCA) -Bypass entweder uni- oder bilateral
- III.** Vorliegen einer postoperativen Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) nach Anlage des STA-MCA-Bypass
- IV.** Der Abstand zwischen der postoperativen DSA und den Ultraschall-Untersuchungen betrug 24 Stunden

Folgende Kriterien galten als Ausschlusskriterien bzgl. der Patientenrekrutierung:

- I. Zusätzliche pathologische Veränderungen an den extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäßen (hämodynamisch relevante Stenosen und Okklusionen extrakraniell, Arterio-venöse Malformationen)
- II. Andere Formen eines Bypasses (intermediate flow-and high-flow)

3.3 Studiendesign

Um die Qualität des Ultraschalls zur Beurteilung der Kapazität des extra-intrakraniellen-Bypasses bei MMD-Patienten zu untersuchen, wurden prospektiv verschiedene hämodynamische Parameter (Details s. Kapitel „Untersuchungsmethode“) mittels extra- und transkranieller Farbduplexsonographie erhoben. Die US-Untersuchungen und deren Befundung fand grundsätzlich vor Durchführung der DSA statt. Dadurch wurde die Verblindung des US-Untersuchers gegenüber der DSA gewährleistet. Die Befundung der sich anschließenden DSA fand ebenfalls geblindet für die Ergebnisse des US statt. Anschließend wurden die Ergebnisse beider Untersuchungen miteinander verglichen.

3.3.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die Angiographie-Befunde wurden durch die Neuroradiologie entsprechend dem von Matsushima et al. (1992) vorgeschlagenen Schema in vier Kategorien (A-D) unterteilt. Die Einteilung der Bypass-Qualität basiert dabei auf konventionellen Angiographien operierter MMD-Patienten. Dabei wird die Kapazität des Bypasses anhand der Größe des durch diesen versorgten Hirnareals beurteilt. Die Auswertung erfolgt semiquantitativ mittels Zuordnung zu einer von insgesamt vier Kategorien: Kategorie A entspricht einer Perfusion durch den Bypass von über 2/3 des MCA-Gebiets, Kategorie B einer Perfusion zwischen 1/3 bis 2/3 des MCA-Gebiets, Kategorie C einer Perfusion von unter 1/3 des MCA-Gebiets, Kategorie D bedeutet eine Bypass-Okklusion. Für bestimmte Analysen wurden in der vorliegenden Arbeit die Kategorien A und B sowie C und D zusammengefasst.

Die Zuordnung zu Kategorie A und B wurde als Bypass mit hoher Flusskapazität, die Zuordnung zu Kategorie C und D als Bypass mit niedriger Flusskapazität gewertet. Das Grading wurde von einem erfahrenen Oberarzt der Neuroradiologie vorgenommen, der gegenüber den Ergebnissen der US-Untersuchungen geblindet war.

3.4 Untersuchungsmethode

3.4.1 Ultraschallgerät

Sämtliche US-Untersuchungen wurden mit demselben Gerät der Firma Toshiba (Aplio 300) durchgeführt. Verwendet wurde für die Darstellung extrakranieller Arterien ein 7,5 MHz-Linearschallkopf, für die Untersuchung intrakranieller Arterien dagegen ein niedrigfrequenter Sektorschallkopf (2 MHz).

3.5 Untersuchungsablauf

Die US-Untersuchungen erfolgten maximal 24 Stunden vor der DSA bei Patienten, die in der Vergangenheit bei gesicherter MMD einen STA-MCA-Bypass erhalten hatten. Beide Untersuchungen fanden am Campus Virchow Klinikum der Charité statt. Im Einzelnen wurden bilateral die folgenden extra- und intrakraniellen Arterien in der hier aufgeführten Reihenfolge untersucht: 1. Extrakraniell: A. carotis communis (CCA), A. carotis interna (ICA), A. carotis externa (ECA), A. temporalis superficialis (STA) sowie die A. vertebralis (VA). 2. Intrakraniell: ICA (Segmente C1-C6), A. cerebri media (MCA) mit ihren Segmenten M1 (Pars sphenoidalis), M2 (Pars insularis) und M3 (Pars opercularis), A. cerebri anterior (ACA) mit ihren Segmenten A1 (Pars praecommunicans), A2 (Pars infracallosa), A. cerebri posterior (PCA) mit ihren Segmenten P1 (Pars praecommunicans), P2 (Pars postcommunicans), P3 (Pars quadrigeminalis), A. vertebralis (VA) im V4-Segment sowie die A. basilaris. Im Hinblick auf die Beurteilung der Bypass-Funktion wurden die im folgenden Absatz dargestellten US-Parameter in der ECA, STA und MCA analysiert. Weiterhin zeigen Abbildung 2. und 3. exemplarisch die

anatomischen Grundlagen der intrakraniellen Arterien (Circulus arteriosus cerebri) mit den oben genannten Segmenten sowie seine transkraniale US-Darstellung.

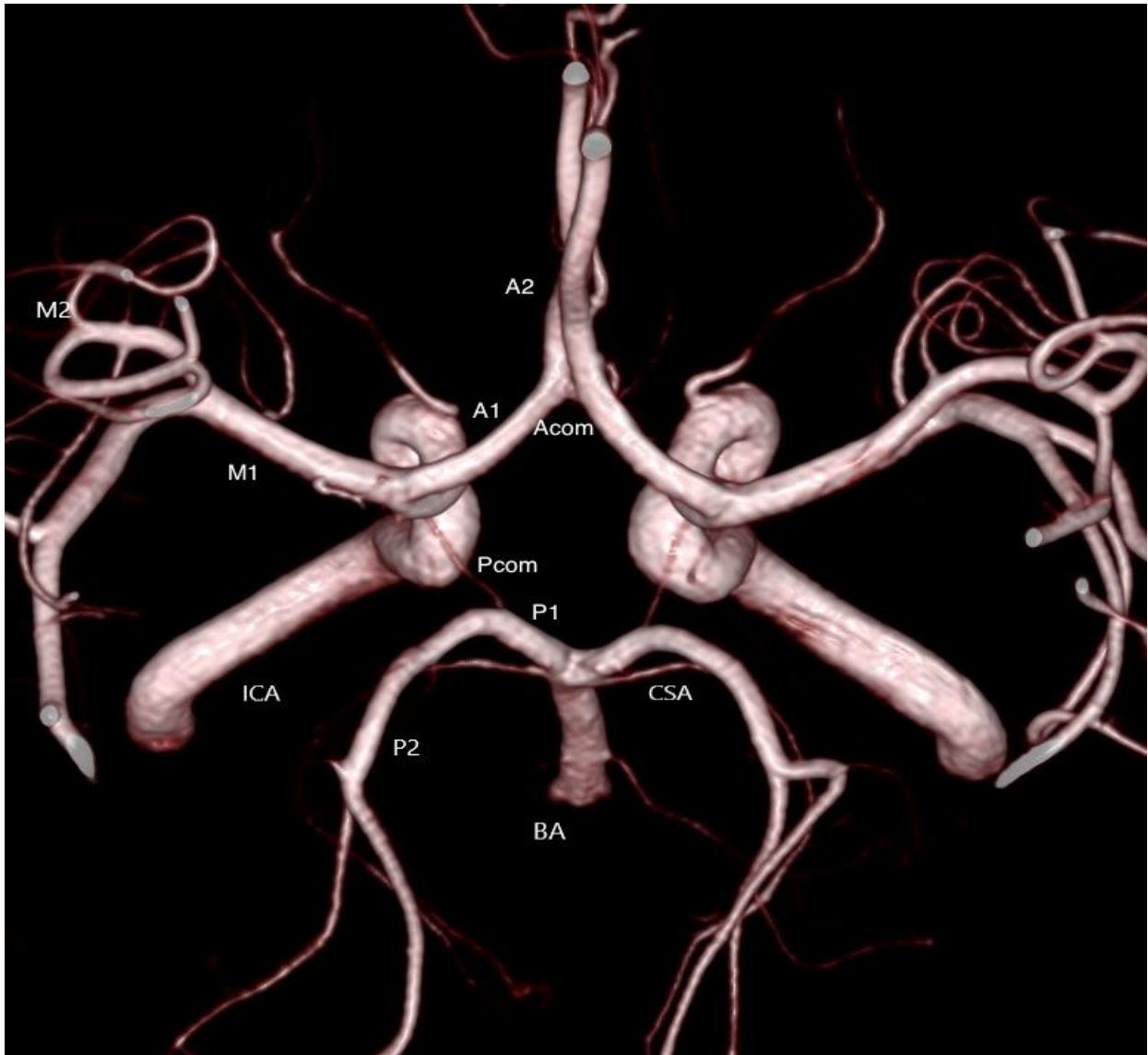


Abbildung 2. 3D-TOF MRA: Anatomische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri (WILLISII) mit entsprechenden arteriellen Segmenten. A1: Pars praecommunicans der A. cerebri anterior, A2: Pars postcommunicans, A. cerebri communicans, Acom: A. communicans anterior, BA: A. basilaris, CSA: A. cerebelli superior, ICA: A. carotis interna, M1: Pars sphenoidalis der A. cerebri media, M2: Pars insularis der A. cerebri media, Pcom: A. communicans posterior, P1: Pars praecommunicans der A. cerebri posterior, P2: Pars postcommunicans der A. cerebri posterior. (Bearbeitet und entnommen aus Hakim et al. Anomalies and normal variants of the intracranial arteries: proposed workflow for classification and significance. J Neuroimaging. 2018; 28(1):14-35.)

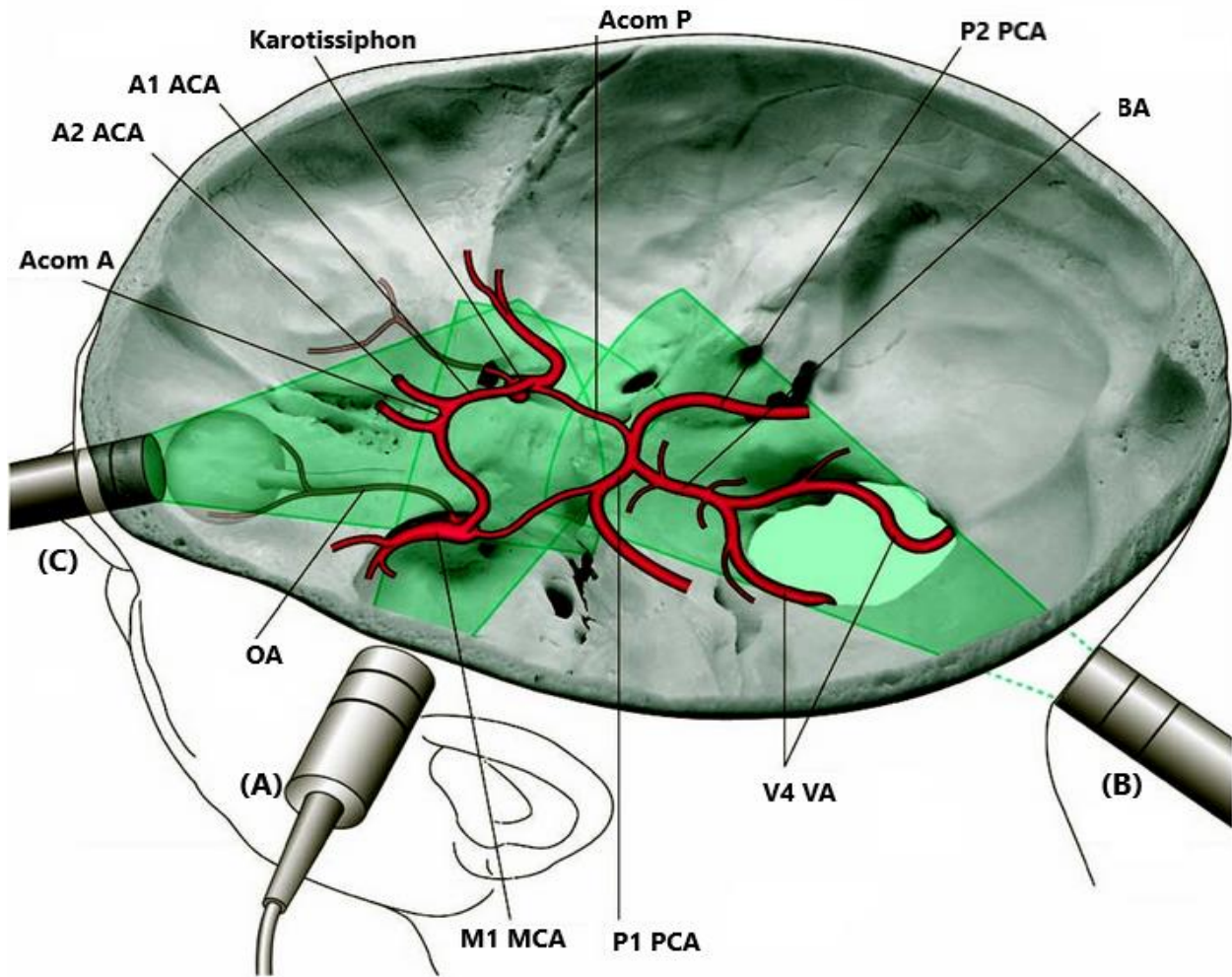


Abbildung 3. Schematische Abbildung zur Darstellung der intrakraniellen Arterien (Circulus arteriosus cerebri) mittels TCCS über verschiedene Schallfenster. Schallfenster: (A) transtemporal, (B) transnuchal, (C) transorbital; A1 ACA: A. cerebri anterior, pars praecommunicans, A2 ACA: A. cerebri anterior, pars infracallosa, Acom A: A. communicans anterior, Acom P: A. communicans posterior, BA: A. basilaris, M1 MCA: A. cerebri media, pars sphenoidalis, OA: A. orbitalis, P1 PCA: A. cerebri posterior, pars praecommunicans, P2 PCA: A. cerebri posterior, pars postcommunicans, V4 VA: A. vertebralis, V4. Segment. (Bearbeitet und entnommen aus Kaps et al. Sonografie in der Neurologie. Referenz-Reihe: Neurologie-Methoden. 2. Auflage. Thieme Verlag; 2004, S. 84ff)

Die US-Untersuchung der übrigen Arterien diene dagegen lediglich dem Ausschluss weiterer Pathologien (s.o.). Die Ausgangsebene für die TCCS–Untersuchung bildete dabei die mesenzephalische Ebene in axialer Schnitfführung (siehe Abbildung 4.). In dieser Ebene lassen sich bereits die meisten Abschnitte der Hirnbasisarterien, insbesondere die M1- und M2-Abschnitte der MCA, darstellen. Alle anderen Ultraschall-Ebenen, die in der Abbildung 4. dargestellt sind, wurden bei Bedarf gewählt. Dabei wurde die thalamische Ebene zur Darstellung der distalen PCA-Segmente P2 und P3 sowie die obere und untere Pons-Ebene zur Darstellung der ICA-Abschnitte C2-C6 gewählt. Abbildung 5. zeigt die Darstellung der intrakraniellen ICA-Abschnitte (C1-C6) mit MCA-Abgang mittels transkranieller Farbduplexsonographie in der koronaren Schnitfführung sowie eine korrespondierende 3D-TOF-MRA Darstellung derselben intrakraniellen Arterien.

