

Aus der Klinik für Neurologie
Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Assoziierte Erkrankungen bei Moyamoya-Erkrankung
und Moyamoya-Syndrom sowie extrazerebrale
vaskuläre Manifestationen

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin*

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von Mareike Anselm
geboren am 01.11.1993 in Malsch

Kolloquiumsvermerk:

Tag der Promotion: 07.12.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefanie Behnke

Prof. Dr. med. Joachim Oertel

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	i
1. Zusammenfassung und Summary	1
1.1. Zusammenfassung	1
1.2. Summary	3
2. Einleitung	5
2.1. Hintergrund und Epidemiologie.....	5
2.2. Ätiologie, Pathogenese und Klinik.....	6
2.3. Diagnostik, diagnostische Kriterien und Staging	8
2.4. Therapie	10
2.5. Moyamoya-Syndrom.....	12
2.6. Fragestellung.....	15
3. Material und Methoden.....	16
3.1. Patientenkollektiv und Studiendesign	16
3.2. Untersuchung auf Begleiterkrankungen	17
3.2. Anamnese	17
3.3. Untersuchung der nicht hirnersorgenden Arterien.....	18
3.3.1. Palpation und Blutdruckmessung	18
3.3.2. Elektrokardiographische Untersuchung	19
3.3.3. Gefäß-Funktionstests der Extremitäten	20
3.4. Doppler-Ultraschalluntersuchung der hirnersorgenden Arterien.....	22
3.4.1. Untersuchung der extrakraniellen hirnersorgenden Arterien	22
3.4.2. Untersuchung der intrakraniellen hirnersorgenden Arterien	27
3.5. Statistische Auswertung	30
4. Ergebnisse	31
4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs.....	31
4.1.1. Klinische Präsentation der Erkrankung	31
4.1.2. Betroffene intrakranielle Arterien	34
4.2. Extrazerebrale vaskuläre Manifestationen	36
4.2.1. Untersuchung der extrakraniellen hirnersorgenden Arterien	36
4.2.2. Internistischer Befund.....	37
4.3. Andere und assoziierte Erkrankungen	42
4.3.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen.....	43
4.3.2. Gerinnungsstörungen	44
4.3.3. Schilddrüsenerkrankungen	44
4.3.4. Autoimmunerkrankungen und allergische Erkrankungen.....	45

4.3.5. Neurologische und psychiatrische Erkrankungen	46
4.3.6. Urogenitale Erkrankungen	46
4.3.7. Andere Erkrankungen.....	46
5. Diskussion.....	48
5.1. Patientenkollektiv.....	48
5.2. Extrazerebrale vaskuläre Manifestation	50
5.3. Assoziierte Erkrankungen	53
5.4. Grenzen und Ausblick.....	66
6. Quellen- und Literaturverzeichnis	67
7. Publikation/Danksagung.....	77
8. Anhang.....	77
8.1. Übersicht über die Patienten.....	78
8.2. Abkürzungsverzeichnis	82
8.3. Glossar	84
8.4. Abbildungsverzeichnis	86
8.5. Tabellenverzeichnis.....	87
8.6. Einverständniserklärung der Patienten	88
8.7. Patientenfragebogen	90
9. Lebenslauf Mareike Anselm	95

1. Zusammenfassung und Summary

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der Moyamoya-Erkrankung handelt es sich um eine neurovaskuläre Erkrankung, die mit progredienten Stenosierungen der intrakraniellen Anteile der Arteria carotis interna und ihrer Äste und der Bildung eines Kollateralnetzes einhergeht. Obwohl die Erkrankung hauptsächlich im südostasiatischen Raum vorkommt, werden steigende Prävalenzen in allen Ethnien verzeichnet. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung bei Kaukasiern meist als Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, aber auch Hirnblutungen oder andere Symptome wie kognitive Defizite, Kopfschmerzen oder epileptische Anfälle kommen vor. Von einem Moyamoya-Syndrom spricht man, wenn der Gefäßpathologie eine Erkrankung zu Grunde liegt. Der Begriff Moyamoya-Angiopathie bezeichnet die Gefäßpathologie an sich.

Die vorliegende Arbeit soll dazu dienen, systematisch die mit einer Moyamoya-Erkrankung oder mit einem Moyamoya-Syndrom vorkommenden Erkrankungen zu erfassen. Ein besonderes Augenmerk wurde auch auf die Untersuchung der extrazerebralen Durchblutung gelegt, um Hinweise darauf zu finden, ob mit der Moyamoya-Erkrankung bzw. dem Moyamoya-Syndrom auch eine systemische vaskuläre Pathologie einhergeht.

Methoden: In unserer Single-Center-Studie untersuchten wir 30 an einer Moyamoya-Erkrankung oder einem Moyamoya-Syndrom leidende Patienten im Zeitraum vom 22.02.2017 bis zum 01.06.2018. Patienten mit ausgeprägten arteriosklerotischen Veränderungen am extrakraniellen Anteil der Arteria carotis interna waren von dieser Studie ausgeschlossen. Wir erhoben eine ausführliche Anamnese. Hierbei wurden sowohl Daten zu der Moyamoya-Erkrankung oder dem Moyamoya-Syndrom der Patienten, als auch Daten zu anderen Erkrankungen erhoben. Neben einer internistischen körperlichen Untersuchung wurden Ultraschalluntersuchungen der extrakraniellen und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien durchgeführt. Die periphere Durchblutung wurde mit einer Palpation der peripheren Pulse und einer Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten überprüft. Des Weiteren wurden Funktionstests der Extremitäten und eine Elektrokardiographie durchgeführt.

Ergebnisse: Von 30 Patienten ordneten wir 13 Patienten der Gruppe Moyamoya-Erkrankung und 17 Patienten der Gruppe Moyamoya-Syndrom zu. Es handelte sich um 19 Frauen und 11 Männer. Das mittlere Alter bei Untersuchung betrug $39,7 \pm 14,98$. Von den 30 in die Studie eingeschlossenen Patienten gaben 28 andere Erkrankungen an. Als definierend für das Moyamoya-Syndrom werteten wir Arteriosklerose, Zustand nach Carotidisdissektion und das PHACE-Syndrom. Auffälligkeiten der Schilddrüse fanden sich bei 33,3 %,

Gerinnungsstörungen bei 16,7 %, Autoimmunerkrankungen bei 13,3 % der Patienten. Neben diesen Erkrankungen, die bekanntermaßen gehäuft mit einer Moyamoya-Erkrankung oder einem Moyamoya-Syndrom einhergehen, fanden sich auch Erkrankungen, deren Assoziation mit einer Moyamoya-Erkrankung oder einem Moyamoya-Syndrom weniger bekannt ist. Hierbei handelte es sich beispielsweise um das Alport-Syndrom (n=2), die Chiari-Malformation (n=1) oder Morbus Crohn (n=1). Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren fanden sich bei 63,3 % der Patienten.

In der duplexsonographischen Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien fanden sich bei neun der 30 Patienten Auffälligkeiten (30 %) im Sinne einer Stenose oder Plaques in den Carotiden. Hinweise auf Pathologien der peripheren Durchblutung zeigten sich bei 25 von 30 Patienten (Auffälliger Puls-Status, auffälliger Funktionstest der Extremitäten oder entsprechende Auffälligkeit in der allgemeinen körperlichen Untersuchung).

Diskussion: Das Ziel, Erkrankungen, die mit einer Moyamoya-Erkrankung oder einem Moyamoya-Syndrom assoziiert sein können, systematisch zu erfassen, konnte erreicht werden. Während manche Erkrankungen als ursächlich für die Gefäßpathologie gewertet werden können (Arteriosklerose), wird bei anderen Erkrankungen eine Kausalität diskutiert (Hashimoto-Thyreoiditis, Erkrankungen der Hämostase). Unabhängig davon, ob eine Kausalität vorliegt, ist aber das Wissen um eine mögliche Assoziation einer Erkrankung mit einer Gefäßveränderung im Sinne einer Moyamoya-Angiopathie wichtig: ein besonderes Augenmerk kann auf neurologische Symptome gelegt und damit schon frühzeitig eine Moyamoya-Angiopathie in Betracht gezogen werden. Manche Erkrankungen, die in unserem Kollektiv vorliegen, werden in Fallberichten aus allen Ethnien beschrieben, beispielsweise eine arterielle Hypertonie oder das Vorliegen einer Arteriosklerose. Andere Erkrankungen wurden unseres Wissens in Assoziation mit einer MMA bisher nur bei Kauasiern beschrieben wie das PHACE-Syndrom. Bei einigen Erkrankungen konnte ein Zusammenhang mit dem Alter der Patienten beobachtet werden, so waren Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen und Arteriosklerose durchschnittlich älter als das Durchschnittsalter des Kollektivs.

Die hohe Zahl an Hinweisen auf Störungen der peripheren Durchblutung deutet daraufhin, dass eine Moyamoya-Erkrankung oder ein Moyamoya-Syndrom möglicherweise mit mehr systemischen Veränderungen einhergeht als bisher angenommen. Der erhobene Status kann als Anhaltspunkt dafür genommen werden, weiterführende Untersuchungen der peripheren Durchblutung durchzuführen.

1.2. Summary

Diseases associated with moyamoya disease or moyamoya syndrome as well as extracerebral vascular manifestations

Abstract: Moyamoya disease is a neurovascular disease associated with progressive stenosis of the intracranial parts of the internal carotid artery and its branches and the formation of a collateral network. Although the disease occurs mainly in Southeast Asia, increasing prevalence is recorded in all ethnic groups. Clinically, the disease manifests itself in Caucasians mostly as stroke or transient ischemic attack, but cerebral hemorrhages or other symptoms such as cognitive deficits, headaches or epileptic seizures also occur. One speaks of a moyamoya syndrome if the vascular pathology is based on a disease. The term "moyamoya angiopathy" describes the vascular pathology itself.

The present work is intended to systematically record the diseases that occur with a moyamoya disease or with a moyamoya syndrome. Special attention has also been paid to the investigation of extracerebral blood flow in order to find clues as to whether systemic vascular pathology is also associated with moyamoya disease or moyamoya syndrome.

Methods: In our single center study we investigated 30 patients suffering from a moyamoya disease or a moyamoya syndrome between 01/22/2017 and 06/01/2018. Patients with pronounced arteriosclerotic changes in the extracranial part of the carotid artery were excluded from this study. We took a detailed anamnesis. Data on the patients' moyamoya disease or moyamoya syndrome as well as data on other diseases were collected. In addition to an internal physical examination, ultrasound examinations of the extracranial and intracranial brain-supplying arteries were performed. The peripheral blood flow was checked by palpation of the peripheral pulses and blood pressure measurement at all four extremities. In addition, functional tests of the extremities and electrocardiography were performed.

Results: From 30 patients, we assigned 13 patients to the group moyamoya disease and 17 patients to the group moyamoya syndrome. These were 19 women and 11 men. The mean age at examination was 39.7 ± 14.98 . Of the 30 patients included in the study, 28 reported other diseases. We defined moyamoya syndrome as arteriosclerosis, post-carotid dissection and PHACE syndrome. Thyroid gland abnormalities were found in 33.3 %, coagulation disorders in 16.7 %, autoimmune diseases in 13.3 % of the patients. In addition to diseases that are known to be more frequently associated with a moyamoya disease or a moyamoya syndrome, there were also diseases whose association with a moyamoya disease or a moyamoya syndrome is less well known. These included Alport syndrome (n=2), Chiari

malformation (n=1) or Crohn's disease (n=1). Classic cardiovascular risk factors were found in 63.3 % of the patients.

In the duplex sonographic examination of the extracranial brain-supplying arteries, abnormalities (30 %) in the sense of stenosis or plaques in the carotides were found in nine of the 30 patients. Indications of pathologies of the peripheral circulation were found in 25 of 30 patients (abnormal pulse status, abnormal function test of the extremities or corresponding abnormality in the general physical examination).

Discussion: The goal of systematically recording diseases that may be associated with a moyamoya disease or a moyamoya syndrome was achieved. While some diseases can be considered causative for vascular pathology (arteriosclerosis), causality is discussed for other diseases (Hashimoto's thyroiditis, diseases of hemostasis). Regardless of whether a causality is present, however, knowledge of a possible association of a disease with a vascular change in the sense of a moyamoya angiopathy is important: special attention can be paid to neurological symptoms and thus a moyamoya angiopathy can be considered at an early stage. Some diseases that are present in our collective are described in case reports from all ethnic groups like arterial hypertension or the presence of arteriosclerosis. Other diseases in association with MMA have - to our knowledge - only been described in caucasians like PHACE syndrome. For some diseases a correlation with the age of the patients could be observed, for example patients with thyroid diseases and arteriosclerosis were on average older than the average age of the collective.

The high number of indications of peripheral circulation disorders suggests that a moyamoya disease or moyamoya syndrome may be associated with more systemic changes than previously thought. This status can be taken as an indication to conduct further investigations of peripheral circulation.

2. Einleitung

2.1. Hintergrund und Epidemiologie

Bei der Moyamoya-Erkrankung (MMD) handelt es sich um eine neurovaskuläre Erkrankung, bei der es zu progredienten uni- oder bilateralen Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis interna (ACI) und ihrer Endäste kommt. Sie wurde zuerst 1957 von Takeuchi und Shimizu in ihrem Artikel „Hypogenesis of bilateral internal carotid artery“ beschrieben (TAKEUCHI, SHIMIZU, 1957). Sie entdeckten im Angiogramm eines Jungen an der Basis des Gehirns ein irreguläres Gefäßnetzwerk mit zahlreichen Kollateralen. In den folgenden Jahren gab es Beobachtungen ähnlicher angiographischer Phänomene, so wie 1968 durch Kudo in seinem Artikel „Spontaneous Occlusion of the circle of Willis“ beschrieben (KUDO, 1968). Die Benennung der Krankheit in „Moyamoya“ wurde 1969 durch Suzuki und Takaku geprägt (SUZUKI, TAKAKU, 1969). Es kommt aufgrund einer verringerten Durchblutung und zunehmenden Stenosierung der am Circulus arteriosus Willisii beteiligten, arteriellen Gefäße zur Bildung eines ausgeprägten Kollateralnetzes, das in der Angiographie eine charakteristische Erscheinung hat: Das Aussehen der sehr dünnen Kollateralgefäßen in einer angiographischen Untersuchung ist namensgebend für die Erkrankung und erinnert an Nebel oder eine „dunstige Wolke, wie der Rauch einer Zigarette in der Luft“- die wörtliche Übersetzung des Wortes Moyamoya aus dem Japanischen (HISHIKAWA, DATE, 2016; SUZUKI, TAKAKU, 1969) (Abbildung 1).