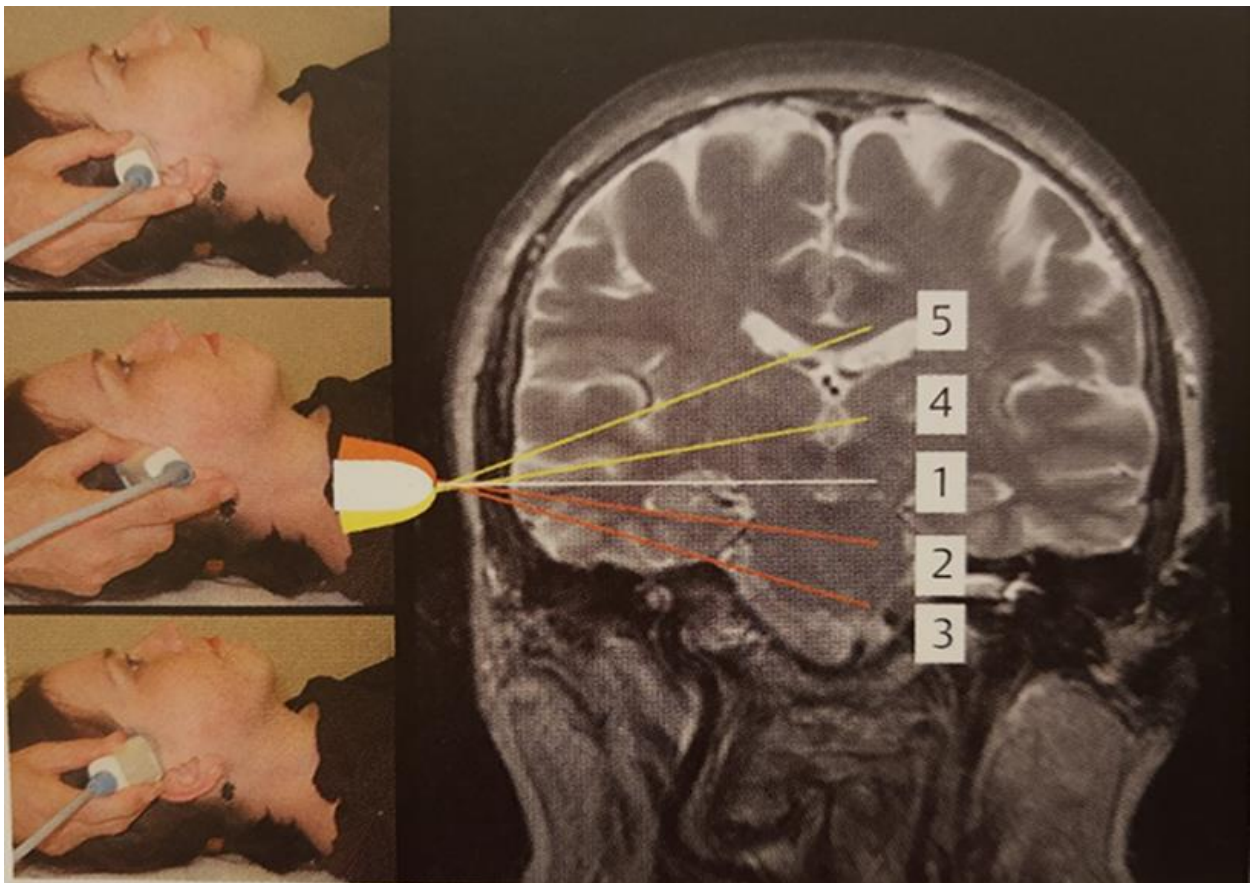


Abbildung 4. Ultraschallkopf-Positionen mit schematischer Darstellung von fünf möglichen axialen US-Ebenen demonstriert an einem T2-gewichteten MR-Bild. 1. Mittelhirn-Ebene, 2. Obere pontine Ebene, 3. Untere pontine Ebene, 4. Thalamische Ebene, 5. Cella-media-Ebene. (Mit der freundlichen Erlaubnis entnommen und bearbeitet aus Valdueza et al. Neurosonology and Neuroimaging of Stroke, 2. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, 2017, S.36ff.)

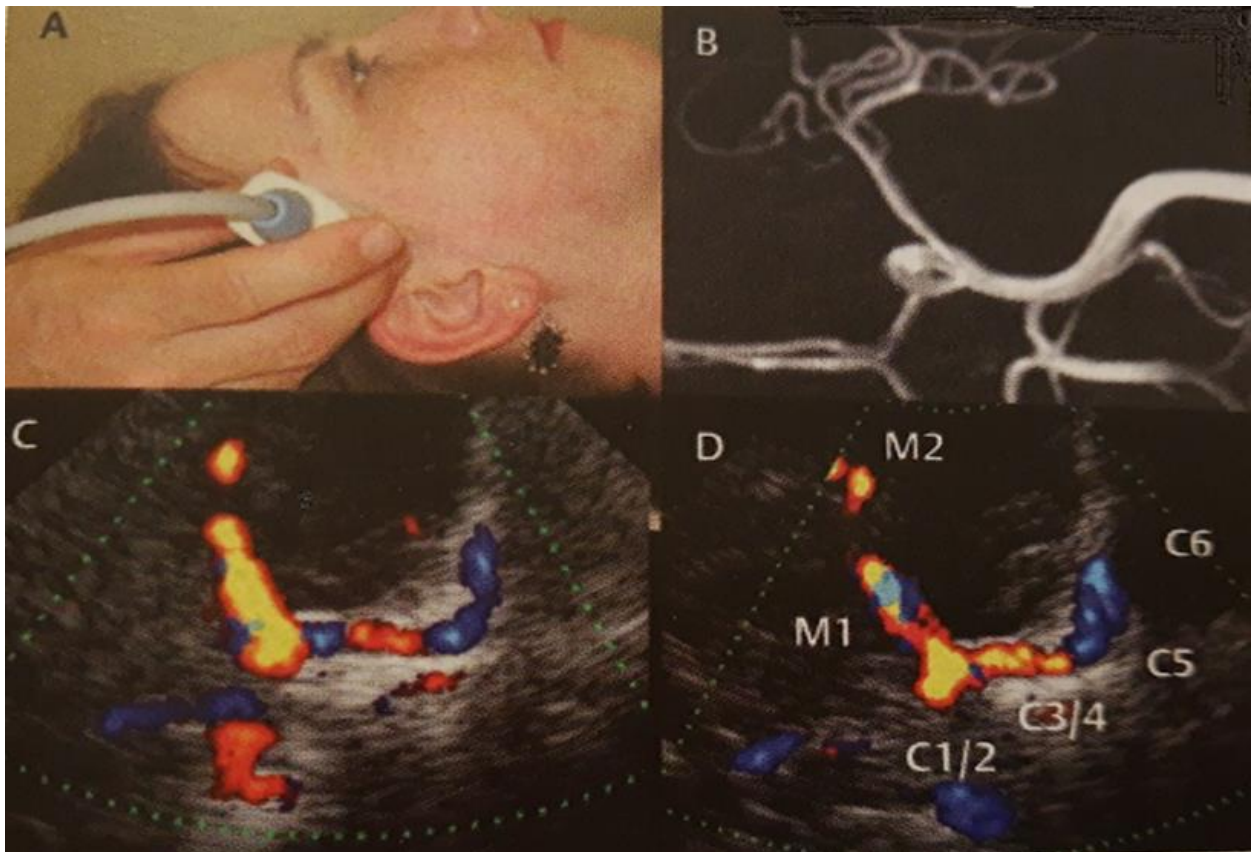


Abbildung 5. Exemplarische schematische Darstellung der intrakraniellen ICA mit MCA-Abgang mittels transkranialen Ultraschalls. (A) Ultraschallkopf in transtemporaler Position (schräge koronare Ebene), (B) 3D-TOF-MRA Darstellung der intrakraniellen Arterien (positioniert korrespondierend zu (A)), (C +D) Darstellung der Gefäßabschnitte der ICA (C1-6) mit Abgängen (M1, M2) der MCA mittels Farbdoppler im transtemporalen Fenster. (Mit der freundlichen Erlaubnis entnommen und bearbeitet aus Valdueza et al. Neurosonology and Neuroimaging of Stroke, 2. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, 2017, S.36ff.)

3.6 Hämodynamische Untersuchungsparameter

Die folgenden hämodynamischen Parameter wurden in der ECA und STA untersucht:

I. Blutvolumenfluss (blood flow volume: BVF): Diese gibt an, wie viel Blut (ml) pro Zeiteinheit (min) durch das Gefäß fließt. Das BVF berechnet sich aus dem Produkt von der Intensitäts-gemittelten mittleren Blutflussgeschwindigkeit (TAVmean) und der Querschnittsfläche eines definierten Gefäßes (A); Formel: $BVF = TAVmean \times A$

Die Berechnung der Querschnittsfläche des Gefäßes erfolgt über die manuelle Messung des Durchmessers nach der Formel $A = 2\pi r^2$ unter der Annahme eines kreisrunden Gefäßes.

II. Mittlere Blutflussgeschwindigkeit (BFG, V_{mean}): Diese wird annähernd berechnet durch die Formel:

$$BFG = \frac{(PSV+2EDV)}{3}$$

Dabei ist PSV = systolische Spitzengeschwindigkeit und EDV= enddiastolische Geschwindigkeit. V_{mean} wird vom US-Gerät exakt berechnet über die Hüllkurve, welche zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus die jeweilige Maximalgeschwindigkeit angibt (Abbildung 5).

III. Pulsatilitätsindex nach Pourcelot (PI): Die Formel für die Berechnung des PI lautet:

$$PI = \frac{PSV-EDV}{V_{mean}}$$

IV. Systolische Spitzengeschwindigkeit (cm/s) (V_{sys} , PSV): Diese gibt die maximale erreichte Blutflussgeschwindigkeit in der Systole an.

V. Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (EDV (V_{dia})): Diese gibt die maximal erreichte Blutflussgeschwindigkeit an, die in der letzten Phase der Diastole erreicht wird (Angabe in cm/s).

Alle hieraufgeführten Untersuchungsparameter wurden innerhalb der STA und ECA gemessen. Die Untersuchung der übrigen Arterien beschränkte sich auf V_{syst} , V_{mean} und den PI. In der MCA wurde zusätzlich in den einzelnen Gefäßsegmenten (M1-M3) die Blutflussrichtung dokumentiert. Abbildung 6. zeigt die visuelle Darstellung der obig-definierten hämodynamischen Parameter (PSV, V_{mean} , TAV_{mean} , EDV) anhand der Doppler-Strömungskurve.

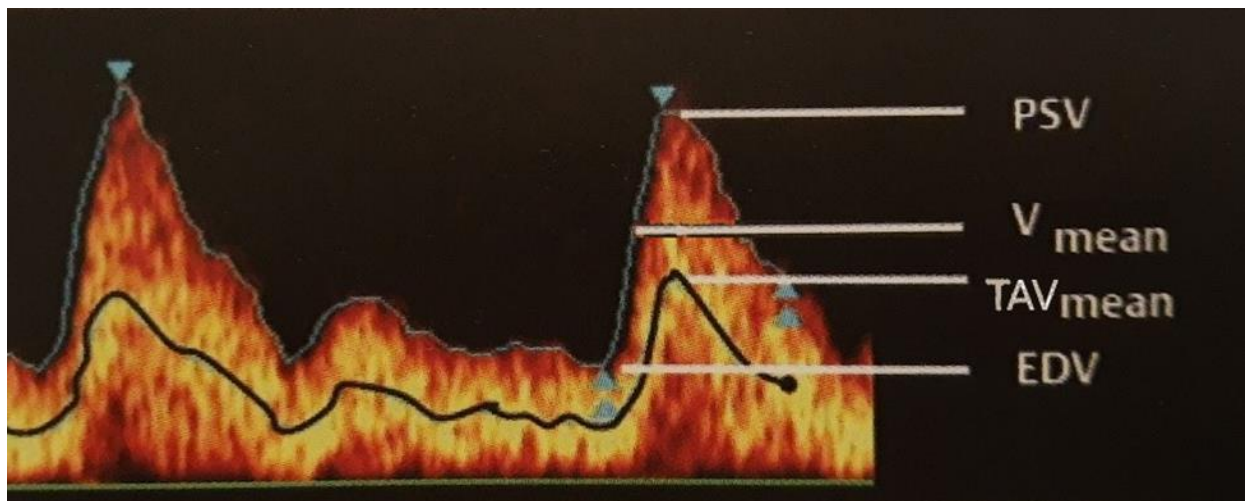


Abbildung 6. Visuelle Darstellung hämodynamischer Parameter anhand der Doppler-Strömungskurve. PSV: peak systolic velocity, EDV: enddiastolic velocity, V_{mean} : Errechnet sich aus den jeweiligen Maximalwerten der Strömungskurve (helle obere Linie), TAV_{mean} (intensity-weighted mean velocity): Berücksichtigt die unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten der einzelnen korpuskulären Elemente im Gefäß gemäß ihres jeweiligen Anteils am Gesamtvolumen (schwarze untere Linie). (Entnommen und bearbeitet mit der freundlichen Genehmigung aus Valdueza et al. Neurosonology and Neuroimaging of Stroke, 2. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, 2017, S.36ff.)

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe der SPSS-IBM-Software durchgeführt. Zunächst wurden die sonographisch gemessenen Patientenwerte (Parameter BFV, BFG, PI in STA und ECA) dem jeweils dazu geblindet-ausgewerteten, dazugehörigen DSA-Grading-Befund (Gruppe A-D) tabellarisch zugeordnet.

Bei der statistischen Analyse wurden die Werte der Parameter BFV, BFG, PI innerhalb der ECA und STA mit Hilfe des Shapiro- Wilk- Tests und Histogrammen (mittels Kurtosis, Schiefe) auf eine Normalverteilung getestet. Die Werte ohne Normalverteilung und fehlender Varianzhomogenität wurden mittels der entsprechenden nicht-parametrischen Tests (s.u.) ausgewertet.

Jeder Patient wurde aufgrund seines DSA-Befunds in einer der Gruppen A bis D zugeteilt. Im Anschluss wurden die Werte für jeden einzelnen Parameter innerhalb der vier

Gruppen A-D untereinander verglichen. Bei Parametern mit fehlender Normalverteilung wurde für diesen Vergleich innerhalb der Gruppen dazu der Kruskal- Wallis-Test verwendet. Anschließend wurde der Pairwise-comparison-Test (Paarweise-Vergleich) verwendet und getestet, zwischen welchen Gruppen signifikante Unterschiede vorlagen. Derselbe Vergleich innerhalb der Gruppen A-D erfolgte bei den Parametern mit Normalverteilung. Hierfür wurde für den Vergleich innerhalb der vier Gruppen (A-D) die Welch-ANOVA verwendet; die Welch-ANOVA wurde bei Varianz-Inhomogenitäten (getestet durch den Levene-test) dabei gewählt.

Weiterhin wurde ein Multiples Testen mittels des Games Howell- Test (post-hoc-test) durchgeführt, um die alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit zu reduzieren. Außerdem wurden alle Ergebnisse mittels einer multiplen logistischen Regression bezüglich der Variablen Alter und Geschlecht adjustiert.

Im nächsten Schritt wurden die Kategorien A und B zu einer Gruppe mit hoher und die Kategorien C und D zu einer Gruppe mit niedriger Bypass-Kapazität zusammengefasst. Zwischen diesen zwei Gruppen wurden daraufhin die Werte für jeden einzelnen Parameter verglichen. Für die nicht-normalverteilten Parameter wurde der Mann-U-Whitney-Test verwendet und für normalverteilte Parameter der ungepaarte Welch-T-Test. Die Korrelation zwischen den einzelnen Parametern wurde mittels Scatterplots und Korrelationskoeffizienten nach Spearman- Rho dargestellt. Letzterer wurde aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Werte gewählt. Die Sensitivität, Spezifität, der positive (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) wurden für jeden der drei Parameter sowohl in der STA als auch der ECA im Hinblick auf das Erkennen einer niedrigen Bypass-Kapazität ermittelt. Das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität für jeden Parameter wurde durch Receiver Operator Characteristic (ROC)- Kurven und Kreuztabellen (Chi-Quadrat-Test, Crosstabs) dargestellt.

Für Signifikanzprüfungen wurde ein Signifikanzniveau von 95% festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 39 erwachsene MMD-Patienten (26 weiblich, 13 männlich, Alter zum Untersuchungszeitpunkt: 46 ± 15 Jahre (22-78 Jahre, Median: 49 Jahre) mit insgesamt 50 STA-MCA Bypässen (28 Patienten unilateral, 11 Patienten bilateral) in die Studie eingeschlossen. Die Bypass-OP lag zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich $2,5 \pm 2$ Jahre (1-6 Jahre) zurück.

25 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt klinisch asymptomatisch, die übrigen 14 Patienten wiesen milde neurologische Defizite auf (siehe Tabelle 2.): Hemiparese (n=5), Monoparese eines Armes (n=3), Feinmotorikstörung einer Hand (n=1), Parästhesien (n=3), motorische Aphasie (n=5) Dysarthrie (n=1). Ein Patient berichtete von Kopfschmerzen. Detailliertere Informationen hinsichtlich des Patientenalters, des Zeitraums bis zum letzten angiographischen Follow-Up sowie Komplikationen peri- und postinterventionell nach Bypassanlage sind in der Tabelle 3. zusammengefasst.

Tabelle 2. Klinische Präsentation des Patientenkollektivs

Geschlecht	
Weiblich	26
Männlich	13
Erstpräsentation mit	
TIA*	10
Infarkt**	24
Ischämisch	20
Hämorrhagisch	4
TIA und Infarkt	5
Symptome bei Untersuchung	
Asymptomatisch	25
Symptomatisch davon	14
Paresen	8
Feinmotorikstörung	1
Parästhesien	3
Kopfschmerzen	1
Aphasie	5
Dysarthrie	1

*: TIA: Transitorische Ischämische Attacke: Apoplektiforme klinisch reversible, vorübergehende Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch eine Ischämie im Gehirn, Rückenmark oder Netzhautischämie ohne bildmorphologisch erkennbaren Infarkt verursacht wird

** : Infarkt: neues neurologisches Defizit, das auf eine akute fokale Verletzung des Zentralnervensystems durch eine vaskuläre Genese (Ischämie, Hämorrhagie) zurückzuführen und bildmorphologisch gesichert ist

Tabelle 3. Patientenübersicht. W: Weiblich, M: Männlich, Grading nach Matsushima et al. 1997: Einteilung in die Gruppen A-D (A: Versorgung von >2/3 des MCA-Gebiets, B: Versorgung von 1/3 - 2/3 des MCA-Gebiets, C: Versorgung von <1/3 des MCA-Gebiets via Bypass, D: Okklusion), Periinterventionelle Komplikationen: ≤30 Tage nach Bypass-OP; Z.n. BV*: Zustand nach Bypass-Versagen: Patienten hatten bereits in der Vergangenheit ein Bypass-Versagen, hierbei dient der revidierte Bypass als neue Referenz; Neue Defizite: Symptome > 30 Tage nach Bypass-OP, bds: beidseitige Bypassanlage.

Patienten- Nummer	Geschlecht	Alter	Grading nach Matsushima	OP-Seite	Symptome	Periinterventionelle Komplikationen	Neue Defizite
1	W	38	C	Rechts	Infarkt	keine	Keine
2	M	56	A	Links	Infarkte	keine	Keine
3	W	39	A	Links	Infarkte	Wundheilungsstörung	Keine
4	W	50	C	Rechts, bds.	Rez. TIAs	Keine	Keine
4	W	50	A	Links, bds.	Infarkte	Keine	Keine
5	M	54	B	Rechts	Infarkte	Keine	Keine
6	W	27	A	Rechts	Infarkte	Keine	Keine
7	W	49	B	Links	Infarkte	Keine	Keine
8	W	57	A	Rechts, bds.	TIAs, Infarkt	Keine	Keine
8	W	57	A	Links, bds.	Rez. TIAs	Keine	Keine

9	W	55	B	Links	Infarkte	Keine	Keine
10	M	74	A	Links	Rez. TIAs	Keine	Keine
11	W	27	B	Links	Infarkte	Keine, Z.n. BV*	Keine
12	M	54	D	Rechts	Infarkt	Keine	Hemiparese
13	W	48	B	Links	Infarkte	Keine	Keine
14	W	34	A	Rechts	TIAs+ Infarkte	Keine	Keine
15	W	28	C	Rechts	Infarkte	Keine	Hypästhesien
16	W	46	A	Links	TIAs+ Infarkte	Keine	Keine
17	W	42	B	Rechts, bds.	Infarkte	Keine	Keine
17	W	42	A	Links, bds.	Infarkte	Keine	Keine
18	W	50	A	Rechts	TIAs	Keine	Parästhesien
19	W	60	C	Rechts, bds.	TIAs+ Infarkte	Keine	Keine
19	W	60	B	Links, bds.	TIAs+Infarkte	Keine	Keine
20	W	45	A	Rechts	Infarkte	Keine	Keine
21	M	68	A	Links	Infarkte	Keine	Keine
22	M	62	D	Links	Infarkt	Keine	Keine

23	M	59	C	Rechts	Rez, TIAs	Keine	Keine
24	M	56	B	Rechts, bds.	Rez.TIAs	Keine	Keine
24	M	56	B	Links, bds.	Rez. TIAs	Passagere Aphasie	Keine
25	W	32	A	Links	Rez. TIAs	Keine	Keine
26	W	48	A	Links	Infarkt	Keine	Keine
27	W	28	D	Rechts, bds.	Infarkte	Keine	Keine
27	W	28	B	Links, bds.	Infarkte	keine	Keine
28	M	24	C	Rechts, bds.	Infarkte	Keine	Keine
28	M	24	A	Links, bds.	Infarkte	Keine	Keine
29	W	60	C	Rechts, bds.	Infarkte	Keine	Keine
29	W	60	B	Links, bds.	Infarkte	Keine	Keine
30	W	22	C	Rechts, bds.	TIAs	Keine	Keine
30	W	22	A	Links, bds.	TIAs	Keine	Keine
31	W	49	A	Links	Infarkte	Keine	Keine
32	W	32	C	Rechts, bds.	TIAs	Keine, Z.n. BV*	Keine
32	W	32	B	Links, bds.	Rez.TIAs	Keine	Keine

33	W	23	C	Rechts, bds.	Infarkte	Keine	Keine
33	W	23	A	Links, bds.	Infarkte	Keine	Keine
34	M	67	A	Links	Infarkte	Keine	Keine
35	W	33	C	Rechts	TIA+ Infarkte	Keine	Keine
36	M	51	B	Links	Rez. TIAs	Keine	Keine
37	M	61	A	Links	Infarkte	Keine	keine
38	W	35	A	Links	Infarkte	Keine, Z.n. BV*	keine
39	M	78	C	Rechts	TIA+ Infarkte	Keine, Z.n. BV*	keine

4.2 Angiographische Einteilung des STA-MCA-Bypasses nach Matsushima et al.

Die Einteilung der Patienten in die Kategorien A-D (Matsushima et al. 1997) entsprechend der angiographisch diagnostizierten Kapazität des Bypasses ist in Tabelle 4. zusammengefasst.

Tabelle 4. DSA-Bewertung und Einteilung nach Matsushima et al. (1997)

Matsushima et al. Grading (A-D): A: Versorgung von >2/3 des MCA-Gebiets, B: Versorgung von 1/3 - 2/3 des MCA-Gebiets, C: Versorgung von <1/3 des MCA-Gebiets via Bypass, D: Okklusion; p-Wert: Signifikanzwert, J: Alter in Jahren

	Matsushima et al. Grading (Kategorien A-D)				p-Wert
	A	B	C	D	
STA-MCA-Bypässe	22 (44%)	13 (26%)	12 (24%)	3 (6%)	
Medianes Alter (J)	47±15	51±12	36±18	54±18	0.52

Es gab keinen signifikanten Altersunterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p=0.52$). Vier Patienten wiesen eine Bypass-Revision nach primärer Okklusion auf. Alle revidierten Bypässe waren offen. Nur bei 3 Patienten traten postinterventionell (>30 Tage) passagere neurologische Defizite auf. Periinterventionelle Komplikationen (≤ 30 Tage) traten bei zwei Patienten in Form einer Wundheilungsstörung und einer passageren Aphasie auf (siehe Tabelle 3.).

4.3 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen

4.3.1 BVF, BFG und PI im Gruppenvergleich (A-D nach Matsushima et al. 1997)

STA:

Alle untersuchten hämodynamischen Parameter der STA unterschieden sich zwischen den einzelnen Kategorien signifikant. Die einzelnen Werte für die Parameter BVF, BFG und PI finden sich in Tabelle 5. Weiterhin zeigt Abbildung 8. exemplarisch die Gegenüberstellung des sonographisch gemessenen Parameters BVF in der STA und ECA zweier Patienten, jeweils mit hoher und niedriger Bypass-Kapazität.

ECA:

Auch in der ECA unterschieden sich alle hämodynamischen Parameter zwischen den einzelnen Gruppen signifikant. Die einzelnen gemessenen Parameter für den BVF die BFG und für den PI finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5. Vergleich der US-Parameter (BVF, BFG, PI) innerhalb der STA und ECA zwischen den Bypass-Gruppen A-D

Gruppen	A	B	C	D	P-Wert
STA					
BVF (ml/min)	68±29	48±19	12±4	12±4	<0.001
BFG (cm/s)	64±21	47±16	23±9	19±8	<0.001
PI	0.7±0.2	0.8±0.2	1.4±0.5	1.3±0.8	<0.001
ECA					
BVF (ml/min)	235±80	187±35	144±39	125±113	0.002
BFG (cm/s)	51±19	39±10	41±6	25±25	0.048
PI	1.5±0.3	1.6±0.4	1.9±0.4	2.0±0.1	0.037

4.3.2 BVF, BFG und PI bei Patienten mit hoher und niedriger Bypass-Kapazität

Insgesamt ließen sich 35 der Bypässe der Gruppe mit hoher Flusskapazität (Kategorie A und B) und 15 der Gruppe mit niedrigerer Flusskapazität (Kategorie C und D) zuordnen. Der Vergleich der US-Parameter in der STA und ECA zwischen beiden Gruppen ist in Tabelle 6. zusammengefasst. Abbildung 9. zeigt die exemplarische Darstellung einer 50-jährigen Patientin nach einer bilateralen STA-MCA-Bypass-Operation, wobei die rechtsseitige Bypassanlage als Bypass mit hoher Bypass-Kapazität und die linke Bypassanlage als Bypass mit niedriger Kapazität eingestuft wurde.

Tabelle 6. US-Parameter innerhalb der STA und ECA für die Bypass-Gruppen mit hoher (A+B) und niedriger (C+D) Bypass-Kapazität

US-Parameter	Bypass mit hoher Kapazität (A+B, n=35)	Bypass mit geringer Kapazität (C+D, n=15)	P-Wert
STA			
BVF (ml/min)	60±28	12±4	<0.001
BFG (cm/s)	57±21	22±8	<0.001
PI	0.8±0.2	1.4±0.5	<0.001
ECA			
BVF (ml/min)	217±71	154±41	0.001
BFG (cm/s)	47±17	40±7	0.153
PI	1.5±0.4	1.9±0.4	0.009

4.3.2 Blutflussparameter in der MCA

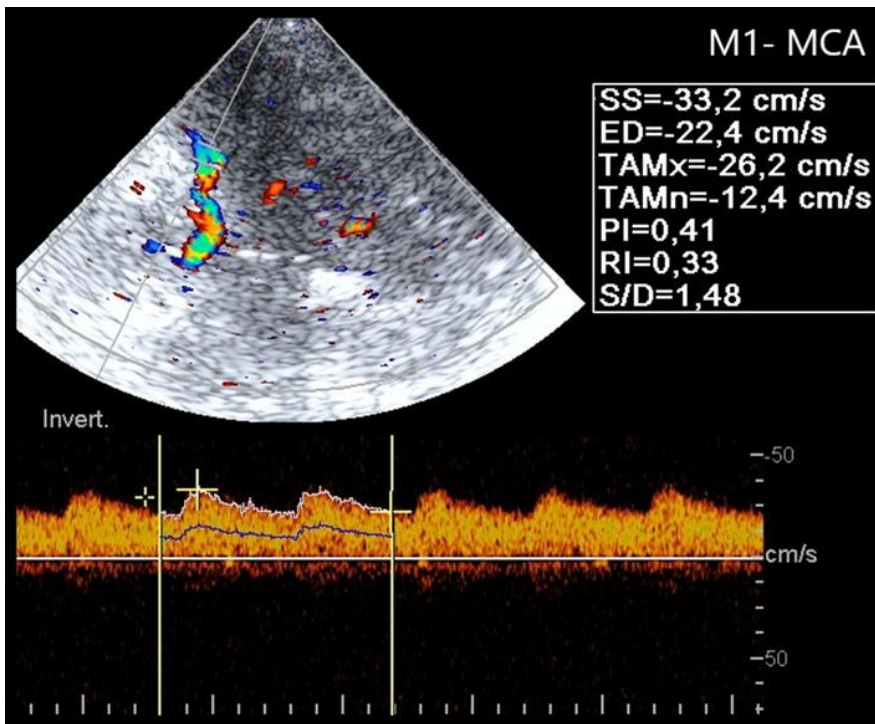
Die Ergebnisse der BFG, des PI und der Flussrichtung in der MCA sind in Tabelle 7. getrennt für Patienten mit hoher (A+B) und niedriger (C+D) Bypass-Kapazität aufgeführt. Ein retrograder Fluss fand sich ausschließlich bei Patienten der Kategorie A+B, allerdings nur in 40% der Fälle. Signifikante Unterschiede fanden sich nur für die BFG (p=0.037).

Abbildung 7. zeigt exemplarisch eine retrograd perfundierte MCA bei einem Patienten mit sehr hoher Bypass-Kapazität (Typ A).

Tabelle 7. Blutflussparameter innerhalb der MCA.

MCA	Bypass mit hoher Kapazität (A+B, n=35)	Bypass mit niedriger Kapazität (C+D, n=15)	P-Wert
BFG (cm/sec)	28±14	40±23	0.037
PI	0.69±0.24	0.64±0.15	0.698
Retrograder Blutfluss	14	0	

Abbildung 7. TCCS, axiale Ebene auf Höhe des Mittelhirns. Dargestellt ist die umgekehrte Flussrichtung in der A. cerebri media (MCA) im Hauptstamm (M1-Segment). Beispiel eines 45 Jahre alten Patienten mit hoher Bypass-Kapazität (Typ A).