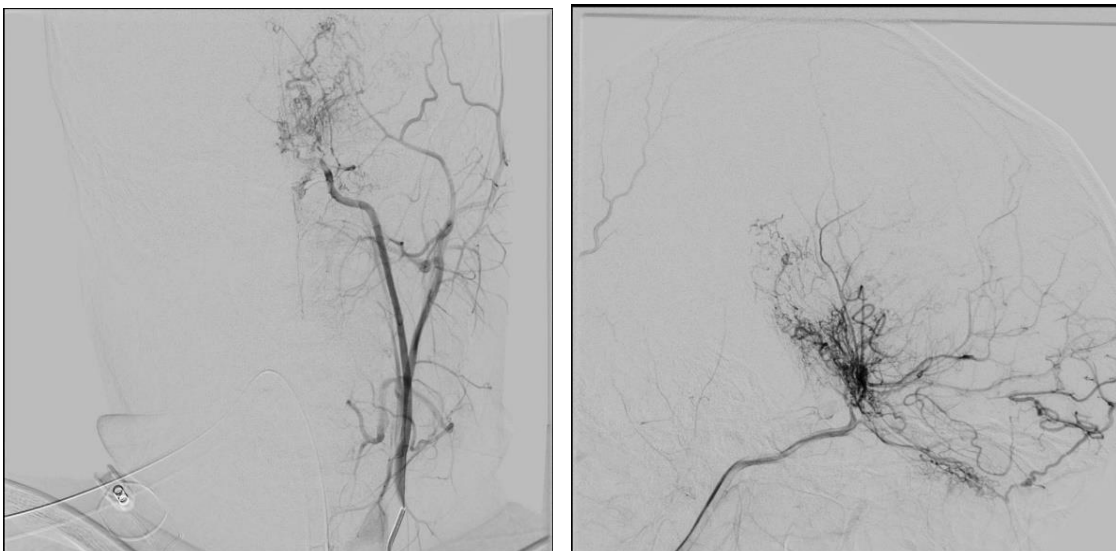


Abbildung 1: Zwei Beispiele von Moyamoya-typischen Kollateralnetzwerken im Bereich der hochgradigen Stenosen des Endabschnittes der Arteria carotis interna in der angiographischen Darstellung.

(Freundliche Überlassung durch Prof. Dr. Wolfgang Reith, Direktor der Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinken des Saarlandes, Homburg/Saar)

Die MMD ist häufig in asiatischen Ländern, insbesondere südostasiatischen wie Japan oder Südkorea zu finden (ACKER et al., 2016; HISHIKAWA, DATE, 2016; SCOTT, SMITH, 2009).

Die angegebenen Prävalenzen schwanken hier je nach Studie, werden aber für Taiwan beispielsweise mit 1,6 Erkrankten (CHEN, YANG, 2014) und für Korea mit 16,1 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern angegeben (AHN et al., 2014).

Die gefundenen Prävalenzen in Japan und China bewegen sich zwischen diesen beiden Extremen (BABA et al., 2008; KURIYAMA et al., 2008; MIAO et al., 2010; WAKAI et al., 1997). Nahezu alle asiatischen Studien ergaben, dass Frauen signifikant häufiger (bis zu 1,9 mal so häufig) betroffen sind als Männer (KIM, 2016). Eine zweigipflige Altersverteilung ist im asiatischen Raum zu beobachten mit einem Gipfel im Kindesalter (zwischen 5 und 14 Jahren) und einem zweiten Gipfel im Erwachsenenalter (zwischen 40 und 59 Jahren) (KIM, 2016).

Während in Ländern wie Japan landesweite epidemiologische Studien zur Prävalenz durchgeführt werden, beruhen Daten aus Europa und Nordamerika lediglich auf kleinen Patientenkohorten oder Fallserien mit heterogener Konzeption. Dennoch scheint die Moyamoya-Erkrankung bei Kaukasiern ein anderes Verteilungsmuster zu zeigen. Für Nordamerika wird meist die Studie von Uchino et al. herangezogen, die in Kalifornien und Washington State eine retrospektive Studie bezüglich der Moyamoya-Erkrankung durchführten. Sie fanden eine Inzidenz von 0,086 pro 100.000, was ungefähr einem Zehntel der Inzidenz in Japan entspricht (KURIYAMA et al., 2008; UCHINO et al., 2005). Für Europa sind weniger konkrete Daten verfügbar. Birkeland et al. führten 2018 eine Registerstudie in Dänemark durch und berichten über eine Inzidenz von 0,047 von 100.000 (BIRKELAND, LAURITSEN, 2018). Die Erkrankten in europäischen oder nordamerikanischen Ländern sind überproportional häufig asiatischer Herkunft (SCOTT, SMITH, 2009; UCHINO et al., 2005).

Von einer familiären Häufung wird in Japan in 10-12 % aller Fälle ausgegangen (HISHIKAWA, DATE, 2016; SCOTT, SMITH, 2009). Bei Patienten anderer Ethnien divergieren die Angaben, sie liegen aber stets maximal im einstelligen Bereich, so geben Scott et al. 2004 eine Häufung bei 6 % aller Fälle an (SCOTT et al., 2004), in der bisher größten durchgeführten deutschen Studie haben 5,7 % der Studienteilnehmer eine positive Familienvorgeschichte (KRAEMER et al., 2019).

2.2. Ätiologie, Pathogenese und Klinik

Die Pathogenese der MMD ist besser erforscht als die Ätiologie und dennoch nicht vollständig geklärt (GUEY et al., 2015): Durch nicht arteriosklerotische Gefäßverschlüssen kommt es zu einer progredienten Lumeneinengung des betroffenen Gefäßes mit Umbau der

Wandstruktur im Sinne einer Verdünnung der Tunica media und einer Verdickung und Proliferation der Lamina intima (HALTIA et al., 1982; KURODA, HOUKIN, 2008). Es kommt zu einer Proliferation der glatten Muskulatur der Gefäßwände (FUKUI et al., 2000). Die genaue Pathophysiologie dieses Umbaus ist nicht geklärt, es wird vermutet, dass zirkulierende Progenitorzellen der glatten Muskulatur und zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, sowie zirkulierende Zytokine in der Gefäßmodellierung eine Rolle spielen (BANG et al., 2016; BAO et al., 2018). Der äußere Durchmesser des Gefäßes ist ebenfalls reduziert (KURODA, HOUKIN, 2008). Betroffen sind bei der MMD der intrakranielle Teil der ACI oder die proximalen Teile der Arteria cerebri anterior (Segment A1 der ACA) oder der Arteria cerebri media (Segment M1 der MCA) (GRAF et al., 2019; KLEINLOOG et al., 2012). Bei einem kleinen Teil der Patienten ist ebenfalls das hintere zerebrale Stromgebiet und damit die Arteria cerebri posterior (PCA) oder die Arteria vertebralis (VA) betroffen (BAO et al., 2018). Die kompensatorisch gebildeten, dünnen Kollateralgefäße sind häufig dilatiert und weisen teilweise kleine Rupturen oder Mikroaneurysmen auf (YAMASHITA et al., 1983).

Es gibt verschiedene, noch unbelegte Hypothesen über die Ursache der Gefäßpathologie (BAO et al., 2018; GUEY et al., 2015). Durch die familiäre Häufung liegt eine genetische Komponente der Erkrankung nahe, jedoch ist dies als alleinige Erklärung nicht ausreichend, da es beispielsweise auch eineiige Zwillinge gibt, von denen nur einer von beiden betroffen ist (GUEY et al., 2015; TANGHETTI et al., 1983). In den letzten Jahren gab es einige Erkenntnisse über Gene, die bei der Entwicklung der MMD und dem Moyamoya-Syndrom (MMS, siehe unten) eine Rolle spielen - diese sind je nach Ethnie verschieden. Das Ringfingerprotein 213 (RNF213) gilt als sicher identifiziertes Suszeptibilitätsgen für die MMD (LIU et al., 2011). Wurde am Anfang noch die Meinung vertreten, dass Mutationen des RNF213 nur bei asiatischen und nicht bei kaukasischen Patienten vorlägen, legen neuere Studien nahe, dass bei Kaukasiern zwar nicht die häufig beobachtete p.R4810K Mutation, dafür aber andere seltene Mutationen desselben Gens vorkämen (GUEY et al., 2017; KOBAYASHI et al., 2016).

Es wurden darüber hinaus weitere Suszeptibilitäts-Gen-Loci identifiziert, wie beispielsweise 3p24-26 (IKEDA et al., 1999) oder 6q25 (SAKURAI et al., 2004; YAMAUCHI et al., 2000).

Aktuell gehen viele Autoren von einer „Double-hit“-Theorie aus: dass Patienten durch gewisse genetische Prädispositionen zwar anfälliger für die Ausbildung einer MMD sind, die Erkrankung jedoch noch andere (immunologische) Auslöser braucht (GRAF et al., 2019; GUEY et al., 2015).

Die klinische Präsentation der Erkrankung unterscheidet sich sowohl zwischen Kindern und Erwachsenen, als auch zwischen Betroffenen asiatischer und nicht asiatischer Herkunft (GUEY et al., 2015). Prinzipiell kann man zwischen Symptomen ischämischer und

hämorrhagischer Natur unterscheiden. Ischämische Symptome umfassen den ischämischen Schlaganfall und die transitorische ischämische Attacke (TIA). Die Symptome können dementsprechend bleibend oder vorübergehend sein und werden meist durch einen hämodynamischen Mechanismus und seltener durch embolische oder thrombotische Ereignisse ausgelöst (KIM, 2016). Betroffen ist in der Regel das vordere Stromgebiet, also Bereiche, die von der ACI oder entsprechend der MCA oder ACA versorgt werden (KIM, 2016). Die Defizite können je nach Größe und Lokalisation des entsprechenden Gebietes sehr unterschiedlich ausfallen (und reichen von Hemiparese über Dysarthrie zu Aphasie oder Störungen des Gedächtnisses, um die häufigsten zu nennen) (SCOTT, SMITH, 2009). Hämorrhagische Symptome manifestieren sich meist als tiefe intraparenchymatöse oder intraventrikuläre Blutung und kommen durch Ruptur von kleinsten Kollateralgefäßen zustande (IWAMA et al., 1997). Selten kann es auch zu einer Subarachnoidalblutung kommen (GUEY et al., 2015). Gehirnblutungen äußern sich bei Moyamoya-Patienten oft mit Bewusstseinsstörungen (HISHIKAWA, DATE, 2016), die Symptomatologie hängt auch hier stark von der Lokalisation und Größe des betroffenen Areals ab (MASUHR et al., 2013b).

Andere Symptome umfassen Kopfschmerzen, choreatiforme Bewegungsstörungen, Schwindel und epileptische Anfälle (KIM, 2016; SCOTT, SMITH, 2009; UCHINO et al., 2017). Durch die Minderversorgung von Gewebe kann es auch zu kognitiven Einschränkungen kommen (IMAIZUMI et al., 1999).

In Asien präsentiert sich ein größerer Prozentsatz der Patienten mit einer intrakraniellen Blutung als in Deutschland, in einzelnen Studien über 50 % (HUNG et al., 1997; MIAO et al., 2010). Kinder scheinen häufiger ischämische Komplikationen zu haben als hämorrhagische (GUEY et al., 2015). Sowohl die ischämischen als auch die hämorrhagischen Ereignisse neigen dazu, wiederholt aufzutreten (GUEY et al., 2015), wohingegen es jedoch selten ist, dass derselbe Patient sowohl hämorrhagische als auch ischämische Komplikationen aufweist (GUEY et al., 2015).

2.3. Diagnostik, diagnostische Kriterien und Staging

Um eine MMD diagnostizieren zu können, muss es zumindest einmalig eine Bildgebung des Schädels und der hirnversorgenden Arterien geben. Während früher die Diagnose meist mit angiographischer Bildgebung gestellt wurde, steigt heute die Bedeutung von einer magnetresonanztomographischen Darstellung (MR-Angiographie, MRA) (FUKUI, 2012; SCOTT, SMITH, 2009).

Die vom „Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis“ 1997

vorgeschlagenen Kriterien für die Diagnose einer MMD wurden zuletzt 2012 aktualisiert und bestehen im Wesentlichen aus diesen drei Bedingungen (FUKUI, 2012):

1. Stenose oder Verschluss des terminalen Anteils der ACI und/oder der proximalen Anteile der ACA/MCA
2. Vorhandensein abnormer arterieller Gefäßnetzwerke in Nachbarschaft der verengten oder verschlossenen Bereiche
3. Die Läsion muss bilateral vorhanden sein.

Zwar ist laut der Einschlusskriterien ein bilaterales Vorliegen der unter Punkt 1 und 2 zusammengefassten Erscheinungen nötig, allerdings werden in den meisten Publikationen auch Patienten mit nur unilateraler Gefäßangiopathie eingeschlossen. Dies liegt unter anderem daran, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten, die initial nur unilateral betroffene Gefäße aufweisen, im Verlauf eine beidseitige Erkrankung entwickeln (KIM, 2016; SMITH, SCOTT, 2008; WANIFUCHI et al., 1996). Manche Autoren sprechen bei nur einseitiger Moyamoya-Angiopathie (MMA) auch von einer „wahrscheinlichen“ und nicht von einer definitiven MMD (GUEY et al., 2015; TAKANASHI, 2011).

Das Vorhandensein und die Ausprägung der Kollateralgefäße wird klassischerweise nach der 1969 von Suzuki und Takaku in ihrem Artikel „Cerebrovascular "Moyamoya" Disease: Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain“ vorgeschlagenen Skala anhand der angiographischen Befunde beurteilt (siehe Tabelle 1).

Stadium	Charakteristika
Stadium I	„Verengung der Karotis-Gabel“: Diskrete Stenosierung der Bifurkation der ACI - noch keine Kollateralgefäße
Stadium II	„Initiierung des Moyamoya“: Dilatierte ACA, MCA und ICA, erste angiographisch sichtbare Kollateralen, meist striolentikulär perforierende Äste
Stadium III	„Intensivierung des Moyamoya“: Hochgradige stenookklusive Veränderungen der basalen Hirnarterien mit kaliberstarken Kollateralgefäßen
Stadium IV	„Minimierung des Moyamoya“: Rarefizierung der Moyamoya-Gefäße, distale ACI, ACA und MCA oft angiographisch nicht darstellbar, Zunahme von Kollateralgefäßen
Stadium V	„Reduktion des Moyamoya“: ACI und ihre Äste zunehmend kaliberschwächer
Stadium VI	„Verschwinden des Moyamoya“: Große basale Hirnarterien und Moyamoya-Gefäße angiographisch nicht mehr darstellbar

Tabelle 1: Stadien der Moyamoya-Erkrankung nach Suzuki und Takaku von 1969 (SUZUKI, AKIRA, 1969)

2.4. Therapie

Es gibt verschiedene Herangehensweisen zur Behandlung der MMD.

Bei konservativem Vorgehen kommen zusätzlich zu engmaschigen Kontroll-Untersuchungen vorwiegend Thrombozytenaggregationshemmer, aber auch eine Antikoagulation zum Einsatz (KIM et al., 2016). Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um keine kausale Therapie der Erkrankung handelt, sondern eine Kontrolle der Symptome angestrebt wird (ZHANG et al., 2019).

Neben dem konservativen gibt es auch die Möglichkeit eines operativen Vorgehens. Bei diesem unterscheidet man direkte Techniken zur Revaskularisierung und indirekte Verfahren (Encephalodurosynangiosis (EDS), Encephalomyosynangiosis (EMS), Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS), Encephalomyoarteriosynangiosis (EMAS) und Encephaloduomyoarteriosynangiosis (EDAMS)) (PATEL et al., 2010; YEH et al., 2018). Diese bringen verschiedene Vor- und Nachteile mit sich (ZHAO et al., 2018) (Tabelle 2). Zusätzlich gibt es auch die häufig angewandte Methode, beide Techniken miteinander zu kombinieren (ZHAO et al., 2018). In einer retrospektiven Studie von Zhao et al. scheint es, dass eine kombinierte Herangehensweise zur Revaskularisierung die Vorteile beider Verfahren verbindet (ZHAO et al., 2018).

	Direkte Revaskularisierung	Indirekte Revaskularisierung
Art und Weise	STA-MCA-Bypass: Ein Gefäß (meist die A. temporalis superficialis (=STA)) wird an einem Ende mit der MCA oder einem anderen betroffenen Gefäß poststenotisch über eine Anastomose verbunden - so wird die Stenose umgangen und die Durchblutung des Gehirns verbessert.	EDS, EMS, EDAS, EMAS und EDAMS beruhen darauf, Spendermaterial (entweder gut durchbluteten Muskel, die Arteria (A.) temporalis superficialis, die Dura oder die Galea aponeurotica) durch Kraniotomien mit dem minderversorgten Hirn-Areal in Kontakt zu bringen. Mit der Zeit bilden sich neue Gefäße zur Versorgung des Parenchyms.
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> - Durchblutung direkt nach der OP verbessert - Eingriff besonders erfolgreich bei wiederholten hämorrhagischen Ereignissen 	<ul style="list-style-type: none"> - OP leichter durchzuführen - kürzere OP-Dauer - auch in fortgeschrittenen Stadien durchführbar - seltener Hyperperfusion als Komplikation - (bei Kindern häufiger erfolgreich als bei Erwachsenen)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> - Häufiger Hyperperfusion - OP sehr anspruchsvoll 	<ul style="list-style-type: none"> - Durchblutung braucht drei bis vier Monate, um sich zu verbessern, - neues Kollateralnetzwerk nicht immer ausreichend für ischämisches Areal - bei direktem Kontakt zu Muskel kann dieser postoperativ schwellen und das Gehirn schädigen - (bei Kindern häufiger erfolgreich als bei Erwachsenen)

Tabelle 2: Vergleiche der verschiedenen Aspekte der direkten und indirekten Revaskularisierung des Hirnparenchyms zusammengefasst aus (JO et al., 2016; KIM et al., 2016; MATSUSHIMA et al., 1998; ZHAO et al., 2018).

Als Indikationen zur operativen Therapie gelten - bei Versagen der konservativen Therapie - wiederholt auftretende Symptome entweder durch manifeste Ischämie oder regional herabgesetzten Blutfluss/herabgesetzte Reservekapazität (KIM et al., 2016).

Die Datenlage zur Revaskularisierung bei der hämorrhagischen Form der MMD ist heterogener als bei der ischämischen Form, der Trend geht aber auch hier zunehmend zu einer Operationsempfehlung (FUJIMURA, TOMINAGA, 2019). Bei betroffenen Kindern verläuft Moyamoya häufiger progredient, weswegen im Kindesalter die Operationsindikation niederschwelliger gestellt wird (KIM et al., 2016). Endovaskuläre Therapieoptionen im Sinne von Ballondilatation und Stenting der stenosierten Gefäßabschnitte können nach derzeitiger Datenlage keinen statistischen Nutzen vorweisen (KHAN et al., 2011).

Welche Technik angewandt wird, ist stark vom Patienten aber auch von der Spezialisierung des behandelnden Arztes abhängig (KIM et al., 2016). Auch der Therapieentscheid zwischen konservativem und operativem Vorgehen bleibt individuell (ZHANG et al., 2019).

2.5. Moyamoya-Syndrom

Vom Moyamoya-Syndrom (MMS) oder von der Quasi-Moyamoya-Erkrankung spricht man bei Vorliegen der für Moyamoya typischen Gefäßveränderung bei gleichzeitig bestehender, definierter Begleit- oder Grunderkrankung (SCOTT, SMITH, 2009).

Spricht man nur von der Gefäßveränderung unabhängig davon, ob sie von der Moyamoya-Erkrankung oder vom Moyamoya-Syndrom stammt, spricht man von einer Moyamoya-Angiopathie (MMA) (KRAEMER et al., 2018). Bei den Begleiterkrankungen bzw. assoziierten Krankheiten oder Bedingungen kann man zwei Gruppen unterscheiden:

Die erste Gruppe wirkt sich in ihrem Pathomechanismus unmittelbar auf die Hirngefäße aus. Ein Beispiel hierfür ist die Arteriosklerose: Eine arteriosklerotische Stenose der distalen ACI kann zu einer Kollateralisierung an der Basis des Gehirns führen, die einem Moyamoya-Kollateralnetz entspricht (ASHLEY et al., 2009; JIANG et al., 2013; POOR, GACS, 1974). Demselben Prinzip folgend kann es bei einer zerebralen Vaskulitis oder einer vaskulitischen Meningitis zu einer MMA kommen (CLEMENTE et al., 2018; MATHEW et al., 1970; MUN et al., 2018). Auch Schädelbestrahlungen, die u.a. zur Behandlung von einem Optikusgliom oder einem Medulloblastom angewendet werden, können zur Entstehung von radiogenen Stenosen mit darauffolgender Moyamoya-Angiopathie führen (PHI et al., 2015; SERVO, PURANEN, 1978).

In der zweiten Gruppe werden Erkrankungen zusammengefasst, die mit einer MMA assoziiert sind, ohne dass der genaue, zum Verschlussprozess dieser bestimmten Arterien führende Pathomechanismus geklärt ist.

Bei einer Reihe von Erkrankungen ist somit nicht klar, ob es sich um zugrundeliegende Erkrankungen, assoziierte Erkrankungen oder um Erkrankungen handelt, die zu einer Prädisposition von Moyamoya-artigen Gefäßveränderungen führen (Bersano et al., 2016). In Tabelle 3 werden eine Reihe der Erkrankungen beider Gruppen aufgeführt.

Erkrankungen ursächlich für eine MMA	Mit einer MMA assoziierte Erkrankungen
Arteriosklerose (ASHLEY et al., 2009)	Aneuploide Chromosomenerkrankungen: Down-Syndrom (JUNQUEIRA, MOURA-RIBEIRO, 2002; KUMAR et al., 2018) Turner-Syndrom (JAGANNATH et al., 2010)
Vaskulitis, auch im Kontext eines Lupus erythematoses (MATSUKI et al., 1997)	Schilddrüsenerkrankungen - besonders Morbus Basedow (IM et al., 2005; OHBA et al., 2011),
Chronische Meningitis (MATHEW et al., 1970)	Neurofibromatose Typ I (GOTZE, KUHNE, 1976; VARGIAMI et al., 2014)
Bestrahlung des Schädels zur Behandlung von Gliomen oder Medulloblastomen (SERVO, PURANEN, 1978)	Erkrankungen der Hämostase: Faktor V Leiden (GANESAN, KIRKHAM, 1997) Protein-S-Mangel (BONDUEL et al., 2001) Protein-C-Resistenz (GANESAN, KIRKHAM, 1997) Antiphospholipid-Syndrom (WANG et al., 2014)
PHACE-Syndrom (SATHISHKUMAR et al., 2013)	Hämoglobinopathien: Sichelzellerkrankheit (MERKEL et al., 1978), (SOARES et al., 2014) Beta-Thalassämie (DOCTOR et al., 2018)
	Andere seltene genetische Erkrankungen: Alagille-Syndrom (RACHMEL et al., 1989), Costello-Syndrom (SHIHHARA et al., 2005), Noonan-Syndrom (GANESAN, KIRKHAM, 1997), einige Formen von Zwergenwuchs wie das Seckel-Syndrom (CODD et al., 2009)
	Andere Autoimmunerkrankungen wie Typ I Diabetes (HUGHES et al., 2016)

Tabelle 3: Aufzählung einiger mit einer MMA assoziierter Erkrankungen

Die Häufigkeiten von assoziierten Erkrankungen schwanken sehr stark zwischen den einzelnen Studien (PHI et al., 2015) und auch je nach Ethnizität und nach Durchführung der Studie.

In Japan wird beispielsweise Arteriosklerose als häufigste assoziierte Erkrankung mit 29 % angegeben, gefolgt vom Down-Syndrom mit 15,1 % (HAYASHI et al., 2014). In Taiwan

wurde eine ähnliche Häufigkeit von Arteriosklerose gefunden (32,4 %) (WEI et al., 2014). In der bisher größten deutschen Studie wurden Patienten, bei denen die MMA als arteriosklerotisch gedeutet wurde, ebenso wie Patienten mit Autoimmunerkrankungen ausgeschlossen (KRAEMER et al., 2019). In diesem Kollektiv wurde eine arterielle Hypertonie bei 50,2 % der Patienten beobachtet (KRAEMER et al., 2019). Dies ist vergleichbar mit Werten aus Kentucky; hier wurde, bei einer 31 Patienten umfassenden Studie eine arterielle Hypertonie bei 61 % aller Teilnehmer gefunden (WANG et al., 2018). In einer großen Studie in Taiwan mit 37 MMS-Patienten wird arterielle Hypertonie mit einer Häufigkeit von 47,2 % angegeben (WEI et al., 2014). In der landesweiten Umfrage in Japan wurden keine Daten über arterielle Hypertonie angegeben (HAYASHI et al., 2014). Von der Assoziation zwischen MMA und mancher Erkrankungen, wie beispielsweise dem Down-Syndrom, gibt es gehäufte Berichte aus Studien verschiedener ethnischer Zugehörigkeiten (HAYASHI et al., 2014; TAVARES BELLO et al., 2017). Von der Assoziation mit anderen, seltenen Erkrankungen gibt es allerdings nur einzelne Fallberichte. Vom systemischen Lupus erythematodes als Begleiterkrankung wird bisher überwiegend bei asiatischen Patienten berichtet (LEE et al., 2013). Dies könnte allerdings auch an der kleinen Fallzahl außerhalb Asiens gelegener Studien liegen.

Die beschriebenen Erkrankungen divergieren auch je nachdem, ob ein pädiatrisches oder erwachsenes Patientenkollektiv untersucht wurde. Bei pädiatrischen Patienten wird häufiger von angeborenen Erkrankungen wie dem Down-Syndrom, der Sichelzell- oder Beta-Thalassämie, Neurofibromatose Typ I oder kongenitalen Herz- oder Nierenerkrankungen berichtet (SALIH et al., 2006; THO-CALVI et al., 2018). Ebenfalls finden sich häufig Berichte über Kinder mit MMS nach Schädelbestrahlung bei Hirntumor, sowie Protein-C- oder Protein-S-Defizienz (HAYASHI et al., 2011; SALIH et al., 2006; THO-CALVI et al., 2018). Bei Erwachsenen, speziell älteren Erwachsenen, überwiegen erworbene Erkrankungen wie Arteriosklerose oder arterielle Hypertonie (HAYASHI et al., 2014; KRAEMER et al., 2019) als mit MMS assoziierte Erkrankungen. Von einigen Erkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen wird sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet (GOLOMB et al., 2005; ITO et al., 2019).

Die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studien und Patientenkollektive ist aufgrund der Heterogenität der Kollektive, Einschlusskriterien und erhobenen Daten stark eingeschränkt. Eine umfassende Kenntnis über die mit MMA assoziierten Erkrankungen ist jedoch gerade in Bezug auf die Diagnostik von großer Bedeutung, da die Begleiterkrankungen den behandelnden Ärzten auch bei Patienten mit untypischer Symptomatik den Hinweis liefern können, gezielt nach einer MMA zu suchen. Die Therapie zwischen MMD und MMS unterscheidet sich in der Regel nicht (FUKUI, 2012).

2.6. Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation sollen zwei Aspekte in Bezug auf MMA bearbeitet werden: Zunächst sollten in einem europäischen Patientenkollektiv mit einer MMD oder MMS systematisch Erkrankungen erfasst werden, die assoziiert sind. Hierbei sollte beurteilt werden, ob sich diese in der Verteilung von assoziierten Erkrankungen bei asiatischen Patienten unterscheiden sowie inwieweit es Unterschiede zwischen erwachsenen Patienten gibt und betroffenen Kindern. Daneben sollte die Frage bearbeitet werden, inwieweit es darunter auch Erkrankungen gibt, die bisher nicht in der Literatur beschrieben sind, um weitere Indexerkrankungen festzustellen, die mit einer MMA einhergehen. Der zweite Aspekt war die Untersuchung des extrazerebralen Gefäßsystems und der Frage, ob auch dort vaskuläre Pathologien vorliegen, um bislang nicht bekannte, extrazerebrale Manifestationen einer MMA nicht zu übersehen.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv und Studiendesign

Die Studie wurde als Single-Center-Studie in der Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Über das klinikinterne Dokumentationssystem SAP sowie über den Terminkalender der neurovaskulären Sprechstunde wurden Patienten identifiziert, bei denen die Diagnose einer MMD oder MMS gestellt wurde. Diese Patienten kommen regelmäßig in die neurologische Ambulanz zur klinischen und duplexsonographischen Kontrolle.

Die Einschlusskriterien für die Studie umfassten konkret:

1. Bestehende Diagnose einer MMD oder eines MMS
2. Mithilfe von digitaler Subtraktionsangiographie oder Kernspintomographie-Angiographie gesicherter Verschluss oder Stenose der distalen intrakraniellen Carotisabschnitte uni- oder bilateral und/oder
3. Stenose der proximalen M1/A1-Segmente uni- oder bilateral
4. Vorliegendes schriftliches Einverständnis des Patienten selbst und im Falle der Minderjährigkeit auch der gesetzlichen Vertreter.

Die Ausschlusskriterien für die Studie umfassten:

1. Vorangegangener arteriosklerotischer extrakranieller Verschluss oder Stenose der ACI an bifurkationsnaher Lokalisation (loco typico).

Obwohl in den diagnostischen Kriterien obligat das Vorliegen eines Moyamoya-Kollateralnetzes beschrieben ist, schlossen wir auch Patienten ein, bei denen dies nicht ausgeprägt war, da laut der Suzuki-Kriterien ein Kollateralnetz in Stadium 1 und 6 fehlen kann (SUZUKI, TAKAKU, 1969), siehe Tabelle 1.

Die Patienten wurden anhand folgender Kriterien in die Gruppen MMD und MMS eingeteilt: Patienten wurden in die Gruppe MMD eingeteilt, wenn sie ein- oder beidseits Verschlüsse oder hochgradige Stenosen der ACI, MCA und/oder der ACA hatten, ein Kollateralnetz vorhanden war und sie an keiner ursächlichen Erkrankung litten.

Die Patienten der Gruppe MMS wiesen ebenfalls hochgradige Stenosen oder Verschlüsse der terminalen ACI, MCA und/oder ACA auf, zudem litten sie entweder an einer ursächlichen Erkrankung (wie Arteriosklerose, genetischer mit MMA assoziierte Syndrome, einer Carotidisdissektion oder einer Vaskulitis) oder zeigten kein typisches Kollateralnetz.