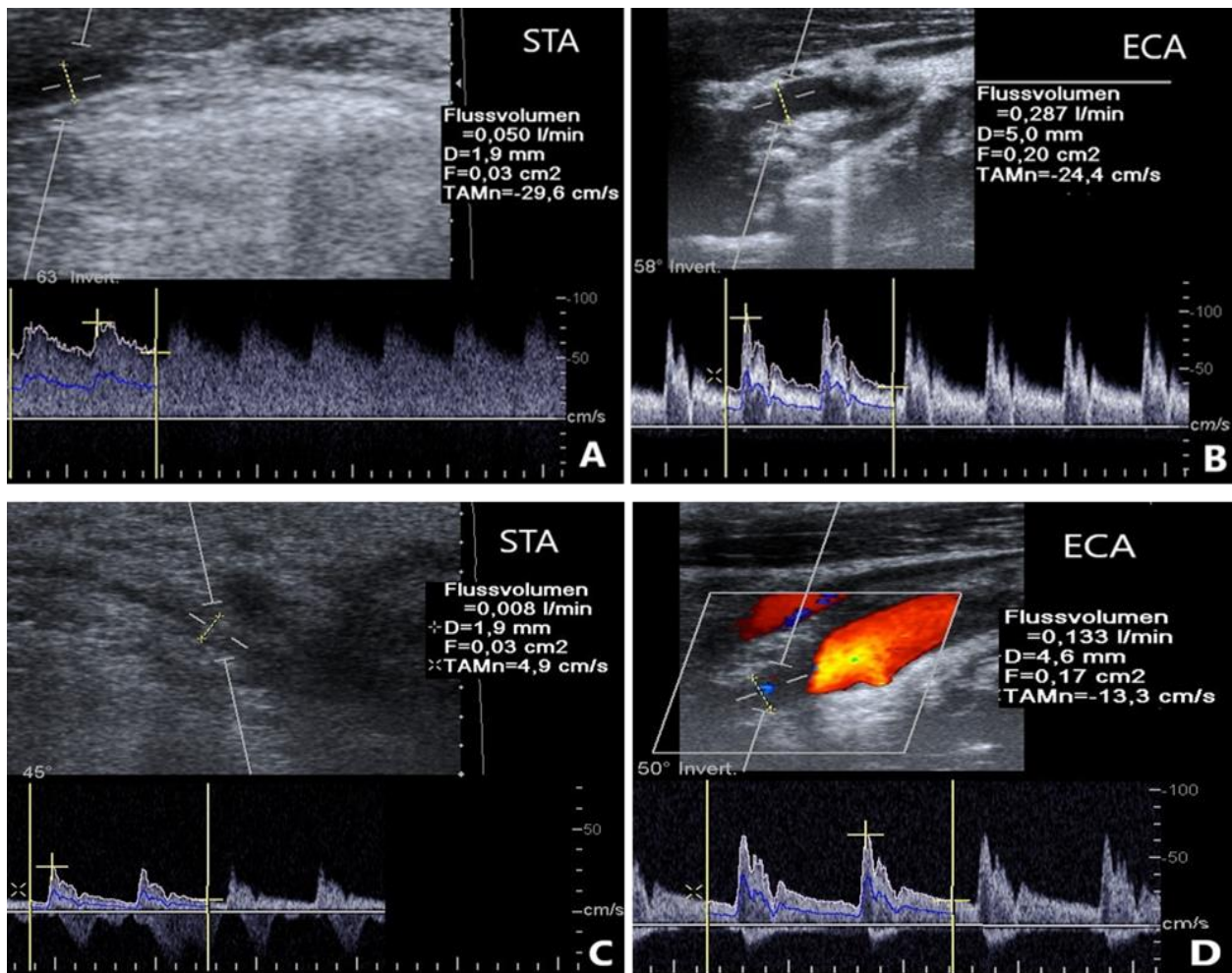


Abbildung 8. Blutvolumenfluss (BVF) in der A. temporalis superficialis (STA) und A. carotis externa (ECA). Extrakranielle Duplexsonographie. **A und B:** Beispiel eines 45 Jahre alten Patienten mit hoher Bypass-Kapazität (Typ A). Bemerkenswert ist das stark internalisierte Flussprofil der STA mit hohem diastolischem Anteil, niedriger Pulsatilität und einem sehr hohen BVF von 50 ml/min; das Flussprofil in der ECA weist eine relativ hohe Diastole auf und der BVF ist moderat erhöht (287 ml/min). **C und D:** Beispiel eines 50 Jahre alten Patienten mit niedriger Bypass-Kapazität (Typ C). Der BVF in der STA ist niedrig und die Pulsatilität hoch. Auch das Flussprofil der ECA ist unauffällig, der BVF ist normal (133 ml/min).

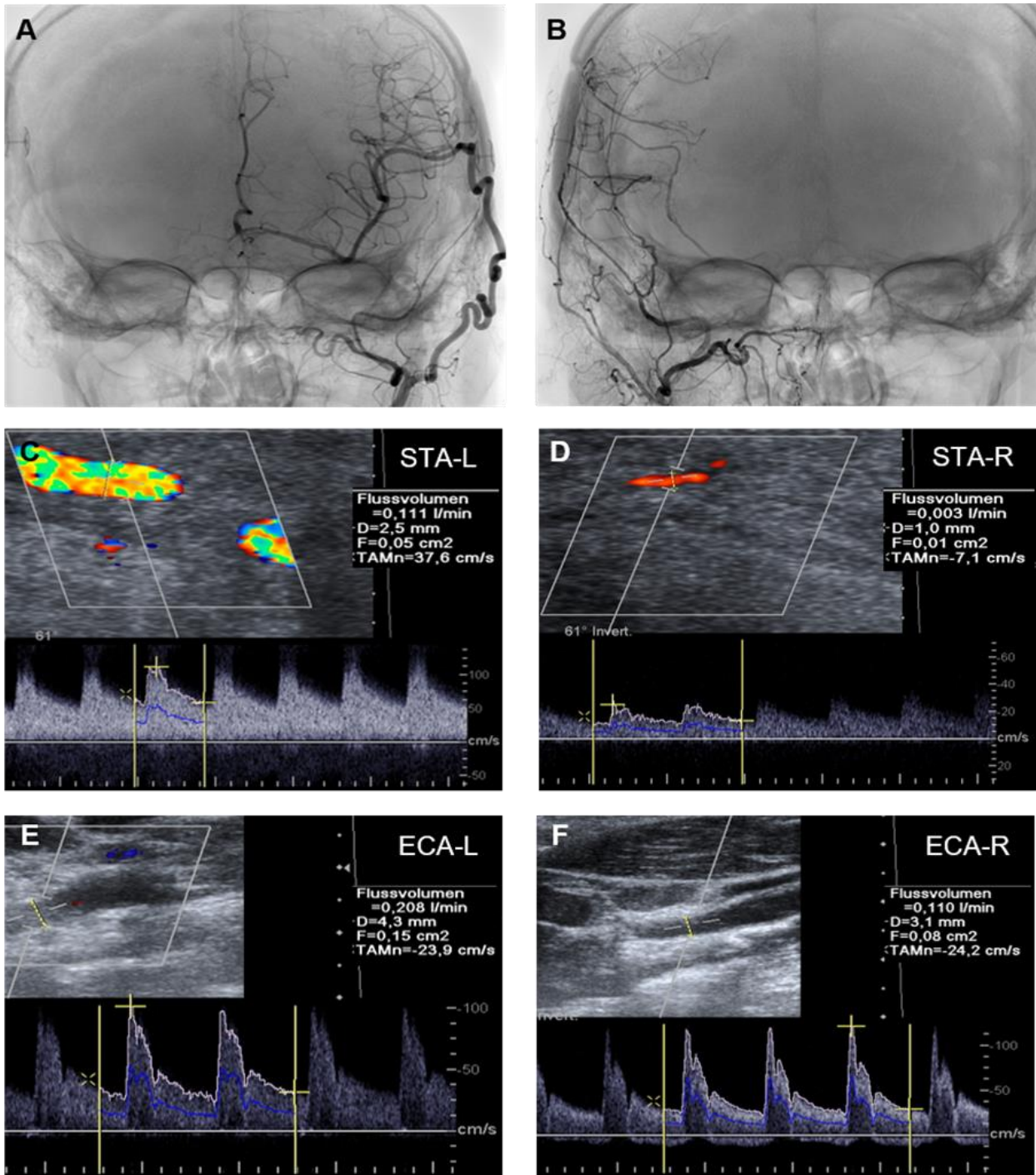


Abbildung 9. Exemplarische Darstellung einer 50-jährigen Patientin nach einer bilateralen STA-MCA-Bypass-Operation. Die Bypass-Perfusion ist links hoch (Typ A) und rechts niedrig (Typ C). Oben: Konventionelle Angiographie: Umfangreiche Füllung des linken MCA- und ACA-Territoriums über den linken MCA-STA-Bypass (links), marginale Füllung der intrazerebralen Arterien über den rechten Bypass (rechts). Mittig und unten: Extrakranieller Duplex: BVF von 111 ml / min in der STA und 208 ml / min in der ECA auf der linken Seite (links), BVF von 3 ml / min in der STA und 110 ml / min in der ECA auf die rechte Seite (rechts). BVF: Blutvolumenstrom, ECA: A. carotis externa; MCA: A. cerebri media, STA, A. temporalis superficialis.

4.4 Korrelation der einzelnen US-Parameter (BVF, BFG und PI)

Die Ergebnisse der Korrelation zwischen den einzelnen US-Parameter (BVF, BFG, PI) sind getrennt für die STA und ECA in den Abbildungen 10. und 11. graphisch dargestellt.

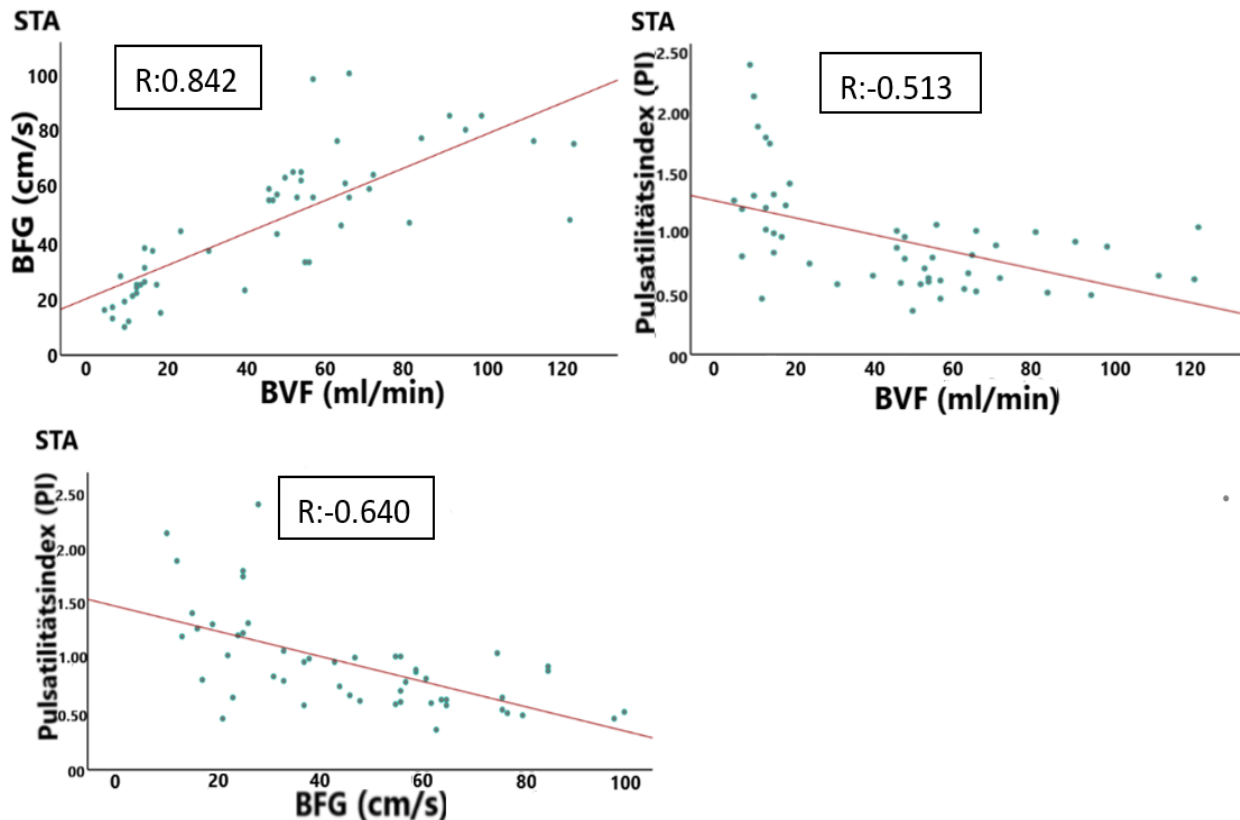


Abbildung 10. Korrelationen der US-Parametern BVF, BFG und PI in der STA. BVF: Blutvolumenfluss BFG: Blutflussgeschwindigkeit, STA: A. temporalis superficialis, PI: Pulsatilitätsindex, R: Korrelationskoeffizient nach Pearson. Die rote Linie in jedem Streudiagramm stellt die logistische Regression dar.

Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem BVF und der BFG in der STA ($p < 0.001$). Der Korrelationskoeffizient R (nach Spearman) betrug hierbei 0.842, was eine sehr starke Korrelation bedeutet. BFV und PI korrelieren dagegen umgekehrt zueinander ($p < 0.001$). Die Korrelation zeigt dabei mit einem Korrelationskoeffizienten $R = -0.640$ einen mittelstarken Zusammenhang an. Der Blutvolumenfluss (BVF) korreliert ebenfalls negativ mit dem PI: ($p < 0.001$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $R = -0.513$).

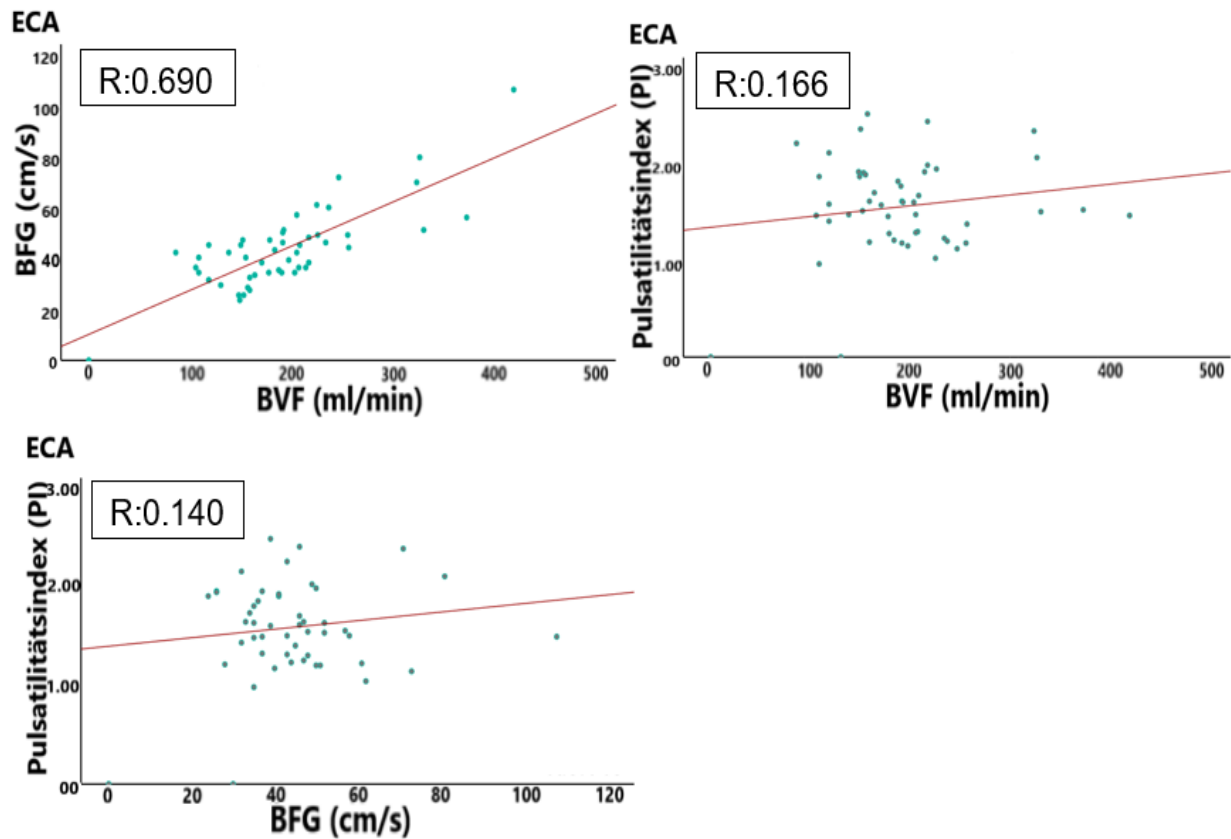


Abbildung 11. Korrelationen der US-Parameter BVF, BFG und PI in der ECA. BVF: Blutvolumenfluss, BFG: Blutflussgeschwindigkeit, ECA: A. carotis externa, PI: Pulsatilitätsindex, R: Korrelationskoeffizient nach Pearson. Die rote Linie in jedem Streudiagramm stellt die logistische Regression dar.