Am Untersuchungstag erfolgte als erstes ein ausführliches Informationsgespräch zu Hintergrund, Inhalt und Ausmaß unserer Studie. Bestehende Fragen wurden beantwortet und schließlich eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie und Verwendung der Daten eingeholt. Die vorliegende Studie wurde unter der Nummer 71/18 vom zuständigen Ethikvotum zugelassen.

Im weiteren Verlauf erfolgten folgende Schritte:

1. Anamnese-Gespräch
2. Körperliche Untersuchung mit extrakraniellern Gefäßstatus und vaskulären Zusatzuntersuchungen
3. Doppler- und Duplexsonographie aller hirnversorgenden Arterien

3.3. Untersuchung auf Begleiterkrankungen

Die körperliche Untersuchung beinhaltete zunächst die Beurteilung des Allgemein- und Ernährungszustands, anschließend wurden die Patienten mit besonderem Augenmerk auf den Gefäßstatus hinsichtlich eines auffälligen Hautkolorits sowie auf Vorliegen von Varikosis oder Ödemen als Zeichen einer möglichen venösen Insuffizienz untersucht.

Um die Organfunktion zu beurteilen untersuchten wir im Rahmen einer körperlichen Untersuchung die Schilddrüse, die Lunge, das Herz und das Abdomen und prüften sowohl die Wirbelsäule als auch die Nieren auf Klopfeschmerz.

3.2. Anamnese

Im Anamnesegespräch wurde durch offene Fragen, aber auch geleitet durch den für unsere Studie eigens erstellten Anamnesebogen (siehe Anhang) Informationen zu folgenden Bereichen gesammelt und dokumentiert:

1. Epidemiologische Daten: Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Schulbildung, Beruf, Haushaltsführung
2. Eigenanamnestische Daten in Bezug auf die MMA der Patienten: Spezielle Krankheitsgeschichte mit Akutereignissen die zur Diagnose führten und Erstmanifestation der Erkrankung, Alter bei Diagnosestellung und Alter bei Erstmanifestation, Zahl der Erkrankungsschübe, Familienanamnese, betroffene Gefäße, Therapie der MMA (Medikation und Frage nach Interventionen)

3. Eigenanamnestische Angaben zu anderen Erkrankungen und zur aktuellen Medikamentenanamnese, gezielte Frage nach Gefäßproblemen, Gerinnungsstörungen (sowohl nach Thrombophilien als auch hämorrhagischen Diathesen) und Risikofaktoren wie Nikotin- oder Alkoholkonsum

Terminunabhängig wurden bei vorliegendem Einverständnis die Daten des Langzeitverlaufs der Krankengeschichte ausgewertet und den anamnestischen Angaben hinzugefügt. Da alle in die Studie eingeschlossenen Patienten in der Neurologie der Uniklinik Homburg in Behandlung sind, konnten wir mithilfe des Betriebssystems Klinikinformationssystems SAP IS-H/i.s.h.med, das am Uniklinikum Homburg/Saar genutzt wird, auf umfangreiche medizinische Daten zugreifen. Wir durchsuchten die vorhandenen Patientendaten systematisch, um keine Begleiterkrankung zu übersehen. Diese wurden zusätzlich dokumentiert. Ebenfalls wurden die Laborwerte der Patienten (falls vorhanden) gesichtet, um Hyperlipidämien zu erfassen. Eine Hyperlipidämie definierten wir gemäß den Vorgaben unseres Labors ab einem Triglyceridwert > 200 mg/dl und/oder oder einem LDL-Cholesterin > 130 mg/dl und falls keine Lipiddifferenzierung vorlag ab einem Gesamtcholesterin > 200 mg/dl.

3.3. Untersuchung der nicht hirnversorgenden Arterien

3.3.1. Palpation und Blutdruckmessung

Um die Durchblutung der Extremitäten zu evaluieren, wurde eine Palpation der peripheren Arterien der vier Extremitäten durchgeführt (beidseits die A. radialis und die A. ulnaris an der oberen Extremität im Bereich des volaren Handgelenkes und die A. dorsalis pedis sowie die A. tibialis posterior an der unteren Extremität im Bereich des Fußrückens bzw. des Malleolus medialis). Wir beurteilten die Pulse nach Stärke in den Abstufungen „vorhanden-schwach-fehlend“. Bei Fehlen eines der beiden Pulse der unteren Extremität, prüften wir des Weiteren den Puls der A. poplitea in der Kniekehle, bei Fehlen eines Pulses der oberen Extremität die A. brachialis im Bereich der Ellenbeuge.

Als nächstes führten wir eine indirekte Blutdruckmessung durch - an der oberen Extremität standardmäßig nach der von Scipioni Riva-Rocci entwickelten Methode mit dem Sphygmomanometer und dem Stethoskop. Zur Beurteilung hielten wir uns an die Vorgaben der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, wonach Werte mit mehr als 140 mmHg systolisch und/oder mehr als 90 mmHg diastolisch als pathologisch zu werten sind (WILLIAMS et al., 2018).

Zur Messung der arteriellen Verschlussdrücke der unteren Extremität sowie des Knöchel-Arm-Indexes wurde eine Blutdruckmanschette und ein Dopplergerät der Firma Compumedics DWL mit einer Stabschallsonde (Sendefrequenz 8 MHz) verwendet. Der Patient liegt hierzu auf dem Rücken auf der Untersuchungsfläche, der Untersucher legt ihm die Blutdruckmanschette um die Wade und sucht mit der Stabschallsonde ein deutliches Pulssignal der A. tibialis posterior dorsokaudal des malleolus medialis. Wenn man dieses gut darstellen kann, pumpt man die Blutdruckmanschette bis zum Verschwinden des Signales auf, anschließend lässt man die Luft langsam entweichen, bis man wieder ein Signal erhält und liest an dieser Stelle den Wert auf der Anzeige ab - dieser Druck entspricht dem Wert, mit dem die Arterie verschlossen wird und damit den systolischen Blutdruck der unteren Extremität (PIPER, 2013).

Aus dem systolischen Blutdruckwert der oberen Extremität und dem Verschlussdruck der unteren Extremität lässt sich nun der Knöchel-Arm-Index berechnen (PIPER, 2013). Der Knöchel-Arm-Index (ABI für ankle-brachial-index) berechnet sich aus dem höchsten systolischen Blutdruck der unteren Extremität geteilt durch den höchsten systolischen Blutdruck der oberen Extremität. Laut den Leitlinien der American Heart Association gilt ein ABI von 0,91-0,99 als grenzwertig, **ein ABI < 0,9 als pathologisch** und damit als Hinweis auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremität (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY et al., 2011). Wir werteten auch Werte zwischen 0,91 und 0,99 als auffällig. Werte > 1,4 sprechen für nicht-komprimierbare Arterien, wie sie bei einer Mönckeberg-Sklerose zu finden sind (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY et al., 2011) und wurden von uns ebenfalls als auffällig gewertet.

Des Weiteren führten wir Auskultationen beider Arteriae carotides (Aa. carotides), sowie der Aa. femorales durch, um Strömungsgeräusche zu detektieren.

3.3.2. Elektrokardiographische Untersuchung

Die Elektrokardiographie ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die in ihren Grundzügen 1902 von Einthoven eingeführt wurde (GERTSCH, 2008).

Sie liefert Informationen zu Lage, Rhythmus und Frequenz des Herzens und damit indirekt auch über Erregungsstörungen, lokale Mangel durchblutung, Hypertrophien oder Schädigung des Gewebes (BEHRENDTS et al., 2017). Wir nutzten das Modell ECG-9130K der Firma NIHON KOHDEN CORPORATION und leiteten bei den Patienten 12-Kanal-Elektrokardiogramme ab, dafür befestigt man 6 Elektroden am vorderen und linkslateralen Thorax und vier Elektroden an den Extremitäten.

Aus Zusammenschau der Extremitätenableitungen und der Brustwandableitungen nach

Wilson ist eine dreidimensionale Beurteilung der Erregungsausbreitung und -rückbildung im Herzen möglich (BEHRENDTS et al., 2017).

3.3.3. Gefäß-Funktionstests der Extremitäten

Um die arterielle Durchblutung der Extremitäten weiter zu überprüfen, führten wir verschiedene Funktionstests durch. Zur Prüfung der arteriellen Versorgung der oberen Extremität nutzten wir den *Allen-Test*.

Hierbei werden A. ulnaris und A. radialis, die die Hohlhand gemeinsam versorgen, zunächst palpirt und dann komprimierend abgedrückt (siehe Abbildung 2). Nun fordert man den Patienten auf, bei gestrecktem Arm immer wieder (bis zu 20x) die Hand zur Faust zu ballen, der venöse Abfluss bleibt so erhalten, während die arterielle Blutzufuhr blockiert wird. Dies führt zum Abblassen der Haut (GRÜNE, SCHÖLMERICH, 2007).

Anschließend gibt man eine Arterie frei und misst die Zeit bis wieder eine normale Hautrötung in der gesamten Hand bis in die Fingerspitzen erreicht ist, die andere Arterie komprimiert man weiterhin. Ein pathologischer Befund liegt vor, wenn die Hand durch eine Arterie nicht vollständig reperfundiert wird (FÜEßL, MIDDEKE, 2010).

Wir werteten Zeiten von mehr als 7 Sekunden bis zur vollständigen Reperfusion als pathologisch.



Abbildung 2: Veranschaulichung der Durchführung des Allen-Tests (Quelle: Privat)

Zur Prüfung der unteren Extremität nutzten wir die *Ratschow-Lagerungsprobe*: Der Patient liegt auf der Untersuchungsfläche und hebt die Beine und führt in den Sprunggelenken für 2-5 Minuten kreisende Bewegungen durch (FÜEßL, MIDDEKE, 2010). Die Durchführung wird auf Abbildung 3 veranschaulicht. Daraufhin wird der Patient aufgefordert sich aufzusetzen und die Füße von der Liege hängen zu lassen. Physiologischerweise kommt es nach 5 Sekunden zur reaktiven Hyperämie im vorderen Bereich des Fußes, zu einer sichtbaren Venenfüllung nach 10-15 Sekunden (FÜEßL, MIDDEKE, 2010). Wir werteten Zeiten von mehr als zehn Sekunden bis zur vollständigen Rötung des Fußes als pathologisch. Kommt es auf einer Seite später zu Hyperämie und Venenauffüllung als auf der anderen Seite, weist das auf eine arterielle Durchblutungsstörung dieses Beins hin (FÜEßL, MIDDEKE, 2010).



Abbildung 3: Durchführung der Ratschow-Lagerungsprobe (Quelle: Privat)

3.4. Doppler-Ultraschalluntersuchung der hirnersorgenden Arterien

3.4.1. Untersuchung der extrakraniellen hirnersorgenden Arterien

Bei allen Patienten führten wir eine duplexsonographische Untersuchung der extrakraniellen hirnersorgenden Arterien durch. Für die Untersuchung nutzten wir das Ultraschallgerät Logiq E9 der General Electric Company mit einem Linearschallkopf, der eine Sendefrequenz von 5 MHz hat.

Beurteilt wurde für jedes Gefäß das Vorhandensein von echoreichen oder echoarmen Plaques als Zeichen der Arteriosklerose sowie das Vorhandensein von Stenosen. Die Quantifizierung des Stenosegrades erfolgte im Bereich der ACI basierend auf den von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) vorgeschlagenen Kriterien (ARNING et al., 2011), siehe Abbildung 4.

TABELLE									
Stenosegradulierung der A. carotis interna									
Stenosegrad (NASCET-Definition) (In %)		10	20–40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) (In %)		45	50–60	70	75	80	90	95	Verschluss
Hauptkriterien	1. B-Bild	+++	+						
	2. Farbdoppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			200	250	300	350–400	100–500	
	4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)					> 50	< 50	< 30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	9. Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
	10. Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

Abkürzungen: ACA: A. cerebri anterior; ACC: A. carotis communis; ACI: A. carotis interna.

Abbildung 4: Kriterien zur Stenosebeurteilung und Graduierung der ACI aus der Veröffentlichung von Arning et al. 2011 in ihrem Artikel „Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna- Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade“(ARNING et al., 2011)

Die Duplexuntersuchung wurde vom Kopf des Patienten aus durchgeführt, während dieser mit leicht überstrecktem Hals auf einer Liege lag. So kann die A. carotis communis (ACC) am besten dargestellt werden (SCHÄBERLE, 2016). Der Schallkopf wurde zunächst oberhalb der Thoraxapertur lateroventral aufgesetzt und die ACC im Längsschnitt dargestellt, zur Unterscheidung zur Vena jugularis wurde ggf. mit der Sonde Druck ausgeübt, unter diesem kollabiert die Vene, die Arterie jedoch nicht (WIDDER, HAMANN, 2016).

Von nun an nutzen wir die Farbduplexsonographie, bei dieser wird zeitgleich mit dem B-Bild die Charakteristik der Blutströmung (sowohl Geschwindigkeit als auch Fließrichtung) angezeigt. Der ACC wurde bis zur Bifurkation in die zwei Äste A. carotis externa (ACE) und ACI gefolgt und besonderes Augenmerk auf den Bereich der Bifurkation gelegt, da sich hier im Bereich der Karotidgabel (siehe Abbildung 5) und der proximalen Anteile der ACI die meisten Plaques und Stenosen finden (loco typico) (WIDDER, HAMANN, 2016).

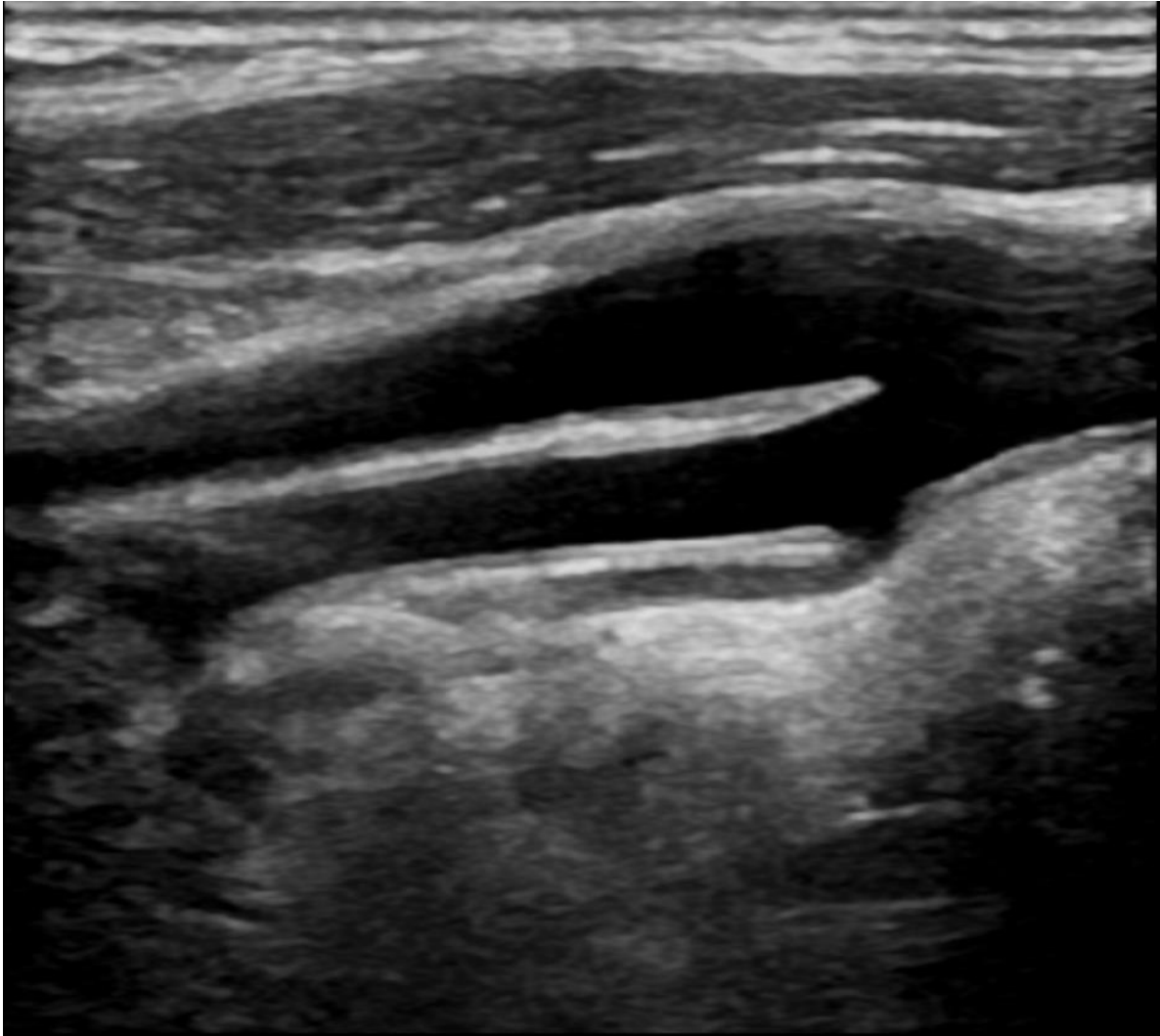


Abbildung 5: Darstellung der Bifurkation der ACC in ACE und ACI (Karotisgabel) im B-Bild (Freundliche Überlassung durch Prof. Dr. med. S. Behnke, Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar, Ultraschall-Labor)

Anschließend wurden beide Arterien weiter nach kranial verfolgt, wir begannen mit der ACE. Um die sicher zu sein, dass es sich wirklich um die ACE handelt, wurde die A. temporalis superficialis (ein ACE-Ast) wiederholt oszillierend komprimiert, was einen „Rückschlageffekt“ im abgeleiteten Frequenzspektrum zeigte (WIDDER, HAMANN, 2016) (Abbildung 6).

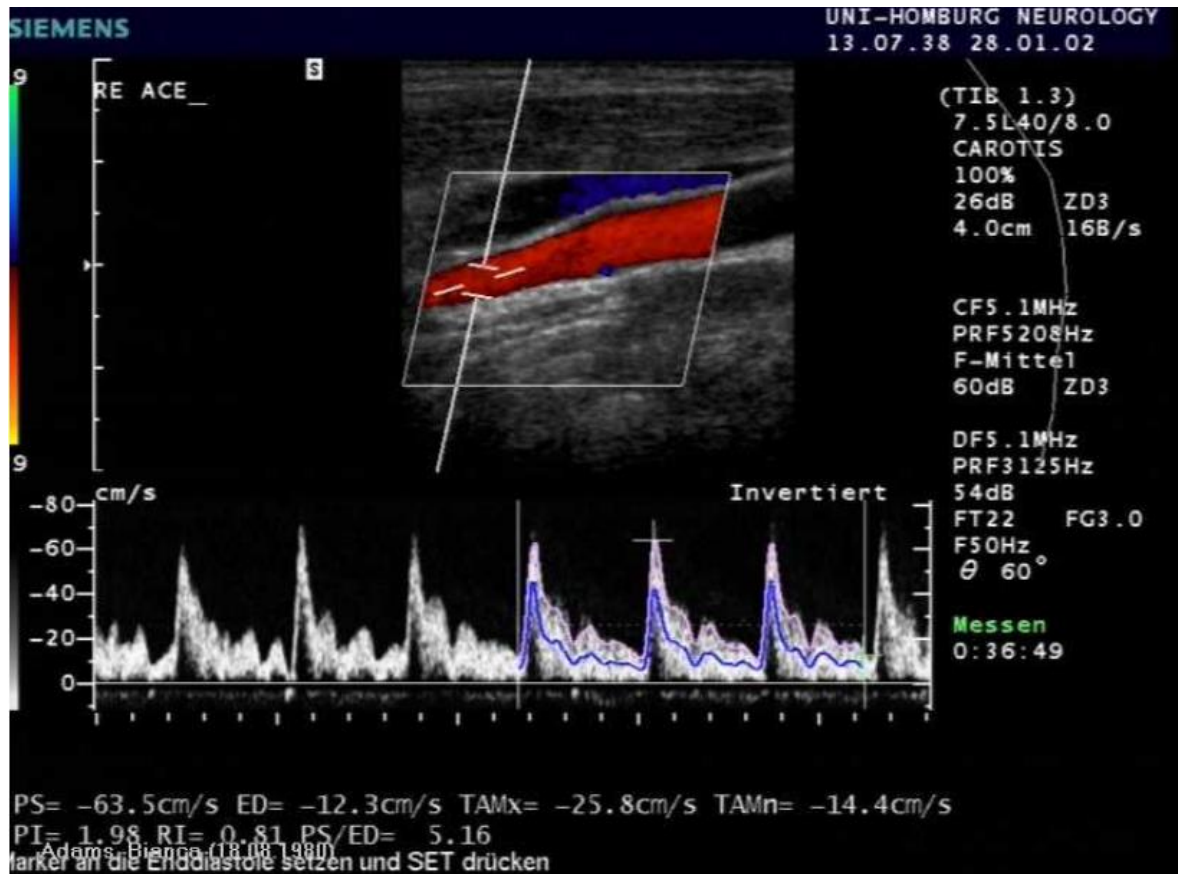


Abbildung 6: Duplexsonographische Untersuchung der ACE mit „Rückschlageffekt“
(Freundliche Überlassung durch Prof. Dr. med. S. Behnke, Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar, Ultraschall-Labor)

Die ACI weist ein anderes Flussprofil auf und zeichnet sich durch eine akustisch melodischere, weniger pulsatile Strömung mit höherem diastolischem Fluss aus (siehe Abbildung 7). Im Anschluss an die farbduplexsonographische Untersuchung der Carotiden folgten wir noch einmal nur im B-Bild der ACC von bis zum Karotisbulbus und anschließend der ACE und ACI möglichst weit nach distal, um keine mögliche Gefäßwandveränderungen im Sinne von echoreichen oder echoarmen Plaques zu übersehen.

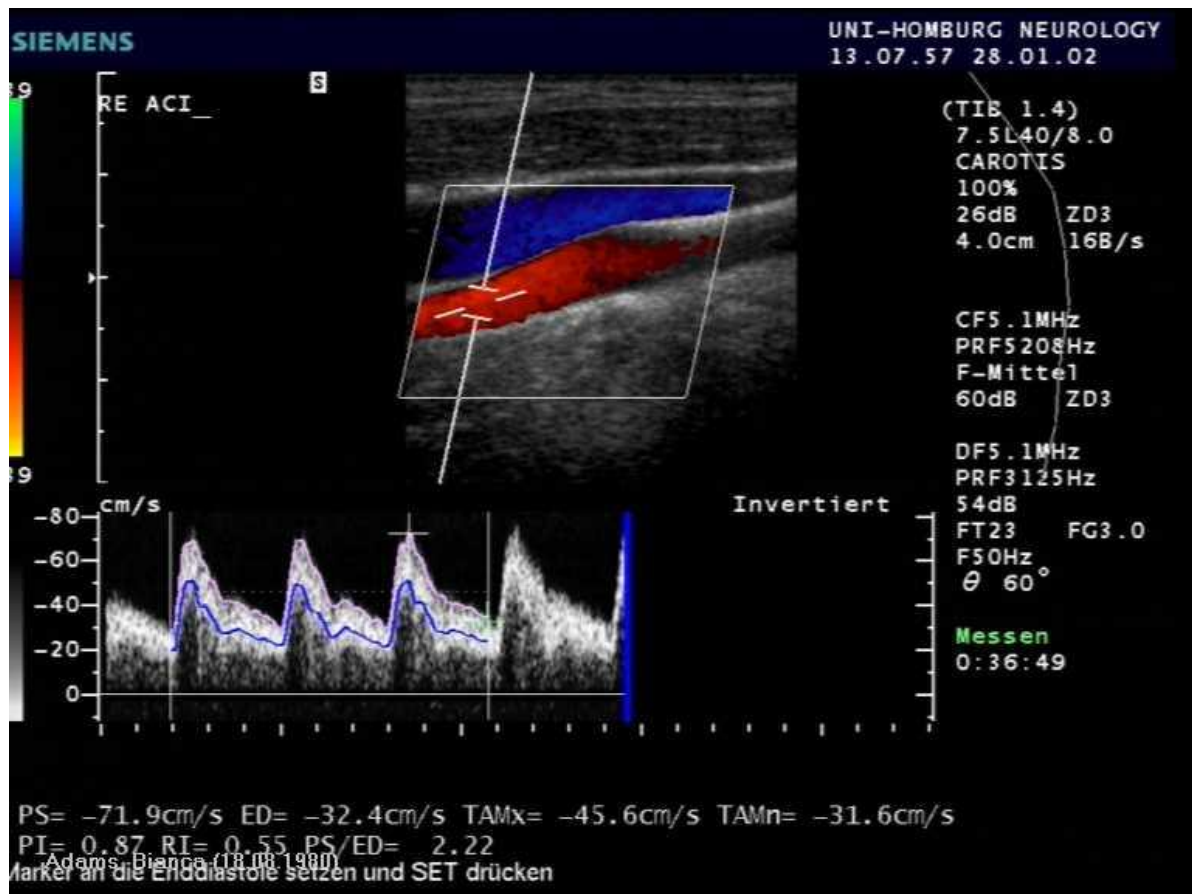


Abbildung 7: Duplexsonographische Untersuchung der ACI
(Freundliche Überlassung durch Prof. Dr. med. S. Behnke, Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar, Ultraschall-Labor)

Anschließend untersuchten wir bilateral den Fluss der jeweiligen A. vertebralis (VA). Dazu suchten wir erneut die ACC auf, durch anschließende Verschiebung nach dorsolateral und Kippung nach medial konnte die VA zwischen den Wirbelkörpern dargestellt werden. Das Flussprofil der VA zeigt üblicherweise eine geringere Pulsatilität. Die VA wurde dann in all ihre Segmente nach kaudal zum Abgang aus der A. subclavia (V0), ihrem Verlauf bis zum Eintritt in den Wirbelkanal (V1), ihrem Weg durch die Foramina intervertebralia (V2), der Atlasschlinge (V3) bis nach intrakraniell (V4) verfolgt und in jedem Segment separat beurteilt. Wir leiteten in allen Gefäßen und Gefäßsegmenten an zwei Stellen proximal und distal die Dopplerfrequenzspektren ab, aus denen sich die Fließgeschwindigkeiten in den Gefäßen und besonders in Bereichen um mögliche Stenosen und in den Stenosen selbst ableiten lassen.

3.4.2. Untersuchung der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien

Auch hier fand die Untersuchung vom Kopf des Patienten aus, aber mithilfe eines Sektorschallkopfs durch das temporale Schallfenster über dem Jochbeinbogen an der Schläfe kurz vor dem Tragus statt. Die Sendefrequenz lag bei 2,5 MHz. Der Schallkopf wurde leicht nach vorne und oben orientiert. In einer Tiefe von 40-65mm (abhängig von der Größe des Kopfes des Patienten) erkennt man die Äste des Circulus Willisii als auf die Sonde zulaufende (rot) oder von der Sonde wegfließende (blau) arterielle Gefäße (siehe Abbildung 8).

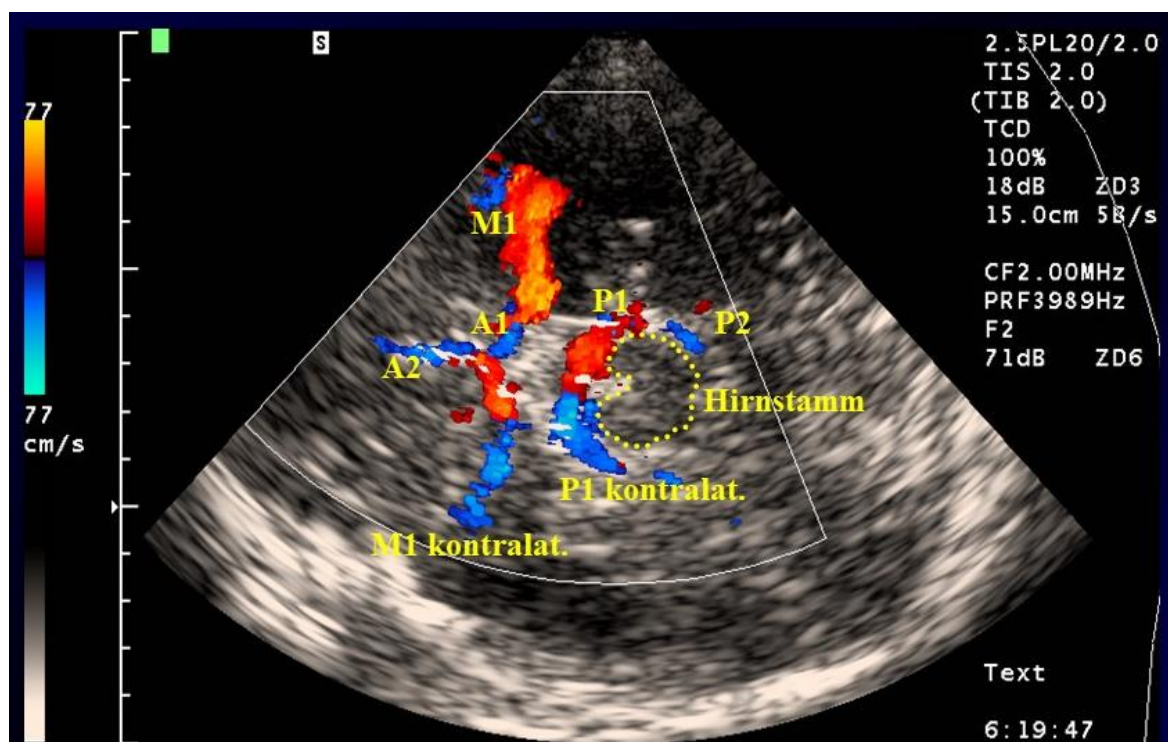


Abbildung 8: Transtemporale Beschallung des Circulus Willisii mittels Duplexsonographie. M1 = Mediahauptstamm; A1 = proximales Segment der A. cerebri anterior, A2 = distal des ramus communicans anterior gelegenes Segment der A. cerebri anterior, P1 = proximales, auf die Schallsonde zufließendes Segment der A. cerebri posterior, P2 = distales, von der Schallsonde wegfließendes Segment der A. cerebri posterior
(Freundliche Überlassung durch Prof. Dr. med. S. Behnke, Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar, Ultraschall-Labor)

Es wurden sämtliche einsehbaren Hirnbasisarterien dargestellt – die Aa. cerebri media, Aa. cerebri anteriores und Aa. cerebri posteriores. Um die einzelnen Arterien gezielt darzustellen, waren minimale Änderungen der Sondenposition erforderlich. In allen Gefäßen wurde nun erneut – analog zur extrakraniellen Untersuchung - die systolische, mittlere und diastolische Flussgeschwindigkeit duplexsonographisch gemessen.