Eine signifikante Korrelation fand sich bei der ECA nur zwischen dem BVF und der BFG ($p < 0.001$, Korrelationskoeffizient nach Spearman R: 0.690). Zwischen BVF und PI ($p = 0.6$, R: 0.166) bzw. BFG und PI ($p = 0.3$, R: 0.140) fand sich dagegen kein Zusammenhang.

4.5 ROC-Analyse einzelner US-Parameter der STA und ECA

4.5.1 Cut-off-Werte für die STA zur Differenzierung zwischen niedriger vs. hoher Bypass-Kapazität

Die optimalen Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen einem Bypass mit niedriger und hoher Kapazität für die einzelnen Parameter (BVF, BFG, PI) sind wie folgt:

1. Ein BVF bei ≥ 21 ml/ min (AUC: 0.950, Sensitivität: 100%, Spezifität: 91.4%, PPV: 83.3%, NPV:100%, CI: 0.885-1.00).
2. Eine BFG bei >30 cm/s (AUC: 0.934, Sensitivität: 86.7%, Spezifität: 91.4%, PPV: 81.3%, NPV: 94.1%, CI: 0.88-1.00).
3. Ein PI von <0.985 (AUC: 0.876, Sensitivität: 80%, Spezifität: 80%, PPV: 6.2%, NPV: 90.3%, CI: 0.745-1.00).

Eine Übersicht zu den einzelnen optimalen Cut-off-Werten mit Angaben der jeweiligen Sensitivität, Spezifität, des PPV und NPV für die STA findet sich in Tabelle 8. Abbildung 12. zeigt die konkreten ROC-Kurven

4.5.2 Cut-Off-Werte für die ECA zur Differenzierung von niedriger vs. hoher Bypass-Kapazität

Die folgenden optimalen Cut-off-Werte zur Differenzierung von niedriger und hoher Kapazität der Bypassanlage wurden gefunden:

1. BVF: >169 ml/min (AUC: 0.815, Sensitivität: 80%, Spezifität: 77.1%, PPV: 60%, NPV: 90%).
2. BFG: >44 cm/s (AUC: 0.633, Sensitivität: 73.3%, Spezifität: 51.4%, PPV: 39.3%, NPV: 81.8%).
3. PI: <1.7 (AUC: 0.726, Sensitivität: 66.7%, Spezifität: 77.1%, PPV: 55.6%, NPV: 84.4%).

Eine Übersicht zu den einzelnen optimalen Cut-off-Werten mit Angaben der jeweiligen Sensitivität, Spezifität, des PPV und NPV für die ECA findet sich in Tabelle 8. Abbildung 12. zeigt die ROC-Kurven für die Cut-off-Werte der einzelnen Parameter für die ECA.

Abbildung 12. ROC-Kurven von BVF, BFG und PI in der STA und ECA. Auf der Ordinate ist die Sensitivität (Sensitivity), auf der Abszisse die falsch-positiv-Rate (1-Specificity) aufgetragen, AUC: Area under the Curve, 95%CI: Konfidenzintervalle.

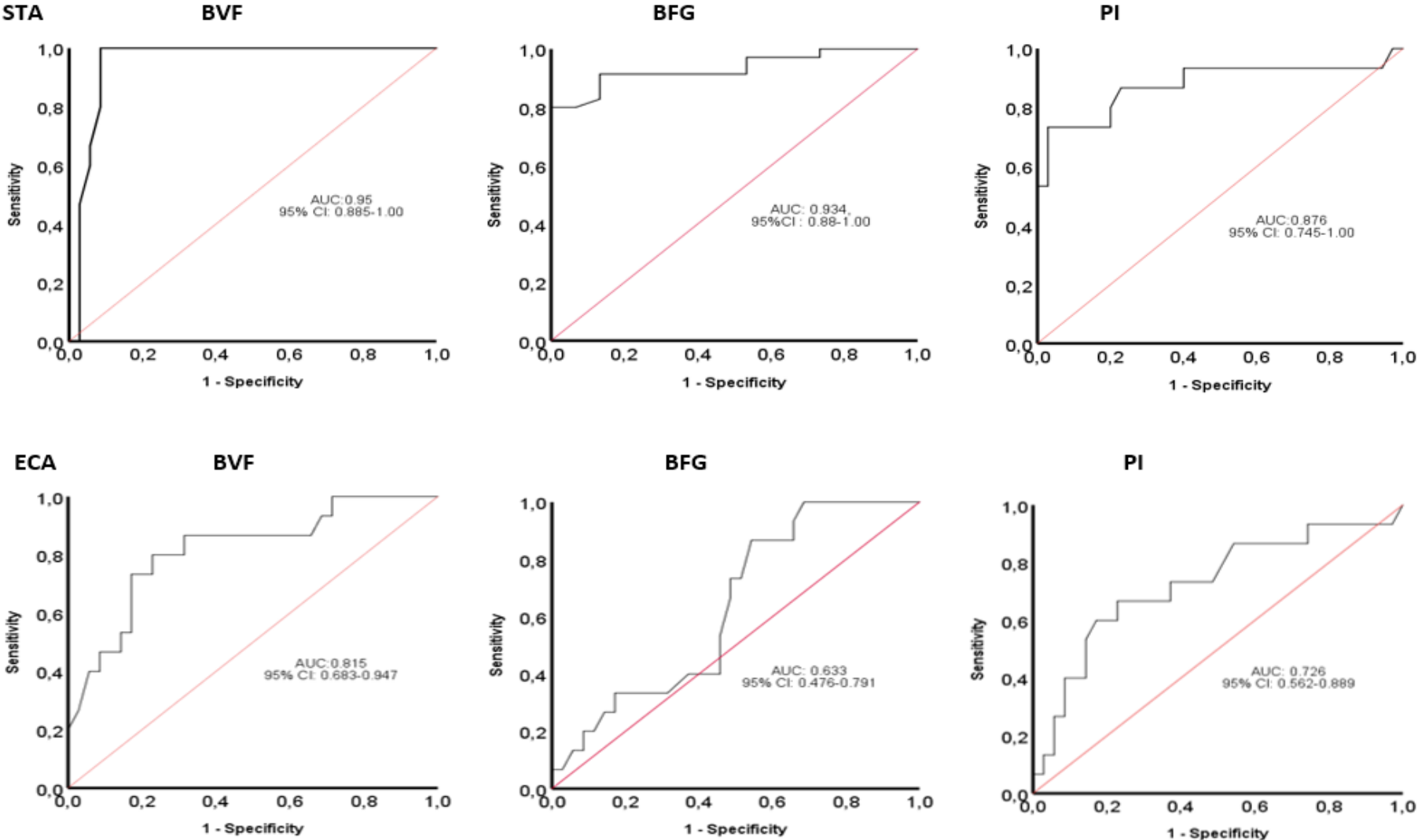


Tabelle 8. Cut-off-Werte für die Parameter BVF, BFG, PI innerhalb der STA und ECA

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	95%CI
STA						
BVF	21ml/min	100%	91.4%	83.3%	100%	(0.885;1.00)
BFG	>30cm/sec	86.7%	91.4%	81.3%	94.1%	(0.88;1.00)
PI	0.985	80%	80%	63.2%	90.3%	(0.745;1.00)
ECA						
BVF	169ml/min	80%	77,1%	60%	90%	(0.83;0.947)
BFG	>44cm/sec	73.3%	51.4%	39.3%	81.8%	(0.476;0.719)
PI	<1.7	66.7%	77.1%	55.6%	84.4%	(0.562;0.889)

5. Diskussion

Die MMD stellt eine progrediente, nicht-arteriosklerotische stenookklusive intrakranielle Arteriopathie der zerebralen Arterien dar, die durch einen bilateralen Befall gekennzeichnet ist. Besonders betroffen sind dabei die distale ICA sowie die proximale MCA und ACA, das heißt die Region des sog. Karotis-T. Charakteristischerweise bildet sich bedingt durch das Voranschreiten der stenookklusiven Veränderungen parallel ein kompensatorisches mikrovaskuläres Kollateralnetzwerk im Gebiet des Karotis-T aus. Klinisch wird das Bild der MMD durch rezidivierende ischämische Ereignisse seltener auch Hämorrhagien bestimmt. Bisher existiert keine kausale Therapie der MMD. Chirurgische Revaskularisationen, besonders die Anlage extra-intrakranieller Bypässe zur Verbesserung der zerebralen Perfusion sind etablierte therapeutische Verfahren mit vorwiegend prophylaktischem Nutzen (Acker et al. 2018), obwohl die Evidenz in Ermangelung prospektiver randomisierter Studien nicht zweifelsfrei geklärt ist.

Von großer Bedeutung ist die postoperative Kontrolle der Bypass-Funktion. Dies gilt sowohl im Hinblick auf die Überprüfung des chirurgischen Therapieerfolges als auch zur Abschätzung der weiteren Prognose. Besonders wichtig ist die Beurteilung der Bypass-Kapazität bei Patienten, die neue neurologische Symptome entwickeln.

Die DSA gilt bis heute als Goldstandard, um die Kapazität des Bypasses zu überprüfen (Watchmaker et al. 2019, Amin-Hanjani et al. 2007, Hasuo et al. 1985). Alternative klinisch-relevante Methoden wie die H₂O-PET und die perfusionsgewichtete MR (PWI) zur Evaluation der Bypass-Kapazität finden ebenfalls im klinischen Alltag Anwendung (Kuhn et al. 2015, Li et al. 2013, Amin-Hanjani et al. 2007). Der Stellenwert der PWI wurde von Watchmaker et al. (2019) und Amin-Hanjani et al. (2007) beschrieben: Die Ergebnisse der PWI korrelieren signifikant mit den DSA-Befunden. Dabei ging besonders eine Verkürzung der mikrovaskulären Reaktionszeit in der PWI mit einer sichtbaren Kollateralbildung in der DSA einher. Li et al. (2013) untersuchten die Veränderungen des zerebralen Blutflusses und des Blutvolumens prä- sowie postoperativ mittels PWI; es zeigte sich dabei postoperativ eine signifikante Zunahme des Blutflusses in den zuvor minderperfundierten Arealen. Kuhn et al. (2015) zeigten, dass sich auch mittels H₂O-PET zuverlässige Aussagen über postoperative Veränderungen des Blutflusses und der zerebralen Reservekapazität nachweisen lassen.

Gemeinsam ist diesen Methoden ein verhältnismäßig großer diagnostischer Aufwand und relativ hohe Kosten. Bezogen auf die DSA stellt auch die Invasivität der Methode einen Nachteil für den Patienten dar. Die farbcodierte Duplexsonographie ist demgegenüber wesentlich flexibler einsetzbar, zeitsparend, nicht-invasiv, nebenwirkungsfrei und zudem deutlich kostengünstiger. Damit wäre diese Methode gerade für wiederholte, regelmäßige Kontrolluntersuchungen und als Screening-Methode im Falle einer vergleichbaren diagnostischen Aussagekraft zur DSA geradezu optimal und überaus patientenfreundlich. Erstaunlicherweise ist die Doppler-/Duplexsonographie zur Überprüfung der Bypass-Kapazität bisher nicht richtig validiert - es existieren nur einzelne Fallserien und Kasuistiken zu diesem Thema (Yeh et al. 2018, Wu et al. 2011, Ruan et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurde prospektiv untersucht, inwieweit mittels Farbduplexsonographie die Funktionalität und Qualität des Bypasses bei MMD-Patienten nach chirurgischer extra-intrakranieller Intervention beurteilt werden kann. Dabei diente die DSA als Referenzmethode.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen eindrücklich die Eignung der farbcodierten Duplexsonographie in der Beurteilung der Qualität des STA-MCA-Bypasses und sprechen für ihren Einsatz als primäres diagnostisches Verfahren. Patienten mit einer Okklusion bzw. kritisch-niedrigem Blutfluss über den Bypass lassen sich zuverlässig identifizieren. Gleichzeitig können Patienten sicher identifiziert werden, bei denen eine suffiziente Kapazität des Bypasses besteht. Diese Befunde besitzen einen hohen klinischen Stellenwert. Da bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten allein mittels Duplexsonographie eine hohe Bypass-Kapazität diagnostiziert werden kann, erübrigen sich weitere aufwendigere Verfahren zur Beantwortung dieser Frage. Lediglich bei Patienten, die im Ultraschall einen sehr niedrigen Blutvolumenfluss in der STA und ECA aufweisen, sollte eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden, um eine etwaige Insuffizienz bzw. Okklusion des Bypasses sicher nachzuweisen. Dieses Erkenntnis beruht auf den Werten zur Spezifität und PPV niedriger Blutvolumenflüsse. Ein niedriger Blutvolumenfluss stellt dabei in dieser Arbeit ein postuliertes Kriterium für eine Bypass-Insuffizienz dar. Bei einem geringen Teil der Patienten (6% in der vorliegenden Arbeit) ist die Bypass-Kapazität trotz der niedrigen im US gemessenen Volumenflusswerte an sich gut. Das lässt sich an den drei Patienten unseres Kollektivs ablesen, die anhand der DSA den Kategorien Typ A und B zugeordnet werden konnten.

Niedrige Blutvolumenflüsse in den Feeder-Gefäßen bedeuten somit nicht automatische eine Insuffizienz des Bypasses. Das liegt daran, dass sich der Blutfluss im Bypass nach dem jeweiligen Bedarf richtet. Besteht ein noch relativ guter Blutfluss in der MCA und ACA so ist der Perfusionsdruck auch in der Peripherie dieser Gefäße so hoch, dass der Bypass kaum benötigt wird. Weiterhin lässt sich die Diskrepanz zwischen den Befunden der Duplexsonographie und der DSA dadurch erklären, dass sich durch die Injektion des Kontrastmittels in die ECA der Perfusionsdruck über die Feeder-Gefäße künstlich erhöht. Die DSA bildet also nicht zwangsläufig den realen Fluss über den Bypass ab, sondern misst in erster Linie dessen Kapazität. Mit der in dieser Arbeit angewendeten US-Methode ließen sich zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien Typ C und Typ D finden.

Der Anteil an Patienten mit Typ C war relativ hoch (n=12) im Vergleich zu den drei Patienten, bei denen sich in der DSA tatsächlich eine Okklusion des Bypasses diagnostizieren ließ (Typ D). Die Unterscheidung zwischen einem Bypass der Kapazität Typ C und Typ D spielt jedoch sicher für die weitere Therapieentscheidung eine wichtige Rolle. Somit kann dies ein weiterer Grund sein, bei niedrigen Blutvolumenflusswerten im US eine DSA anzuschließen.

Der in dieser Studie diagnostizierte Anteil von 6% Bypass-Okklusionen deckt sich gut mit früheren Untersuchungen und bestätigt die Notwendigkeit regelmäßiger postoperativer Kontrollen. Angaben zu sekundären Verschlüssen schwanken in der Literatur zwischen 5,3% (Teo et al. 2017) und 9,3% (Funkai et al. 2015). Die postoperativen Kontrollen erfolgten hierbei mittels MR-Angiographie (Funkai et al. 2015) bzw. DSA (Teo et al. 2017). Der zeitliche Abstand der Untersuchungen zur Bypass-OP war in diesen Studien sehr variabel. Von daher können über etwaige dynamische Veränderungen der Bypass-Kapazität, mögliche kritische Phasen eines sekundären Verschlusses und die optimalen Untersuchungsintervalle keine Aussagen getroffen werden.

5.1 Hämodynamische Veränderungen in der STA und ECA nach Bypassanlage

Es wurden jeweils drei verschiedene hämodynamische Parameter (BFV, BVF und PI) sowohl in der STA als auch in der ECA untersucht, um deren jeweilige diagnostische Aussagekraft im Hinblick auf die Bypass-Kapazität vergleichend zu analysieren. Im Sinne der Fragestellung haben sich dabei die Untersuchungen der STA gegenüber der ECA als überlegen herausgestellt. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV aller drei US-Parameter waren bezüglich der Unterscheidung hoher versus niedriger Bypass-Kapazität in der STA höher als in der ECA. Dies ist insofern plausibel, als dass die STA der direkte Feeder des Bypasses ist, während die ECA als vorgeschaltetes Hauptgefäß noch zahlreiche weitere Arterienäste versorgt, die nicht am Bypass bzw. der Kollateralversorgung beteiligt sind.

Die verlässliche Analyse der einzelnen hämodynamischen Parameter erfordert bestimmte Voraussetzungen bzgl. der Untersuchungsbedingungen: 1. Die proximale und distale Gefäßwand muss für die Bestimmung des Gefäßdurchmessers und damit der Querschnittsfläche klar abgrenzbar sein. 2. Für die korrekte Winkelkorrektur zwischen Ultraschallstrahl und Blutflussrichtung sollte die Messung in einem Gefäßabschnitt erfolgen, der über mindestens 2 cm einen geraden Verlauf aufweist und 3. das Dopplerspektrum muss frei von Turbulenzen sein und sich für den Einsatz der Hüllkurve klar vom Umgebungsrauschen abgrenzen lassen. Diese Voraussetzungen sind im proximalen Gefäßsegment der ECA sowie dem nach fronto-parietal ziehenden Hauptast der STA in aller Regel gegeben.

5.2 Bedeutung von BFG und Pulsatilitätsindex postoperativ in STA und ECA

Eine hohe BFG und ein niedriger PI sind jeweils mit einer hohen Kapazität des Bypasses assoziiert. Zwischen BFG und PI besteht eine inverse Korrelation, die sich anhand ihrer hämodynamisch-physiologischen Bedeutung im Gefäßsystem (Nocke et al. 2013) erklären lässt: Der PI und die BFG sind abhängig vom peripheren Gefäßwiderstand. Die Pulsatilität des Blutflusses im Gefäß und damit der PI steigen mit dem peripheren Widerstand, während es sich mit dem Blutfluss genau umgekehrt verhält. Je höher der periphere Widerstand ist, desto geringer wird der Blutfluss und hier insbesondere die Höhe der Diastole. Bei einem funktionierenden Bypass wird das Blut in der STA unter Umgehung der Mikrozirkulation mit seinen Arteriolen als Widerstandsgefäße und den

Kapillaren direkt auf periphere MCA-Äste weitergeleitet. Zusätzlich nimmt der Durchmesser der am Bypass beteiligten Gefäße durch den hohen Perfusionsdruck weiter zu. Dadurch wird der Gefäßwiderstand geringer, der PI in der STA und ECA nehmen ab, während die BFG und damit einhergehend auch der BVF zunehmen. Anhand der BFG und des PI ließen sich somit die Qualität des Bypasses zuverlässig untersuchen. Dabei zeigten sich aus den bereits genannten Gründen in der STA noch zuverlässigere Ergebnisse als in der ECA. Auch sind Sensitivität und Spezifität für die BFG höher als für den PI. Die Veränderungen der BFG scheinen somit ausgeprägter zu sein als die des PI. Weiterhin hängt der PI von weiteren Faktoren wie der Auswurfleistung des Herzens und der allgemeinen Steifigkeit der Gefäßwände ab, die unabhängig vom Bypass einen Einfluss haben können.

Untersuchungen zur BFG und dem PI in der STA nach Bypass wurden zuvor in mehreren retro- und prospektiven Beobachtungsstudien mit jeweils kleiner Fallzahl durchgeführt (Yeh et al. 2017, Kraemer et al. 2012, Wu et al. 2011, Hirai et al. 2005). Die Ergebnisse waren mit unseren Befunden vergleichbar. Ein suffizienter Bypass war jeweils mit einer signifikanten Zunahme der BFG und Abnahme des PI assoziiert. Dabei wandelt sich das Dopplerspektrum der STA von einem Widerstandsprofil zu einem parenchymatösen Profil um, vergleichbar dem in der ICA (Hirai et al. 2005). In den Arbeiten von Hirai et al. (2005) und Kraemer et al. (2015) wurde der Blutfluss in der STA unmittelbar an der Bifurkation des Hauptstammes der STA gemessen, es fehlen jedoch Angaben zur Winkelkorrektur. Bei Yeh et al. (2017) und Wu et al. (2011) fehlen zudem genaue Angaben über das untersuchte Segment der STA. In den zitierten Studien wurde auch präoperativ der Blutfluss in der ECA und STA gemessen und mit den postoperativen Befunden verglichen. Lediglich Yeh et al. (2017) machen Angaben zur Reliabilität des US mittels Sensitivität und Spezifität, PPV, NPV. Allerdings enthielt diese Analyse nur Patienten mit hoher Bypass-Kapazität (Typ A und B) und die Art des Bypasses war unterschiedlich (direkte und indirekte Revaskularisationsmethoden). Die Patientenkollektive enthielten sehr verschiedene Altersgruppen, zwischen denen nicht unterschieden wurde- dabei waren ein wesentlicher Teil dieser Kohorte Kinder (Kraemer et al. 2015, Yeh et al. 2017). In keiner der genannten Studien wurde ein geeigneter Cut-off Wert bestimmt, der eine möglichst zuverlässige Unterscheidung zwischen verschiedenen Bypass-Kapazitäten ermöglichen könnte.

5.3 Bedeutung des BVF postoperativ in STA und ECA

Der BVF erwies sich sowohl in der STA als auch in der ECA als hämodynamischer Parameter, der der BFG und dem PI überlegen ist. Im Hinblick darauf mittels Duplexsonographie zwischen Bypässen mit hoher und niedriger Kapazität zu unterscheiden, wurde mit der Bestimmung des BVF die höchste Sensitivität und Spezifität erreicht. Genauso wie für die BFG und den PI erwies sich auch für den BVF die Messung in der STA zuverlässiger als in der ECA. Mit 21 ml/min ließ sich ein Cut-off Wert für das BVF der STA errechnen, bei dem die Sensitivität bei 100% und die Spezifität bei 91% lagen, um Bypässe mit niedriger bzw. insuffizienter Kapazität zu erkennen. Die sich daraus ergebende klinische Relevanz ist unmittelbar erkennbar. Wie bereits erwähnt, kann bei Patienten oberhalb dieses Cut-off Wertes auf weitere Diagnostik verzichtet werden. In der hier vorgelegten Studie wäre das in immerhin 66% der untersuchten Bypässe der Fall. Dadurch vermindert sich für die meisten Patienten die Belastung und auch ökonomisch betrachtet, lassen sich Kapazitäten und Kosten einsparen, die durch die DSA entstehen würden.

Schwieriger ist die Interpretation, wenn der BVF in der STA unterhalb des Cut-off Wertes liegt. In unserer Studie war dies bei 18 von 50 gemessenen Bypässen der Fall (36%). Nur drei Bypässe (6%) waren tatsächlich okkludiert, während zwölf (24%) Bypässe der Kategorie Typ C zuzuordnen waren und die restlichen drei (6%) sogar eine hohe Bypass-Kapazität aufwiesen. Eine zuverlässige Einordnung des Befundes bei niedrigem BVF in der STA ist also nicht möglich. Aufgrund der klinischen Relevanz sollte sich in diesen Fällen eine DSA anschließen. Die Frage, warum der gemessene Volumenfluss in der STA, als dem Feeder-Gefäß des Bypasses, in einigen Fällen trotz hoher Kapazität sehr niedrig war, lässt zwei Antworten zu: 1. Theoretisch denkbar wäre eine Fehlbestimmung durch einen zu niedrig bestimmten Gefäßdurchmesser, eine zu geringe Winkelkorrektur oder die Messung in einem „falschen“ Ast der STA, der nicht an der Bypass-Versorgung beteiligt ist. Dagegen sprechen allerdings die guten Untersuchungsbedingungen in allen Fällen. Bemerkenswerterweise gab es auch keinen Patienten mit dem umgekehrten Fall, bei dem der BVF trotz niedriger Bypass-Kapazität als zu hoch eingeschätzt wurde. Insofern erscheint es plausibler anzunehmen, dass 2. der Bedarf eines Kollateralfusses über den Bypass in einzelnen Fällen gering ist, obwohl der Bypass kräftig angelegt ist. Unterstützt wird diese Hypothese durch unsere Messungen der BFG innerhalb der MCA

bei den obig genannten drei Patienten mit hoher Bypass-Kapazität: Bei ihnen zeigt sich eine relativ hohe BFG in der MCA, trotz des niedrigen BVF in der STA.

Theoretisch ließe sich dies durch eine kurze manuelle Kompression der extrakraniellen ipsi- und ggf. auch kontralateralen ICA überprüfen. Dadurch müsste der Blutfluss in der STA zunehmen. Allerdings erscheint eine solche Kompression mit der Gefahr einer kritischen zerebralen Hypoperfusion obsolet.

Die bessere Reliabilität des BVF gegenüber der BFG zur Beurteilung der Bypass-Funktion lässt sich hämodynamisch gut erklären (Nocke et al. 2013): Innerhalb eines Gefäßes gibt der BVF den Blutfluss pro Zeiteinheit an und berechnet sich aus dem Produkt der Intensitäts-gemittelten mittleren Blutflussgeschwindigkeit (TAV_{mean}) und der Querschnittsfläche. Der BVF steigt demnach sowohl bei einer Zunahme der BFG als auch der Querschnittsfläche des Gefäßes. Letztere nimmt nach einer Bypass-Operation durch den erhöhten Perfusionsdruck zu (Houkin et al. 2004) - gleichzeitig steigt die BFG tendenziell durch die Reduktion des peripheren Widerstandes. Andererseits wirkt die Zunahme des Gefäßlumens dem Anstieg der BFG entgegen. Eine alleinige Zunahme des Lumens z.B. durch eine Ektasie verlangsamt die BFG, d.h. die BFG verhält sich umgekehrt proportional zum Gefäßlumen. Dadurch erklärt sich die höhere Sensitivität des BVF bei der Beurteilung der Bypass-Kapazität im Vergleich zur BFG.

Der BVF wurde als US-Parameter bisher kaum für die Beurteilung der Bypass-Funktion herangezogen. In einer kleinen prospektiven Studie mit 21 Patienten, die sich einer indirekten Bypass-Operation unterzogen hatten, wurde ein signifikanter Anstieg des BVF in der STA und der ECA beobachtet (Yeh et al. 2017). Nur Patienten mit einem angiographisch nachgewiesenen hohen Volumenfluss durch den Bypass (Matsushima A und B) zeigten eine Zunahme des BVF im US. Dieses Ergebnis deckt sich sehr gut mit unseren eigenen Befunden. Die Aussagekraft der Studie von Yeh et al. (2017) ist jedoch begrenzt einerseits durch die relativ geringe Anzahl an untersuchten Bypässen (n = 24), andererseits durch die Heterogenität der Bypass-Typen. Zudem werden in dieser Studie keine Absolutwerte des BVF beschrieben, sondern nur die Veränderungen zwischen prä- und postoperativen Werten und zudem wurden keine Grenzwerte für unterschiedliche Bypass-Kapazitäten berechnet (Yeh et al. 2017).

Die duplexsonographische Beurteilung des BVF ist seit den 1990er Jahren für den vorderen und hinteren Hirnkreislauf etabliert. Dabei fand sich sowohl für die Karotiden

(CCA, ICA, ECA) als auch die Vertebralarterien eine hohe Inter-Rater-Reliabilität (Schöning et al. 1994, Schöning et al. 1996, Scheel et al. 2000, Dörfler et al. 2000, Doepp et al. 2003). Etablierte und validierte Normalwerte für die STA existieren dagegen bisher nicht, obwohl die anatomischen und technischen Voraussetzungen für zuverlässige Berechnungen des BVF auch in diesem Gefäß gegeben sind. Wahrscheinlich ist der vermeintliche Mangel an diagnostischen Fragestellungen hierfür ausschlaggebend. Die Ergebnisse unserer Studie wiederum bestätigen die Reliabilität der in der STA gemessenen Werte für den BVF, da sich für diesen Wert die beste Übereinstimmung mit den Ergebnissen der DSA fand.

5.4 Aussagequalität der Flussrichtung in der MCA in Hinblick auf die Bypass-Funktion

Die Beurteilung der Blutflussrichtung in der ipsilateralen MCA stellt einen zusätzlichen Marker zur Evaluation der Bypass-Kapazität dar. Ein retrograder Blutfluss in der MCA besitzt dabei eine sehr gute Aussagekraft im Hinblick auf eine hohe Bypass-Kapazität. Dieser Befund leuchtet unmittelbar ein, da ein retrograder Fluss in einem Hauptsegment der MCA unbedingt einen sehr hohen Perfusionsdruck in umgekehrter Richtung über den Bypass bedeutet. Dies wurde auch in unserer Untersuchung dadurch deutlich, dass der BVF in der STA bei den Patienten mit einer retrograd perfundierten MCA höher war als bei den übrigen Patienten. Allerdings zeigte sich ein retrograder Fluss in der MCA nur bei einer Minderheit (28%), obwohl die Bypass-Kapazität bei 70% der Patienten hoch war (Typ A oder B). Eine orthograde Flussrichtung der MCA lässt also keine Rückschlüsse auf die Bypass-Qualität zu. Die diagnostische Sicherheit des US könnte sich jedoch durch die zusätzliche Analyse der Blutflussrichtung in der MCA dadurch erhöhen, dass entweder die bereits zuvor anhand der STA getroffene Vermutung einer hohen Bypass-Kapazität bestätigt wird oder im Falle diskrepanter Befunde (niedriger BVF in der STA bei retrograd perfundierter MCA) die Untersuchungen noch einmal überprüft werden. Theoretisch könnten in einer solchen Konstellation die Messungen in einem STA-Ast vorgenommen worden sein, der gar nicht als Feeder für den Bypass dient.

5.5 Einfluss des Patientenalters und -geschlechts auf die postoperative Bypass-Qualität und das Outcome

Eine suffiziente Bypass-Kapazität ist für das Langzeit-Outcome der MMD-Patienten von hoher Relevanz. Die Faktoren, die möglicherweise die Qualität des Bypasses beeinflussen, wurden bisher kaum untersucht. Für unsere Arbeit analysierten wir statistisch mittels logistischer Regression den potenziellen Einfluss des Patientenalters und -geschlechts auf das Bypass-Outcome. Hierbei zeigten sich bei allen untersuchten Parametern sowohl in der ECA als auch der STA keine signifikanten Unterschiede. Der Median des Patientenalters lag in unserer Studie zum Untersuchungszeitpunkt bei 49 Jahren, was im Vergleich zu früheren Studien mit einem relevanten Anteil an pädiatrischen MMD-Patienten relativ hoch ist (Kim et al. 2016). Es gibt nur wenige Untersuchungen zu klinischen Langzeitergebnissen bei MMD-Patienten, bei denen im Erwachsenenalter ein Bypass angelegt wurde (Ge et al. 2017). Ge et al. (2017) zeigten in einer retrospektiven Studie an 87 MMD-Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 54 Jahren eine postoperative Komplikationsrate von 6.9% für sekundäre vaskuläre Ereignisse (Infarkte, Hämorrhagien) bei einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 35.5 ± 22.2 Monaten. Diese Rate unterschied sich dabei nicht signifikant vom Langzeitrisko für deutlich jüngere Patienten (Zhao et al. 2019). Demgegenüber war der Prozentsatz an postoperativen vaskulären Ereignissen in unserem Kollektiv bei vergleichbarer Nachbeobachtungszeit (31 ± 26 Monate) geringer (insgesamt 3: Hemiparese, Parästhesien, Hypästhesien). In früheren Arbeiten wiesen ältere MMD-Patienten präoperativ schwerere Suzuki-Stadien in der DSA auf, wobei ein möglicher Zusammenhang zu altersabhängigen postoperativen Bypass-Verschlüssen nicht beschrieben wird (Ge et al. 2017). Ein solcher Zusammenhang zwischen Alter und dem präoperativen Suzuki-Stadium fand sich in unserer Arbeit nicht. Zu berücksichtigen ist auch, dass ältere MMD-Patienten im Vergleich zum sonst jungen Patientenkollektiv gehäuft vaskuläre Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Aneurysmen) aufweisen (47,4% vs. 12,3%) (Ge et al. 2017). In einer aktuellen retrospektiven Studie zu vaskulären Risikofaktoren und der Bypass-Qualität fand sich nur für den Diabetes mellitus ein signifikanter Zusammenhang (Normura et al. 2019). Eine solche Analyse wurde in unserer Studie nicht durchgeführt, da die Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren viel zu niedrig war.