Darüber hinaus wurde das Vorhandensein von Turbulenzen anhand von Farbumschlägen im

Farbbild und des Vorkommens niederfrequenter Signale im Dopplerflussspektrum sowie anhand des akustischen Signales beurteilt und für jedes Gefäß einzeln dokumentiert.

Anschließend stellten wir beidseits die distalen Abschnitte der Aa. vertebrales dar, die vor der Vereinigung der beiden Arterien zur A. basilaris liegen (V4) sowie die A. basilaris (BA) selbst. Den Patienten wurde gegebenenfalls zur verbesserten Gefäßdarstellung ein kleines Kissen unter das Hinterhaupt gelegt. Zur Untersuchung der ipsilateralen VA wurden sie gebeten, den Kopf zur kontralateralen Seite zu drehen. Der Schallkopf wurde dann medial ca. 2 cm unterhalb des Os occipitale aufgesetzt. Die Orientierung war nach frontal, dadurch konnte man das transnuchale Schallfenster durch das Foramen magnum nutzen und zunächst die Vereinigung der beiden Vertebralarterien zur A. basilaris aufsuchen. Nun war es möglich, die VA zurückzuverfolgen, auf Auffälligkeiten zu untersuchen und die BA selbst darzustellen und zu beurteilen (siehe Abbildung 9).

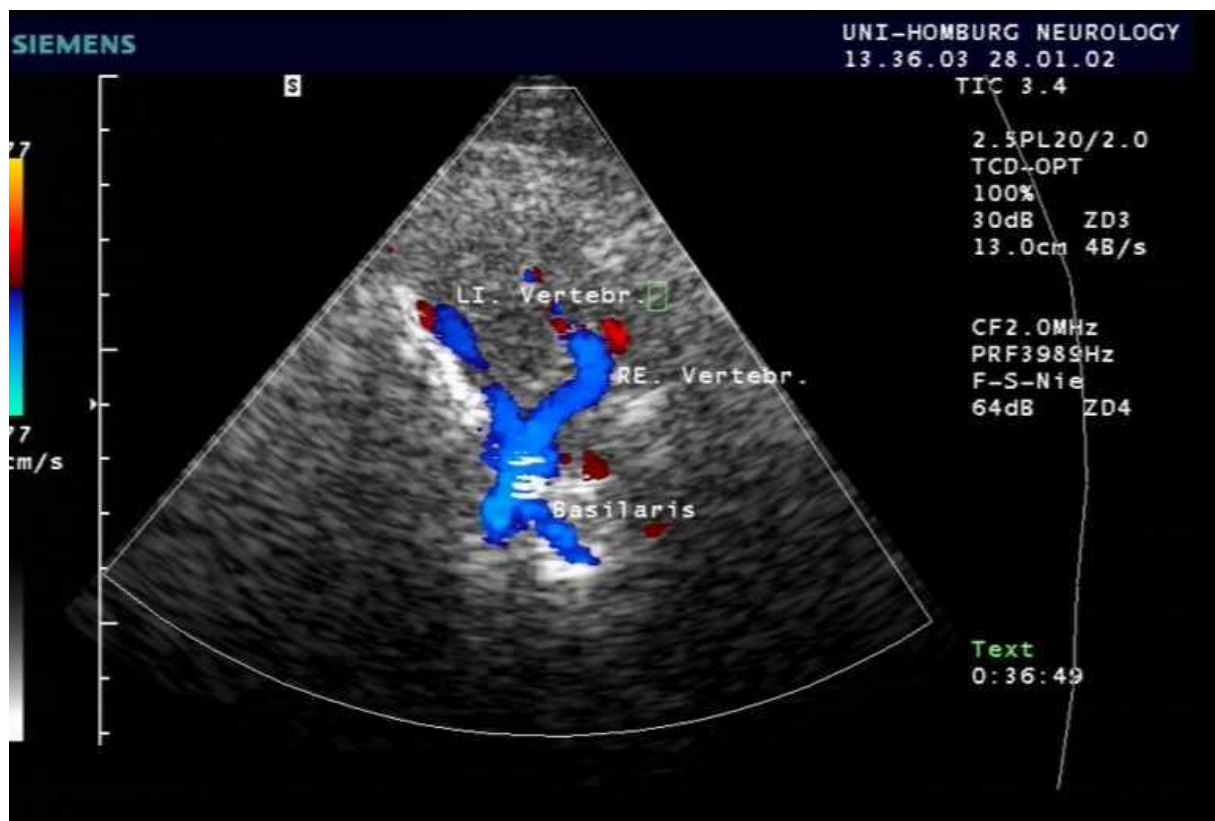


Abbildung 9: Transnuchale Beschallung der intrakraniellen Anteile der Aa. vertebrales (V4), des Confluens basilaris sowie der A. basilaris mittels Duplexsonographie (Freundliche Überlassung durch Prof. Dr. med. S. Behnke, Neurologische Universitätsklinik Homburg/Saar, Ultraschall-Labor)

In all diesen Abschnitten wurde das Dopplerfrequenzspektrum gemessen und daraus durch das Gerät selbst die jeweilige Flussgeschwindigkeit abgeleitet.

In der folgenden Tabelle 4 werden die durchschnittlichen systolischen Spitzenströmungsgeschwindigkeiten der ACA, MCA und ICA sowie der PCA und V4 dargestellt und ab wann man von einer pathologischen Erhöhung ausgeht. Diese Werte entsprechen den intrakraniellen Stenosekriterien, die basierend auf der Untersuchung von Normkollektiven in unserem Ultraschall-Labor definiert wurden.

	Normwerte ($V_{\text{sys}}/V_{\text{dia}}$)	Niedriggradige Stenose (V_{sys})	Hochgradige Stenose (V_{sys})
MCA	110/50	> 155	>/= 220
ACA	95/40	> 120	>/= 155
PCA	70/35	> 100	>/= 145
VA	55/25	> 90	>/= 120
BA	60/30	> 100	>/= 140

Tabelle 4: Systolische (V_{sys}) und diastolische (V_{dia}) Flussgeschwindigkeiten intrakranieller hirnversorgender Arterien. Norm- und pathologische Schwellenwerte (Normwerte des Neurologischen Ultraschall-Labors der Universitätsklinik Homburg/Saar, Leitung: Prof. Dr. med. S. Behnke)

Messung der Reservekapazität

Die Reservekapazität wird duplexsonographisch bestimmt und gibt Aufschluss über die Dilatationsfähigkeit der intrazerebralen Arteriolen auf einen vasodilatatorischen Reiz - sie gibt somit wichtige Informationen über die Hämodynamik der Arterien des Gehirns. Wir nutzten weiterhin das temporale Schallfenster und stellten den Hauptstamm der A. cerebri media (M1) deutlich dar und leiteten das Dopplerfrequenzspektrum ab. Wir nutzten als vasodilatatorischen Reiz den Umstand, dass die hirnversorgenden Arteriolen auf eine Erhöhung des CO_2 -Partialdrucks physiologischerweise mit einer Dilatation reagieren.

Durch den resultierenden Abfall des peripheren Widerstandes lässt sich in M1 eine Zunahme der mittleren Flussgeschwindigkeit messen. Um den CO_2 -Partialdruck zu erhöhen, nutzten wir die Breath-Holding-Methode: dabei bittet man den Patienten nach einigen normalen Atemzügen, 30-45 Sekunden die Luft anzuhalten.

In dieser Zeit sollte die Strömungsgeschwindigkeit in M1 physiologischerweise deutlich ansteigen. Um zu quantifizieren, ob die Reservekapazität noch ausreichend erhalten ist, nutzten wir die prozentuale Zunahme der gemessenen Strömungsgeschwindigkeit.

Die von Widder vorgeschlagene Methode beschreibt die prozentuale Strömungszunahme durch die Apnoe basierend auf dem Ausgangswert vor der Testung unter normaler Atmung. Diese sollte physiologischerweise mindestens 15 % betragen, um von einer erhaltenen

zerebralen Reservekapazität auszugehen. Eine minimale Atem-Anhalte-Zeit wurde von uns bei 30 Sekunden definiert. Konnte dies nicht erreicht werden, wurde der Test als nicht aussagekräftig gewertet. Wir beurteilten, ob die zerebrale Reservekapazität erhalten war oder nicht (>15 % Zunahme der systolischen Strömungsgeschwindigkeit in M1 entspricht erhalten, $\leq 15\%$ entspricht einer erschöpften zerebralen Reservekapazität) (WIDDER, 1995).

3.5. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Daten, die normalverteilt sind, werden als Mittelwerte mit Standardabweichung und Bereich (Minimal- bis Maximalwert) dargestellt. Nicht normalverteilte Daten werden deskriptiv als Median mit unterem und oberem Quartil (Interquartilbereich) dargestellt. Zur Veranschaulichung werden in gegebenen Fällen auch Minimal- und Maximalwert genannt. Gruppenunterschieden werden mithilfe von non-parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test) beurteilt. Zur Beurteilung von Korrelationen zogen wir den non-parametrischen Spearman-Korrelationskoeffizienten heran. Nominale Daten wurden mit Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test ins Verhältnis zueinander gesetzt. Wir nahmen statistische Signifikanz bei einem p-Wert von $<0,05$ an.

4. Ergebnisse

Die Single-Center-Studie wurde vom 22.02.2017 bis zum 01.06.2018 in der Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Eine Normalverteilung war nur in Bezug auf das Alter vorliegend. Alle übrigen Daten waren nicht normalverteilt.

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten 30 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es handelte es sich um elf Männer und 19 Frauen. Das mittlere Alter bei Untersuchung betrug $39,7 \pm 14,98$ Jahre Standardabweichung. Die jüngste Partizipantin war drei, der älteste Teilnehmer 64 Jahre alt. Das Alter bei Untersuchung zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Geschlecht. In unserem Kollektiv waren zweimal zwei der Patienten miteinander verwandt. In einem Fall handelt es sich um Vater und Tochter und in dem anderen um Bruder und Schwester.

Gemäß der im Kapitel „Material und Methoden“ dargestellten Kriterien klassifizierten wir 13 Patienten als von der Moyamoya-Erkrankung (MMD-Gruppe) betroffen. Davon waren vier Männer (m) und 9 Frauen (w). 17 Patienten klassifizierten wir als vom Moyamoya-Syndrom (MMS-Gruppe) betroffen (m=7, w=10). Die MMS-Gruppe war durchschnittlich älter als die MMD-Gruppe mit $44,12 \pm 16,54$ im Vergleich zu $33,5 \pm 10,6$.

Im Anhang findet sich eine Übersichtstabelle, in der jeder Patient mit Alter, Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit, Kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF), Arteriosklerosezeichen, Komorbiditäten und internistischen, auf Durchblutungsstörungen hinweisenden Auffälligkeiten dargestellt wird.

4.1.1. Klinische Präsentation der Erkrankung

Das geschätzte Alter der Patienten bei Auftreten erster Symptome, die später in Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht wurden, betrug in Retrospektive $35 \pm 13,45$ Jahre (Minimum zwölf Jahre, Maximum 58 Jahre). Auch hier gab es keinen signifikanten Altersunterschied zwischen Männern und Frauen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten im Mittel $35,8 \pm 14,1$ Jahre alt (Bereich 1 – 58 Jahre). Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen.

4.1.1.1. Akutereignis zur Diagnosestellung

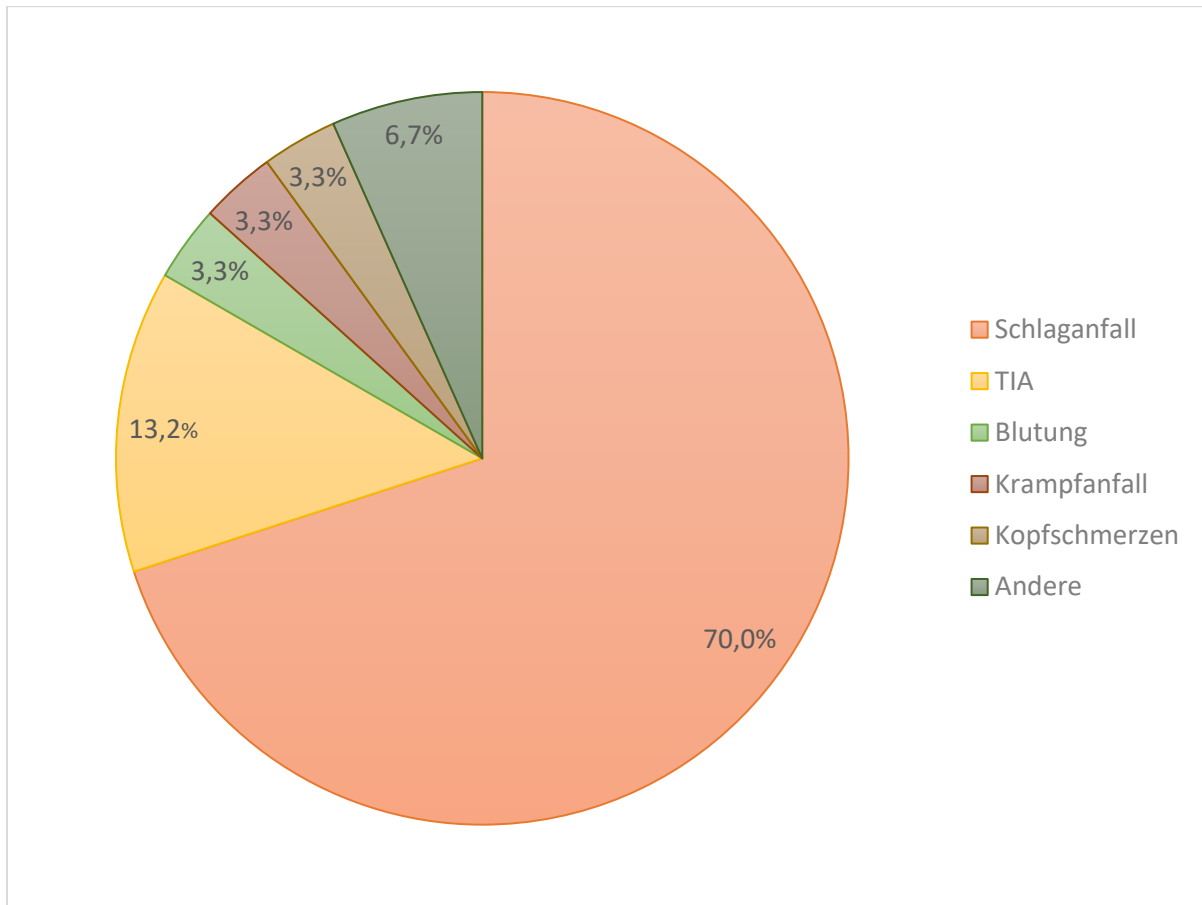


Abbildung 10: Veranschaulichung der Ereignisse, welche in dem Patientenkollektiv zur Diagnosestellung MMD oder MMS geführt haben.

Abbildung 10 veranschaulicht die Akutereignisse die zur Diagnosestellung führten. Als Akutereignis, das zur Diagnosestellung führte, überwogen in unserem Kollektiv die zerebralischemischen Ereignisse (Schlaganfall oder TIA), nämlich bei 25 von 30 Patienten ($m=10$, $w=15$). Von diesen 25 erlitten 21 ($m=6$, $w=15$) einen manifesten ischämischen Infarkt und 4 eine oder rezidivierende TIA ($m=4$, $w=0$). Einer der Patienten erlitt im Alter von 12 Jahren eine intrazerebrale Blutung im Bereich der Stammganglien, bei den vier übrigen kam es zu anderer Äußerung der Symptome. Diese anderen Symptome umfassten jeweils einmal starke Kopfschmerzen, einmal rezidivierenden Schwindel, einen epileptischen Anfall sowie eine asymptomatische Patientin, bei der die MMA ein Zufallsbefund war.

4.1.1.2. Erstmanifestation in Retrospektive

Bei Patienten, die keine Angaben über die ersten Symptome in Retrospektive machten, wurden diese mit dem Akutereignis, das zur Diagnosestellung führte gleichgesetzt.

Bei den anamnestisch angegebenen Primäreignissen handelte es sich in 73,3 % aller Fälle, also bei 22 von 30 Patienten (m= 10, w=12), um ein zerebral-ischämisches Geschehen.

Der Patient, der als zur Diagnose führendes Akutereignis eine Blutung hatte, beschreibt diese als erstes Symptom. Drei Patientinnen, bei denen ein zerebral-ischämisches Ereignis zur Diagnosestellung führte, berichteten über schon zuvor bestehende Kopfschmerzen, ebenso wie die Patientin, bei der die Diagnose nach rezidivierenden Schwindelattacken gestellt wurde.

Die Patientin, bei der die Diagnosestellung nach einem epileptischen Anfall stattfand, berichtet, dass sie als erstes Symptom eine Aura in Form von einem metallischen Geschmack bemerkt habe.

Die retrospektiv erinnerten Symptome werden in Abbildung 11 veranschaulicht.

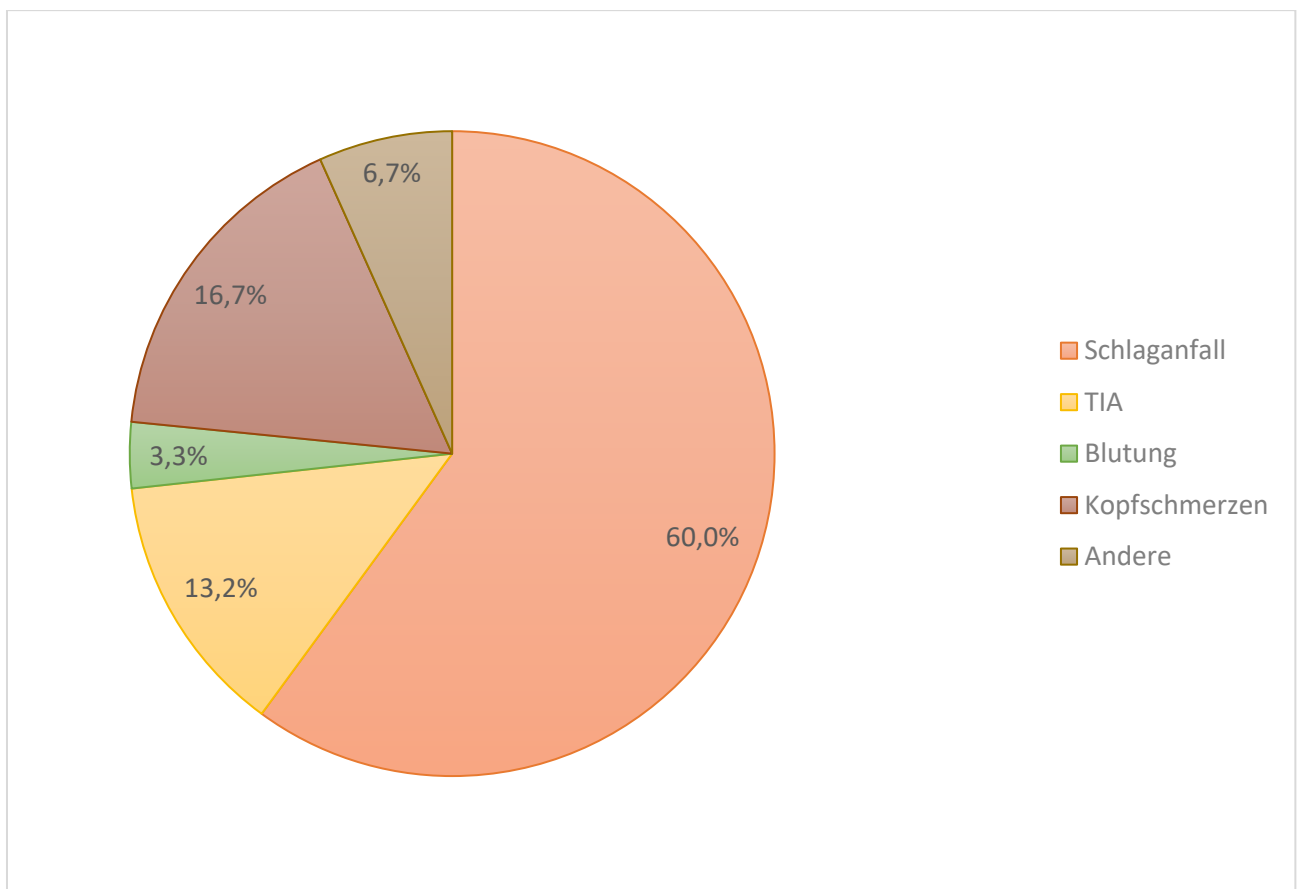


Abbildung 11: Übersicht über die ersten Symptome, die retrospektiv mit der MMA in Verbindung gebracht wurden. Andere umfassen einen metallischen Geschmack im Mund (3,3 %) und eine asymptotische Patientin (3,3 %)

4.1.2. Betroffene intrakranielle Arterien

Bei unserem Kollektiv zeigten sich verschiedene Gefäße betroffen, die Verteilung wird im Detail in Abbildung 12 veranschaulicht.

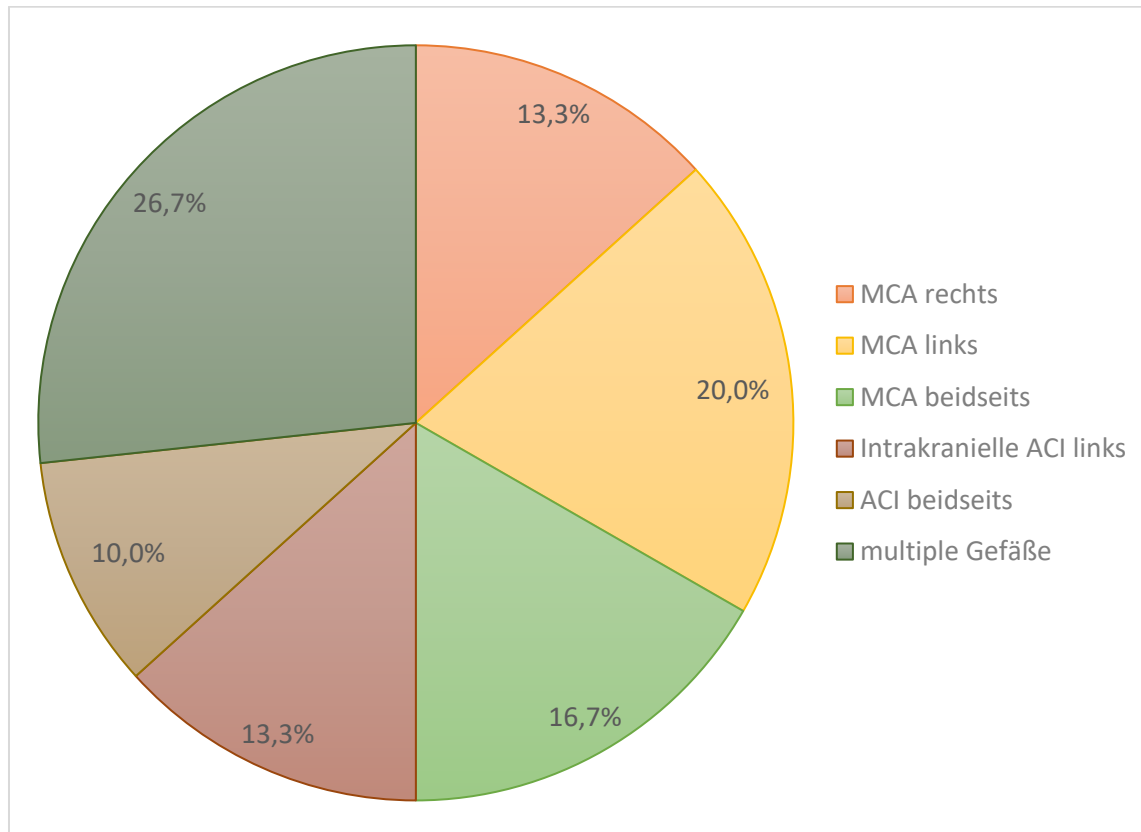


Abbildung 12: Betroffene intrakranielle hirnversorgende Gefäße der Patienten

Bei genau der Hälfte, also 15 von 30 Patienten zeigte sich lediglich die MCA entweder uni- oder bilateral betroffen (m=6, w=9). Bei acht von 30 Patienten (m=3, w=5) zeigten sich multiple Gefäße betroffen, bei all diesen war jedoch die MCA mitbetroffen, somit zeigten 76,7 % unseres Kollektivs eine Involviertheit der MCA. Andere betroffene Gefäße umfassten die ACA in fünf von 30 Fällen. Es handelte sich dabei nie um ein isoliertes Betroffensein, es waren immer zumindest ipsilateral auch andere Gefäße involviert. Die ACA war bei einem Patienten bilateral und bei vier unilateral betroffen.

Bei nur einer Patientin (3,3 %) war neben der ACI beidseits und der rechten MCA auch die PCA auf der rechten Seite und damit auch das hintere Stromgebiet betroffen.

Die Unterschiede zwischen der MMD- und der MMS-Gruppe in Bezug auf die betroffenen Gefäße werden in Abbildung 13 veranschaulicht.



Abbildung 13: Unterschiede der betroffenen Gefäße zwischen Moyamoya-Erkrankung und Moyamoya-Syndrom (re= rechts, li= links)

So waren bei MMD-Patienten häufiger beide terminale ACI betroffen ($n=3$; $MMS=0$, $p=0,037$ im Chi-Quadrat-Test). Ferner war es in der MMD-Gruppe tendenziell häufiger, dass multiple Gefäße betroffen waren ($n=5$; $MMS=3$).

Eine beidseitige Erkrankung trat tendenziell häufiger bei der MMD-Gruppe (69,2 %) als bei der MMS-Gruppe auf (41,2 %)

Umgekehrt war das Betroffensein von nur einer MCA als betroffenes Gefäß bei der MMS-Gruppe signifikant häufiger als bei der MMD-Gruppe ($n=9$; $MMD=1$, $p=0,009$ im Chi-Quadrat-Test).

Messung der Reservekapazität

Bei 17 von 30 Patienten ($m=7$, $w=10$) führten wir eine Messung der Reservekapazität durch, bei 12 war diese aufgrund der Versorgung mit einem EC-IC-Bypass in der transkraniellen Duplexsonographie nicht sicher zu messen. Eine weitere Patientin war zu jung, um den zur Messung nötigen Aufforderungen sicher Folge leisten zu können.

Bei 64,7 % (11 von 17) der Patienten war die Reservekapazität erhalten ($m=5$, $w=6$), bei 35,3 % (6 von 17) nicht ($m=3$, $w=3$).

4.2. Extrazerebrale vaskuläre Manifestationen

4.2.1. Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien

Die extrakranielle duplexsonographische Untersuchung der Aa. carotides communes, der bilateralen Aa. carotides externae und der extrakraniellen Anteile der Aa. carotides internae wurde bei allen 30 Patienten durchgeführt und ergab die in Abbildung 13 veranschaulichten Ergebnisse. Bei neun Patienten fanden sich in der extrakraniellen A. Carotis Auffälligkeiten, bei sieben davon beidseits, bei zwei Patienten unilateral.

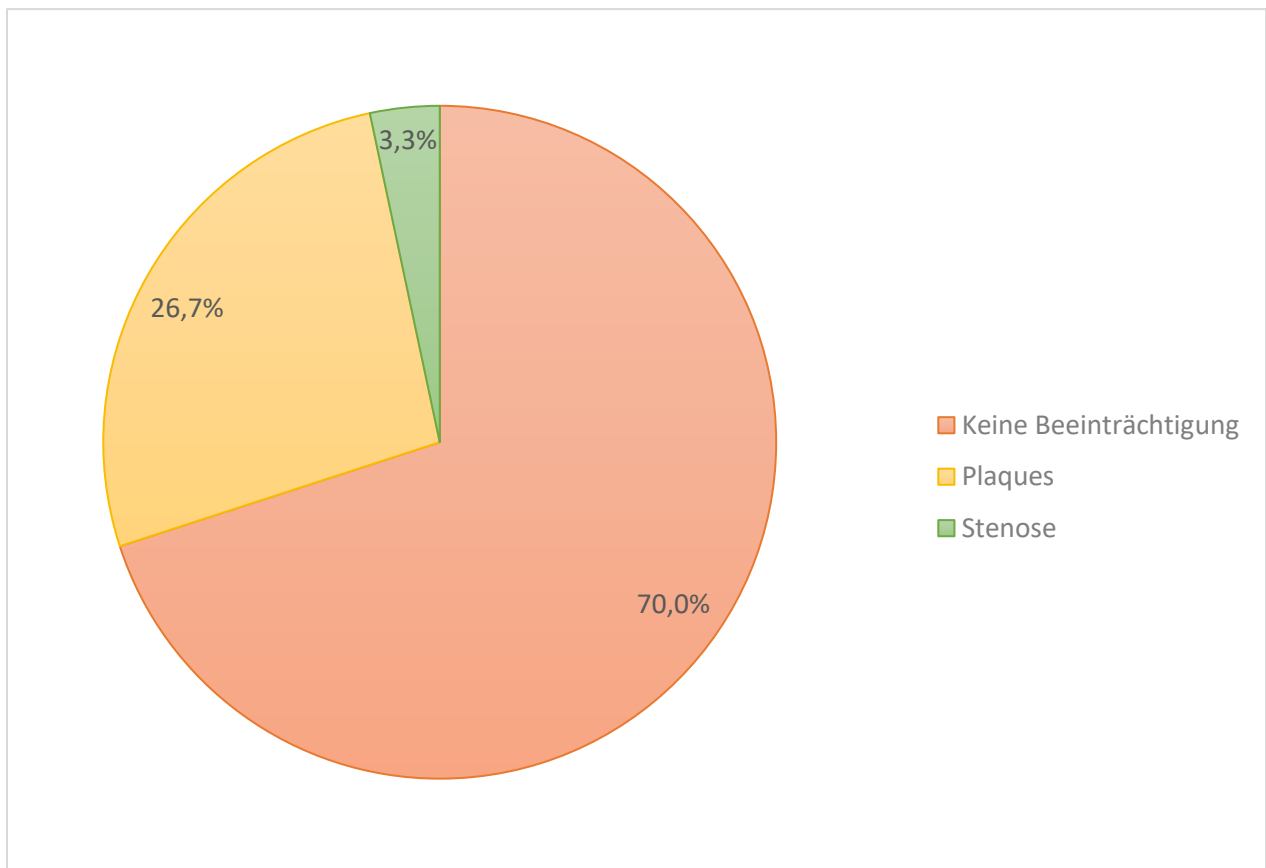


Abbildung 14: Ausmaß der Beeinträchtigung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße in relativen Zahlen

Bei 21 der Patienten zeigte sich extrakraniell ein unauffälliger Befund ohne Beeinträchtigung der Aa. carotides (m=7, w=14) und bei nur einer Patientin fand sich eine höhergradige Stenose. Plaques wurden sonographisch bei acht Patienten gesehen, sieben davon mit MMS.