5.6 Limitationen

Die Limitationen in unserer hier dargestellten Studie umfassen zunächst erstens die relativ geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten und Bypässe. Endgültige Aussagen und Schlussfolgerungen über die Zuverlässigkeit der Ultraschall-Untersuchungen zur Bewertung der STA-MCA-Bypass-Kapazität sind daher nicht möglich. Jedoch unterstützen die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Ultraschall und konventioneller Angiographie als Goldstandard und ihre enge zeitliche Beziehung unsere erhobenen Daten. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die geringe Anzahl der Patienten, wie auch den bisherigen Ausführungen entnommen werden kann, dem epidemiologischen Vorkommen der MMD geschuldet ist.

Zweitens ist zu berücksichtigen, dass wir nur Patienten mit einem Standard-low-flow STA-MCA Bypass analysiert haben. Unsere Cut-off-Werte können daher nicht auf MMD-Patienten mit patentiertem intermediate-flow oder high-flow-Bypass angewendet werden. Dieser Punkt sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Drittens haben wir in unserer Studie zwar gezeigt, dass der hohe BVF in der STA einen reliablen Parameter zur Einschätzung der postoperativen Bypass-Kapazität darstellt, jedoch mangelt es in der Literatur an ähnlichen Arbeiten. In der Literatur gibt es diesbezüglich nur sehr wenige Daten aus kleinen Beobachtungsstudien. Im Allgemeinen ist die Berechnung von BVF durch US jedoch gut etabliert, z.B. für die Karotis- und Vertebralarterien. Darüber hinaus besitzt der BVF der STA als Parameter in unserer Studie eine hohe Zuverlässigkeit, um die Bypass-Qualität hinsichtlich hoher und niedriger Kapazität zu beurteilen.

Schließlich war US nicht in der Lage, zwischen Patienten mit geringer, aber möglicherweise ausreichender Bypass-Kapazität (Typ C) und deutlich unzureichender Bypass-Kapazität (Typ D) zu unterscheiden. Dies ist von klinischer Relevanz, da in Fällen mit niedrigem Blutfluss durch den Bypass eine zusätzliche konventionelle Angiographie zur weiteren Differenzierung empfohlen wird.

6. Zusammenfassung

Die MMD stellt eine fortschreitende, stenookklusive Arteriopathie der Hirnbasisarterien mit einer Ausbildung eines charakteristisch-kompensatorischen vaskulären Kollateralnetzwerk dar. Das klinische Bild der MMD-Patienten wird durch zerebrale Ischämien sowie Hämorrhagien bestimmt. Zur Symptommilderung der MMD ist dabei therapeutisch die Anlage eines extra-intrakraniellen Bypasses, am häufigsten zwischen der A. temporalis superficialis (STA) und A. cerebri media (MCA), etabliert. Prognostisch entscheidend ist dabei die postoperative Bypass-Funktion. Postoperativ wird die Bypass-Funktion dabei durch eine primäre oder sekundäre Insuffizienz limitiert. Der bisherige Goldstandard zur postoperativen Bypass-Evaluation stellt die konventionelle Angiographie dar. In der Literatur diskutiert, jedoch nicht systematisch analysiert, ist die Bedeutung der Farbduplexsonographie als postoperatives diagnostisches Mittel.

Innerhalb unserer Studie untersuchten wir Farbduplex-sonographisch die postoperativ veränderte Hämodynamik nach STA-MCA-Bypass-Anlage in der STA und ECA. Das primäre Ziel war dabei, anhand von Cut-off-Werten für die Flussparameter BVF, BFG, PI präzise zwischen Bypass-Anlagen mit hoher und niedriger Kapazität zu differenzieren. Die DSA-Befunde unseres Patientenkollektivs wurden geblindet zu den sonographischen Untersuchungen erhoben. Anhand der angiographischen Befunde erfolgte eine Kategorisierung der Bypass-Anlagen in vier Kategorien (A-D; A: Bypass versorgt >2/3 des MCA-Gebiets, B: Bypass versorgt 1/3- 2/3 des MCA-Gebiets, C: Bypass versorgt <1/3 des MCA-Gebiets, D: Bypass-Okklusion) und im Anschluss in zwei Kategorien für hohe und niedrige Bypass-Kapazität ((A+B) und (C+D)).

Die Ergebnisse unserer Studie bekräftigen die Eignung der farbkodierten Duplexsonographie als Untersuchungsmethode zur Evaluation des STA-MCA-Bypasses und untermauern ihre Anwendung als primäres postoperativ-diagnostisches Verfahren. Innerhalb unserer Studie ließen sich besonders Patienten mit einer Bypass-Okklusion bzw. kritisch-niedrigem Blutfluss über den Bypass verlässlich identifizieren. Zeitgleich konnten MMD-Patienten mit einer suffizienten Bypass-Kapazität sonographisch zuverlässig identifiziert werden. Besonders die Flussparameter innerhalb der STA, welche das primäre Bypass-Feedergefäß darstellt, zeigten die stärkste Reliabilität hinsichtlich Bypass-Kapazität: der BVF in der STA zeigte sich dabei vor allem als sensitivster Parameter, um zwischen hoher und niedriger Bypass-Kapazität zu unterscheiden. Der beste Cut-off-Wert lag dabei bei unter 21ml/min, um einen Bypass

mit niedriger Kapazität zu detektieren. Auch die Ergebnisse und Cut-off-Werte der BFG und des PI innerhalb der STA lassen klare Aussagen bezüglich der Unterscheidung zwischen hoher vs. niedriger Bypass-Kapazität zu. Die Ergebnisse innerhalb der ECA unterstützen die Aussagen zur Bypass-Qualität, wenn auch weniger eindrücklich. Außerdem zeigten unsere Patienten mit einem retrograden Fluss in der MCA eine insgesamt gute Bypass-Funktion. Insgesamt besitzen die hier dargestellten Ergebnisse und Befunde somit einen hohen klinischen Stellenwert. Besonders die Vorteile der farbkodierten Duplexsonographie (nicht-invasiv, zeitsparend, geringer diagnostischer Aufwand, nebenwirkungsfrei, kurze Untersuchungszeit, ubiquitär Verfügbarkeit, kostengünstig) bekräftigen dabei ihren klinischen Stellenwert und Nutzen zusätzlich.

Abschließend kann der vorliegenden Arbeit entnommen werden, dass die farbkodierte Duplexsonographie ein geeignetes diagnostisches Mittel zur Beurteilung der STA-MCA-Bypass-Funktion bei MMD ist. Die hämodynamische Bewertung der STA, insbesondere des BVF, liefert sehr gute Informationen über die Bypass-Durchgängigkeit. Der Ultraschall könnte so als primäre Untersuchungsmethode für die routinemäßig-postoperative MMD-Überwachung dienen, während eine konventionelle Angiographie auf Fälle mit uneindeutigen US-Befunden beschränkt sein sollte. Bei Patienten mit Duplex-sonographisch erhobener hoher Bypass-Kapazität erübrigen sich weitere aufwendigere Verfahren zur Beantwortung dieser Frage. Lediglich bei Patienten, die im Ultraschall einen sehr niedrigen Blutvolumenfluss in der STA und ECA aufweisen, sollte eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden, um eine etwaige Insuffizienz bzw. Okklusion des Bypasses sicher nachzuweisen.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Abla AA, Gandhoke G, Clark JC, Oppenlander ME, Velat GJ, Zambramski JM, Albuquerque FC, Nakaji P, Spetzler RF, Wanebo JE. Surgical outcomes for moyamoya angiopathy at Barrow Neurological Institute with comparison of adult indirect encephaloduroarteriosynangiosis bypass, adult direct superficial temporal artery-to-middle cerebral artery bypass and pediatric bypass: 154 revascularization surgeries in 140 affected hemispheres. *Neurosurgery* 2013; 73:430-39
- 2) Achrol A, Guzman R, Lee M, Steinberg GK. Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 2009; 26(4): E4.doi: 10.3171/2009.1.FOCUS08302.
- 3) Acker G, Fekonja L, Vajkoczy P. Surgical management of moyamoya disease. *Stroke* 2018; 49:476-82
- 4) Amin-Hanjani S, Shin JH, Zhao M, Du X, Charbel FT. Evaluation of of extracranial–intracranial bypass using quantitative magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 2007; 106:291-98
- 5) Baaj A, Agazzi S, Sayed ZA, Toledo M, Spetzler RF, van Loveren H. Surgical management of moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 2009; 26 (4): E7
- 6) Cashen TA, Carr JC, Shin W, Walker MT, Futterer DF, Shaibani A, McCarthy RM, Carroll TJ. Intracranial time-resolved contrast-enhanced MR angiography at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(4):822-9
- 7) Cho WS, Kim JE, Kim CH, Ban SP, Kang HS, Son YJ, Bang JS, Sohn CH, Paeng JC, Oh CW. Long-Term outcomes after combined revascularization surgery in adult moyamoya disease. *Stroke* 2014; 45(10):3023-31

- 8) Doepp F, Schreiber SJ, Brunecker P, Valdueza JM. Ultrasonographic assessment of global cerebral blood volume in healthy adults. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(8):972-77
- 9) Dörfler P, Puls I, Schliesser M, Mäurer M, Becker G. Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2000; 20(2):269-71
- 10) Fujimura M, Bang OY, Kim JS. Moyamoya Disease. *Front Neurol Neurosci* 2016; 40:204-20
- 11) Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T. Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 2009; 71:442-47
- 12) Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of Moyamoya Disease: International Standard and Regional Differences. *Neurol Med Chir* 2015; 55:189-93
- 13) 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 (2): 238-40
- 14) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhashi T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. *J Neurosurg* 2015; 122(2):400-07
- 15) Gazyakan E, Lee CY, Wu CT, Tsao CK, Craft R, Henry SL, Cheng MH, Lee ST. Indications and outcomes of prophylactic and therapeutic extracranial-to-intracranial arterial bypass for cerebral revascularization. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3(4): e372

- 16) Ge P, Zhang Q, Ye X, Liu X, Deng X, Wang R, Zhang Y, Zhang D, Zhao J. Clinical features, surgical treatment, and long-term outcome in elderly patients with moyamoya disease. *World Neurosurgery* 2017; 100:459-66
- 17) Gobble RM, Hoang H, Jafar J, Adelman M. Extracranial-intracranial bypass: Resurrection of a nearly extinct operation. *Journal of Vascular Surgery* 2012; 56(5):1303-07
- 18) Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, Kim DH, Pannu H, Willing MC, Sparks E, Pyeritz RE, Singh MN, Dalman RL, Grotta JC, Marian AJ, Boerwinkle EA, Frazier LQ, LeMaire SA, Coselli JS, Estrera AL, Safi HJ, Veeraraghavan S, Muzny DM, Wheeler DA, Willerson JT, Yu RK, Shete SS, Scherer SE, Raman CS, Buja LM, Milewicz DM. 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; 84:617-27
- 19) Guzman R, Lee M, Achrol A, Bell-Stephens T, Kelly M, Do HM, Marks MP, Steinberg GK. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. *J Neurosurg* 2009; 111(5):927-35
- 20) Hakim A, Gralla J, Rozeik C, Mordasini P, Pult F, Leidolt L, Piechowiak E, Hsieh K, El-Koussy M. Anomalies and normal variants of the intracranial arteries: proposed workflow for classification and significance. *J Neuroimaging* 2018; 28(1):14-35. doi: 10.1111/jon.12475. Epub 2017.
- 21) Halpern EJ, Nack TL. Prospective diagnosis of moyamoya disease with doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995; 14(2):157-60
- 22) Han DH, Kwon OK, Byun BJ, Choi BY, Choi CW, Choi JU, Choi SG, Doh JO, Han JW, Jung S, Kang SD, Kim DJ, Kim HI, Kim HD, Kim MC, Kim SC, Kim SC; Kim Y, Kwun BD, Lee BG, Lim YL; Moon JG, Park HS, Sin MS, Song JH, Suk JS, Yim MB, The Korean Society for Cerebrovascular Disease. A co-operative study: clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). *Acta Neurochir* 2000; 142:1263-73

- 23) Han DH, Nam DH, Oh CW. Moyamoya disease in adults: characteristics of clinical presentation and outcome after encephalo-duro-arterio-synangiosis. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99:(2):151-55
- 24) Hasuo K, Tamura S, Kudo S, Uchino A, Carlos R, Matsushima T, Kurokawa T, Kitamura K, Matsuura K. Moyamoya disease: use of digital subtraction angiography in its diagnosis. *Radiology* 1985; 157(1):107-11
- 25) Hayashi K, Horie N, Suyama K, Nagata I. Incidence and clinical features of symptomatic cerebral hyperperfusion syndrome after vascular reconstruction. *World Neurosurg* 2012, 78, 5:447-54.
- 26) Hirai Y, Fujimoto S, Kazunori T, Inoue T, Uwatoko T, Maihara N, Yasumori K, Ibasysshi S, Iida M, Okada Y. Superficial temporal artery duplex ultrasonography for improves cerebral hemodynamics after extracranial-intracranial bypass surgery. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:463-69
- 27) Hishikawa T, Tokunaga K, Sugi K. Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2013; 119(4):961-965
- 28) Hobson RW, Berry SM, Katocs AS. Comparison of blood flow imaging methods. *Eur J Ultrasound* 1980; 1:345–53
- 29) Hosoda Y, Ikeda E, Hirose S. Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg* 1997, 99:203-8
- 30) Houkin K, Kuroda S, Nakayama N. Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12:575-84

- 31) Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, Ishikawa T, Nonaka T: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst* 2004; 20:734-41
- 32) Ivancevic MK, Geerts L, Weasdock WJ, Chenevert TL. Technical principles of MR angiography methods. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17(1):1-11
- 33) Iwama T, Morimoto M, Hashimoto N, Goto Y, Todaka T, Sawada M. Mechanism of intracranial rebleeding in moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(2):187-190
- 34) Kaps M, von Reutern GM, Stolz E, von Büdingen HJ. Sonografie in der Neurologie. Referenz-Reihe: Neurologie-Methoden. 2. Auflage. Thieme Verlag; 2004.
- 35) Kazumata K, Ito M, Tokairin K, Ito Y, Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, Ishikawa, Kamiyama H. The frequency of postoperative stroke in moyamoya disease following combined revascularization: a single-university series and systematic review. *J Neurosurg* 2014; 121(2):432-40
- 36) Kim E, Yum MS, Ra YS, Park JB, Ahn JS, Kim GH, Goo HW, Ko TS, Yoo HW. Importance of RNF213 polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease. *J Neurosurg* 2016; 124: 1221-1227
- 37) Kim H, Jang DK, Han YM, Sung JH, Park IS, Lee KS, Yang JH, Huh PW, Park YS, Kim DS, Han KD. Direct bypass versus indirect bypass in adult moyamoya angiopathy with symptoms or hemodynamic instability: A meta-analysis of comparative Studies. *World Neurosurg* 2016; 94:273-84
- 38) Kim JS. Moyamoya Disease: Epidemiology, clinical Features, and diagnosis. *Journal of Stroke* 2016; 18 (1):2-11
- 39) Kirsch JD, Mathur M, Johnson MH, Gowthaman G, Scoutt LM. Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. *Radiographics* 2013;33(1):E1-E14

- 40) Kleinloog R, Regli L, Rinkel GJE. Regional differences in incidence and patient characteristics of moyamoya disease: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(5):531-36
- 41) Kraemer M, Berlit P, Diesner F, Khan N. What is the expert's opinion on antiplatelet therapy in moyamoya disease? Results of a worldwide Survey. *Eur J Neurol* 2012;19(1):163-7
- 42) Kraemer M, Karakaya R, Matsushige T, Graf J, Albrecht P, Hartung HP, Berlit P, Laumer R, Diesner F. Efficacy of STA-MCA bypass surgery in moyamoya angiopathy: long-term follow-up of the Caucasian Krupp Hospital cohort with 81 procedures. *J Neurol* 2018; 265(10):2425-33
- 43) Kraemer M, Schuknecht B, Jetzer AK, Yonekawa Y, Khan N. Postoperative changes in the superficial temporal artery and the external carotid artery duplex sonography after extra-intracranial bypass surgery in European moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114(7):930-34
- 44) Kuhn F, Warnock G, Schweingruber, Sommerauer M, Buck A, Khan N. Quantitative H₂[(15)O]-PET in pediatric moyamoya disease: Evaluating perfusion before and after cerebral revascularization. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(5):965-71
- 45) Kuroda S, Houkin K. moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2008;7(11):1056-66.
- 46) Lauwerys BR, Putterbman T, Houssiau F, Devogelaer JP. Color Doppler sonography of the temporal arteries in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *The Journal of Rheumatology* 1997;24(8):1570-74
- 47) Lee YS, Jung KH, Roth JK. Diagnosis of moyamoya disease with transcranial Doppler sonography: correlation study with magnetic resonance angiography. *J Neuroimaging* 2004;14(4):319-23

- 48) Li XM, Zhang ZY, Li SM. Clinical characteristics of moyamoya disease and its DAS analysis: A study of 36 patients. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases* 2007;4(7):314-18
- 49) Li Z., Zhou P, Xiong Z, Ma Z, Wang S, Bian H, Chen J. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging used in assessing hemodynamics following superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass in patients with Moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(5):455-60
- 50) Low SW, Teo K, Lwin S, Yeo LL, Paliwal P, Ahmad A, Sinha Ak, Teoh HL, Wong LYH, Chong VF, Seet RC, Chan BPL, Yeo TT, Chou N, Sharma VK. Improvement in cerebral hemodynamic parameters and outcomes after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass in patients with severe stenocclusive disease of the intracranial internal carotid or middle cerebral arteries. *J Neurosurg* 2015; 123:662-669
- 51) Lubman DI, Pantelis C, Desmond P, Proffitt TM, Velakoulis D. Moyamoya disease in a patient with schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:806-10
- 52) Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics* 1995;15(1):179-91
- 53) Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, Fujii K, Fukui M, Hasuo K. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients—comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery* 1992;31(3):401-05
- 54) 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.
- 55) Mesiwala AH, Svirni G, Fatemi N, Britz GW, Newell DW. Long-term outcome of superficial temporal artery—middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US. *Neurosurg Focus* 2008; 24(2):E15

- 56) Miyamoto S. Japan Adult Moyamoya Trial Group. Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset—the Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir* 2004; 44: 218–219
- 57) Morimoto M, Iwama T, Hashimoto, Kojima A, Hayashida K. Efficacy of direct revascularization in adult moyamoya disease: haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir* 1999; 141:377–384
- 58) Muttaqin Z, Ohba S, Arita K, Nakahara T, Pant B, Uozumi T, Kuwabara S, Oki S, Kurisu K, Yano T. Cerebral circulation in moyamoya disease: a clinical study using transcranial Doppler sonography. *Surg Neurol* 1993; 40:306-11
- 59) Narisawa A, Fujimura M, Tominaga T. Efficacy of the revascularization surgery for adult-onset moyamoya disease with the progression of cerebrovascular lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;11(2):123-26
- 60) Natori Y, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M. Angiographic moyamoya, its definition, classification, and therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(2):168-72
- 61) Nocke H, Meyer F, Lessmann V. Aspects of vascular physiology in clinical and vascular surgical practice: basic principles of vascular mechanics. *Zentralbl Chir* 2014; 139(5):499-507
- 62) Normura S, Yamaguchi K, Ishikawa T, Kwawshima, Okada Y, Kawamata T. Clinical factors influencing the development of extracranial-intracranial bypass graft for steno-occlusive cerebrovascular disease. *Neurosurg Focus* 2019; 46(2): E5
- 63) Ogawa S, Abe H, Katsuta T, Fukuda K, Ogata T, Miki K, Inoue T. Early and noninvasive evaluation using superficial temporal artery duplex ultrasonography after indirect bypass for adult ischemic moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159(3):577-582

- 64) Oki K, Hoshino H, Suzuki N. Epidemiology of moyamoya disease. In: Cho B-K, Tominaga T, eds. Moyamoya Disease Update. 1. Aufl. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2010:31-32
- 65) Pan HW, Chen L, Jiang HQ, Ye Z, Wang Y. Color doppler ultrasonography in the evaluation of compensatory arteries in patients with moyamoya disease: combined with cerebral angiography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(5):937-45
- 66) Park SE, Kim JS, Park EK, Sim KW, Kim DS. Direct versus indirect revascularization in the treatment of moyamoya disease. *J Neurosurg* 2017; 129:480–489
- 67) Piao J, Wu W, Yang Z, Yu J. Research progress of moyamoya disease in children. *Int J Med Sci* 2015; 12(7):566-75
- 68) Priban V, Fiedler J. Combined low-flow and high-flow extra-intracranial bypass—our indication and technique. *Skull Base* 2007; 17- (S 1) doi: 10.1055/s-2007-984180
- 69) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Grant for Research on Measures for Infractable Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir* 2012; 52(5):245-266
- 70) Ruan LT, Duan YY, Cao TS, Zhuang L, Huang L. Color and power Doppler sonography of extracranial and intracranial arteries in moyamoya disease. *J Clin Ultrasound*. 2006; 34:60-69
- 71) Scheel P, Ruge C, Schöning M. Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: Reference data and the effects of age. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26(8):1261-66
- 72) Schöning M, Niemann G, Hartig B. Transcranial color duplex sonography of basal cerebral arteries: Reference data of flow velocities from childhood to adulthood. *Neuropediatrics* 1996; 27(5):249-55

- 73) Schöning M, Walter J, Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 1994; 25(1):17-22
- 74) Schuknecht BF, Schäuble B, Pangalu A, Valavanis A. Color-coded duplex ultrasonography of extracranial vascular lesions. *Radiologie* 1996;36 (1):1-11
- 75) Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *New England Journal* 2009; 360: 1226-37
- 76) Sekhar LN, Kalavakonda C. Cerebral revascularization for aneurysms and tumors. *Neurosurgery* 2002; 50(2):321-31
- 77) Sia SH, Morgan MK. High flow extracranial-to-intracranial brain bypass surgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 2013; 20:1-5
- 78) Smith ER, Scott RM. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9(3):353-60
- 79) Smith ER, Scott RM. Surgical management of moyamoya syndrome. *Skull Base* 2005; 15:15-26.
- 80) So Y, Lee HY, Kim SK, Lee JS, Wang KC, Cho BK, Kang E, Lee DS. Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT. *Stroke* 2005; 36(7):1485-97
- 81) Sun H, Wilson C, Ozpinar A, Safavi-Abbasi, Zhao Y, Nakaji P, Wanebo JE, Spetzler RF. perioperative complications and long-term outcomes after bypasses in adults with moyamoya disease: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery* 2016; 92:179-88
- 82) Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969; 20 (3): 288-99

- 83) Takagi Y, Hermanto Y, Takahasi JC, Funkai T, Kikuchi T, Mineharu Y, Yoshida K, Miyamoto S. Histopathological characteristics of distal middle cerebral artery in adult and pediatric patients with moyamoya disease. *Neurol Med Chir* 2016; 56:345-49
- 84) Tarasow E, Kulakowska A, Lukaszewicz A, Kapica-Topczewska K, Korneluk-Sadzynska A, Brzozowska J, Drozdowski W. Moyamoya disease: Diagnostic imaging. *Pol J Radiol* 2011; 76(1):73-76
- 85) Teo M, Johnson J, Steinberg GK. Strategies for and outcome of repeat revascularization surgery for moyamoya disease: An American Institutional Series. *Neurosurgery* 2017; 81(5):852-59
- 86) Tsuchiya K, Honya K, Fujikawa, Tateishi H, Shiokawa Y. Postoperative assessment of extracranial–intracranial bypass by time resolved 3D contrast-enhanced MR angiography using parallel imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:2243-47
- 87) 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
- 88) Vajkoczy P. Revival of extra-intracranial bypass surgery. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:90-5.
- 89) Valdueza JM, Schreiber SJ, Roehl JE, Connolly F, Klingebiel R. *Neurosonology and Neuroimaging of Stroke: a comprehensive reference*. 2nd ed. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag 2017: 2-17,79-88
- 90) Vilela MD, Newell D. Superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2008; 24(2):E2
- 91) Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Ohno Y. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(2):1-5

- 92) Weinberg D, Arnaout OM, Rahme RJ, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BR. Moyamoya disease: a review of histopathology, biochemistry, and genetics. *Neurosurg Focus* 2011; 30 (6): E20
- 93) Wu M, Huang Z, Zhang D, Wang L, Wang S, Zhao Y, Zhao J. Color Doppler Hemodynamic Study of the superficial temporal arteries in superficial temporal artery–middle cerebral artery (STA-MCA) bypass surgery for moyamoya disease. *World Neurosurg* 2011; 75(2):258-63.
- 94) Xu B, Song DL, Mao Y, Gu YX, Xu H, Liao XY, Liu CH, Zhou LF. Superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass combined with encephalo-duro-myo-synangiosis in treating moyamoya disease: surgical techniques, indications and midterm follow-up results. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(24):4398-405
- 95) Yamada I, Himeno Y, Suzuki S. Posterior circulation in moyamoya disease: angiographic study. *Radiology* 1995; 197(1):239-46
- 96) Yamada I, Suzuki S, Matsushima Y. Moyamoya disease: diagnostic accuracy of MRI. *Neuroradiology* 1995;37(5):356-61.
- 97) Yeh SJ, Tang SC, Tsai LK, Lee CW, Chen YF, Liu HM, Yang SH, Kuo MF, Jeng JS. Color Doppler ultrasonography as an alternative tool for postoperative evaluation of collaterals after indirect revascularization surgery in moyamoya disease. *PLoS ONE* 2017; 12(12): e0188948
- 98) Yeh SJ, Tang SC, Tsai LK, Lee CW, Chen YF, Liu HM, Yang SH, Hsieh YL, Kuo MF, Jeng JS. Greater ultrasonographic changes in pediatric moyamoya patients compared with adults after indirect revascularization surgeries. *J Neurosurg* 2018; 22(6):663-671
- 99) Yu J, Shi L, Guo Y, Xu B, Xu K. Progress on complications of direct bypass for moyamoya Disease. *Internal Journal of Medical Sciences* 2016; 13(8):578-87

- 100) Yun TJ, Cheon JE, Na DG, Kim WS, Kim IO, Chang KH, Yeon KM, Song IC, Wang KC. Childhood moyamoya disease: quantitative evaluation of perfusion MR imaging correlation with clinical outcome after revascularization surgery. *Radiology* 2009;251(1):216-23
- 101) Zhao Y, Lu J, Yu S, Li J, Deng X, Zhang Y, Zhang D, Wang R, Wang H, Zhao Y. Comparison of long-term effect between direct and indirect bypass for pediatric ischemic-type moyamoya disease: A propensity score-matched study. *Front Neurol* 2019; 10:795
- 102) Zhao Y, Zhang Q, Zhang D, Zhao Y. Effect of aspirin in postoperative management of adult ischemic moyamoya disease. *World Neurosurg*, 2017;105:728-31

8. Lebenslauf

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

9. Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung

„Ich, Joan Alsolivany versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Validierung der Farbduplexsonographie zur Überprüfung der Bypass-Qualität bei Patienten mit Moyamoya-Erkrankung - Eine vergleichende Analyse zur Katheterangiographie

Validation of color-coded duplex sonography to assess bypass-quality in patients with Moyamoya disease - A comparative analysis to catheter angiography

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur

Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichtet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum 22.10.2020

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in der unten genannten Publikation im Journal für Neurosurgery zur Veröffentlichung angenommen. Die offizielle Veröffentlichung der Publikation im unten genannten Journal steht noch aus, jedoch wurde bereits ein „Acceptance Letter“ als Bestätigung der Veröffentlichung verschickt. Der Status „published online“ steht dabei nur noch aus.

Dabei entstanden folgende Anteile aus der eingereichten Publikation durch mich (Joan Alsolivany):

1. Statistische Auswertungen: Dazu gehören der statistische Abschnitt der Publikation sowie alle darin aufgeführten Tabellen (vgl. Tabellen 4., 5., 6., 7., 8. der vorliegenden Arbeit) und Abbildungen (vgl. Abbildung 7., 8. Und 9. der vorliegenden Arbeit).
2. Mitwirkung bei der Erstellung und Verfassung der einzelnen Kapitel des Publikationstextes (Methodik und Studiendesign, Ergebnisteil, Diskussion).
3. Recherche und Auswahl der benötigten Literatur.

Joan Alsolivany hatte die obig genannten Anteile an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Connolly F, Alsolivany J, Czabanca M, Vajkoczy P, Valdueza JM, Röhl J, Siebert E, Danyel LA. Blood volume flow in the superficial temporal artery assessed by duplex sonography predicts extra-intracranial bypass patency in Moyamoya disease. Journal of Neurosurgery, accepted 2020.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Zu aller erst möchte ich dabei meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. F. Connolly danken, der mir die Möglichkeit gab, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit mit dieser interessanten Promotions-Thematik anfertigen zu dürfen.

Ebenso möchte ich mich für seine stetige Hilfsbereitschaft, seine konstruktiven Anregungen sowie für seine engmaschige und exzellente Betreuung meiner Promotion bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. E. Siebert (Institut für Neuroradiologie, Charité - Universitätsklinikum Berlin) als klinischen Partner dieser Arbeit für die geblindete Auswertung der DSA-Befunde unseres Patientenkollektivs.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Vajkoczy (Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Campus Virchow Klinikum, Charité - Universitätsklinikum Berlin) als klinischem Partner der vorliegenden klinischen Studie.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie, besonders meinen Eltern, bedanken. Ihr habt mich stets durch eure unermüdliche Unterstützung, auch in schwierigen Situationen, bei dem Erreichen meiner Ziele begleitet. Danke.

Zum Schluss gilt mein Dank der Hans-Böckler-Stiftung, die mich seit meinem ersten Studientag tatkräftig unterstützt hat. Ich bin froh und stolz, dass ihr mich als Stipendiaten während meines Studiums begleitet habt und immer ein offenes Ohr für mich hattet.