Die Unterschiede in Bezug auf die Gefäßbeeinträchtigung bei den zwei Gruppen MMD und MMS wird in Tabelle 5 veranschaulicht. Auffällig ist, dass tendenziell ein größerer Teil der MMS-Gruppe (41,2 %) Gefäßbeeinträchtigungen der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien hat als in der MMD-Gruppe (15,4 %) ($p=0,127$ im Chi-Quadrat-Test).

	Keine Beeinträchtigung	Plaques	Stenose	Gesamt
MMD	11 (m=4, w=7)	1 (w=1)	1 (w=1)	13 (m=4, w=9)
MMS	10 (m=3, w=7)	7 (m=4, w=3)	0	17 (m=7, w=10)
Gesamt	21 (m=7, w=14)	8 (m=4, w=4)	1 (w)	30 (m=11, w=19)

Tabelle 5: Unterschiede bei der Gefäßbeeinträchtigung der extrakraniellen Anteile der hirnversorgenden Arterien unterschieden nach MMD und MMS in absoluten Zahlen

4.2.2. Internistischer Befund

Es wurde eine internistische Untersuchung bei insgesamt 28 der 30 Patienten durchgeführt, Auffälligkeiten wurden bei 12 davon (m=5, w=7) gefunden (42,9 %).

Diese umfassten in vier Fällen eine Adipositas und in drei Fällen hatten die Patienten ein auffällig blasses Hautkolorit. Bei drei Patienten lag eine Livedo reticularis vor, in einem dieser Fälle zeigten sich zusätzlich Teleangiektasien, bei einem anderen Patienten eine Facies plethorica. Auffällig kalte Akren lagen bei drei Patienten vor. Ein Patient wies trophische Störungen der Zehen auf, ein anderer Exkorationen und Ulcerationen wie sie auf Durchblutungsstörungen hinweisen können. Varizen an den Unterschenkeln wiesen drei Patienten auf, bei zwei davon wurden keine anderen internistischen Auffälligkeiten gefunden und diese Patienten als internistisch unauffällig gewertet. Andere Auffälligkeiten umfassen in zwei Fällen Ödeme (m=1, w=1) und in einem Fall ein Hämangiom (w=1).

4.2.2.1. Gefäßstatus der nicht hirnversorgenden Arterien

Die Untersuchungsergebnisse des peripheren Gefäßstatus, der Blutdruckmessungen, sowie die Funktionstests der Extremitäten und der elektrokardiographischen Untersuchung werden im Folgenden erläutert.

Pulsstatus und Gefäßauskultation

Bei 27 Patienten wurde eine Erhebung des palpatorischen Pulsstatus durchgeführt und bei 13 Patienten (m=5, w=8) wurden auffällige Befunde gefunden.

Die Pulse der A. radialis oder der A. ulnaris waren bei sieben Patienten auffällig (siehe Tabelle 6).

	A. radialis rechts	A. radialis links	A. ulnaris rechts	A. ulnaris links
Normal	27	25 (m=11, w=14)	21 (m=8, w=13)	19 (m=7, w=12)
Schwach	0	0	2 (m=2)	2 (m=2)
Fehlend	0	1 (w=1)	4 (m=1, w=3)	5 (m=1, w=4)
Gesamt	27 (m=11, w=16)	26 (m=11, w=15)	27 (m=11, w=16)	26 (m=10, w=16)

Tabelle 6: Pulsstatus der Aa. radiales und ulnares

Bei einem Patienten konnte die Palpation der Arterien der linken Hand wegen eines Dialyseschunts nicht aussagekräftig durchgeführt werden.

Ansonsten ist auffällig, dass die A. ulnaris häufiger Auffälligkeiten als die A. radialis (13 von 53 Ulnaris-Pulsen, 1 von 53 Radialis-Pulsen) aufweist, sowie die linke Hand häufiger als die rechte (links 8 Pulse auffällig, rechts 6).

An der unteren Extremität hatten 8 Patienten ein oder mehrere schwache oder fehlende Pulse der A. tibialis posterior oder der A. dorsalis pedis.

Bei vier dieser Patienten wurde daraufhin die A. poplitea palpiert, die bei allen unauffällig war.

	A. tibialis posterior rechts	A. tibialis posterior links	A. dorsalis pedis rechts	A. dorsalis pedis links
Normal	21 (m=10, w=11)	22 (m=10, w=12)	24 (m=10, w=14)	23 (m=9, w=14)
Schwach	2 (m=1, w=1)	2 (w=2)	1 (m=1)	2 (m=1, w=1)
Fehlend	4 (w=4)	3 (m=1, w=2)	2 (m=1, w=1)	2 (m=1, w=1)
Gesamt	27 (m=11, w=16)	27 (m=11, w=16)	27 (m=12, w=15)	27 (m=11, w=16)

Tabelle 7: Pulsstatus der Aa. tibiales posteriores und dorsales pedis

Bei 27 Patienten fand eine Auskultation der Aa. carotides statt und es konnten bei keinem Strömungsgeräusche festgestellt werden. Die Aa. femorales wurden bei 23 Patienten auskultiert und nur bei einem Patienten waren Strömungsgeräusche hörbar.

Blutdruck

Eine diagnostizierte arterielle Hypertonie gaben insgesamt 15 der 30 Patienten an (50 %).

Die Blutdruckmessung wurde am rechten Arm bei 27 (OE rechts), am linken Arm bei 26 (OE links) und an den Beinen bei 25 Patienten (UE rechts und links) durchgeführt. Die statistischen Eckpfeiler der Blutdruckmessungen werden in Tabelle 8 veranschaulicht.

Bei der von uns bei 27 Patienten durchgeführten Blutdruckmessung fanden sich bei zwölf Patienten pathologische Werte (44,4 %, m=6, w=6). Davon gehörten neun Patienten zu der bereits mit Arterieller Hypertonie diagnostizierten Gruppe, bei den anderen drei Patienten war bislang kein Hypertonus bekannt. Von den zwölf Patienten mit pathologischen Blutdruckwerten waren bei fünf Patienten die systolischen, bei zwei Patienten die diastolischen und bei den übrigen fünf beide Werte auffällig. Insgesamt zeigten also 18 Patienten anamnestisch oder in der Messung Zeichen einer arteriellen Hypertonie (MMD=6, MMS=12).

Einen auffälligen Befund bezüglich der Durchblutung der unteren Extremität zeigten sieben Patienten mit einem auffälligen ABI: Einen Wert größer als 1,4 hatten zwei Patienten (m=1, w=1). Fünf der 26 Patienten, bei denen der ABI bestimmt werden konnte, zeigten einen grenzwertigen Befund (w=5).

	Systolischer Blutdruck OE rechts	Systolischer Blutdruck UE rechts	Systolischer Blutdruck OE links	Systolischer Blutdruck UE links	Knöchel- Arm-Index	Diastolischer Blutdruck OE rechts	Diastolischer Blutdruck OE links
Anzahl gültiger Patienten	27	25	25	26	26	27	25
Median	130,00	150,00	130,00	157,50	1,1950	80,00	80,00
Minimum	100	35	100	100	0,94	65	65
Maximum	180	210	175	200	1,50	110	110
Perzentile 25	115,00	120,00	112,50	137,50	1,0600	80,00	75,00
Perzentile 75	145,00	182,50	150,00	176,25	1,3225	90,00	90,00

Tabelle 8: Statistische Eckpfeiler der Blutdruckmessungen. OE=obere Extremität, UE=untere Extremität, Knöchel-Arm-Index = (höchster systolischer Druck der UE/höchster systolischer Druck der OE)

Funktionstests der Extremitäten

Der Allen-Test konnte bei 25 Patienten am rechten Handgelenk ordnungsgemäß durchgeführt werden, bei 22 davon auch am Linken, wobei bei einer Patientin hier nur die A. radialis suffizient komprimierbar war. Die durchschnittlichen Reperfusionzeiten werden in Tabelle 9 veranschaulicht.

Bei zwölf Patienten zeigte sich eine pathologische Reperfusionzeit von mehr als 7 Sekunden in mindestens einer Hand. Die Hälfte dieser Patienten war nur an einer Hand betroffen (Ein Patient zeigte sowohl die A. radialis und A. ulnaris betroffen, bei einem ausschließlich die A. radialis, bei den übrigen vier ausschließlich die A. ulnaris). Die andere Hälfte zeigte pathologische Veränderungen an beiden Händen, jeweils ein Patient zeigte nur die A. radialis bzw. die A. ulnaris bilateral betroffen, die übrigen vier zeigten gemischte Befunde.

	A. Radialis rechts in Sekunden	A. Ulnaris rechts in Sekunden	A. Radialis links in Sekunden	A. Ulnaris links in Sekunden
Anzahl gültiger Messungen	25	25	22	21
Median	3,00	5,00	4,50	4,00
Minimum	1	2	1	2
Maximum	14	40	18	18
Perzentile: 25	3,00	3,00	3,00	3,00
75	5,00	12,50	7,25	8,50

Tabelle 9: Statistische Eckpfeiler der Reperfusionzeiten der linken und rechten Hand bei der Durchführung des Allen-Tests

Die Ratschow-Lagerungsprobe konnte bei 21 Patienten ordnungsgemäß durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 veranschaulicht. Als Maßstab wurde die Zeit bis zur vollständigen Reperfusion der Füße (Rötung im Vorfußbereich) genommen, als pathologisch wurden Werte von mehr als 10 Sekunden gewertet. Insgesamt zeigten elf der 21 Patienten pathologische Reperfusionzeiten, davon waren alle bilateral betroffen.

	Ratschow Lagerungsprobe rechts in Sekunden	Ratschow Lagerungsprobe links in Sekunden
Anzahl gültiger Messungen	21	21
Median	13,00	12,00
Minimum	1	1
Maximum	37	37
Perzentile: 25	7,00	7,00
75	21,50	19,00

Tabelle 10: Statistische Eckpfeiler der Reperfusionzeiten des linken und rechten Fußes beim Ausführen der Ratschow-Lagerungsprobe

Insgesamt zeigten sich zusammengenommen aus internistischer Untersuchung und Untersuchung der nicht-hirnversorgenden Arterien bei 25 von 30 Patienten Auffälligkeiten.

Elektrokardiographische Untersuchung

Eine elektrokardiographische Untersuchung wurde bei 26 Patienten durchgeführt und es wurden Auffälligkeiten bei zwölf Patienten (m=5, w=7) gefunden.

Darunter gab es drei Patienten mit einer ausgeprägten Bradykardie (m=1, w=2) und zwei Patientinnen mit einer Niedervoltage. Bei zwei Patienten (m=1, w=1) konnte eine S-Persistenz festgestellt werden. Im Sinne von Rhythmusstörungen wurde bei einer Patientin eine Sinusarrhythmie, bei einem anderen ein Vorhofflimmern (vorbekannt, m=1) diagnostiziert. Erregungsrückbildungsstörungen konnten bei einem Patienten gefunden werden. Bei zwei Patienten lag ein S₁Q₃-Typ (m=1, w=1), bei einem Patienten gab es mittels des Sokolow-Lyon-Indexes Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie.

4.3. Andere und assoziierte Erkrankungen

28 der 30 Patienten gaben an, an anderen Erkrankungen zu leiden. Erkrankungen fanden sich sowohl bei MMD- als auch bei MMS-Patienten. Manche Patienten waren von mehreren Erkrankungen zugleich betroffen und werden in den folgenden Abschnitten deswegen mehrfach genannt. Rohdaten der Patienten siehe Tabelle 13 im Anhang.

Elf Patienten wurde aufgrund ihrer assoziierten Erkrankungen als der MMS-Gruppe zugehörig definiert: Hierbei handelte es sich in sieben Fällen um eine Arteriosklerose, in

einem Fall um ein PHACE-Syndrom und in einem anderen Fall um eine vorhergehende Carotidisdissektion. Bei zwei anderen Patientinnen mit Veränderungen der Carotiden wurde eine Einteilung in die MMD-Gruppe vorgenommen: Bei einer Patientin handelte es sich um eine Patientin, bei der im Verlauf Plaques der Carotiden auftraten, bei initialer Untersuchung zeigten sich die Carotiden unauffällig. Bei der anderen Patientin kam es in jungem Alter zu einer Stenosierung der A. carotis a.e. als Folge einer intrakraniellen Stenose. Andere Erkrankungen lagen sowohl bei der MMD- als auch der MMS-Gruppe und umfassten ein weites Spektrum an Erkrankungen von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren über Gerinnungsstörungen, Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen aus dem autoimmunen Spektrum über eine Reihe seltener Erkrankungen und Syndrome.

4.3.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren fanden sich bei 19 von 30 Patienten (MMD n=6 ; MMS n= 13). Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren im Gesamten zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der MMD und MMS-Gruppe. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Vorliegen mindestens eines Risikofaktor betrug 46,63 und war damit deutlich höher als das durchschnittliche Alter des Kollektivs von 39,7 Jahren.

Die Häufigkeiten sind in der untenstehenden Tabelle 11 aufgeführt.

<u>Erkrankung</u>	<u>Anzahl</u>
Arterielle Hypertonie	n=15
Hyperlipidämie	n=12
Adipositas	n=5
Diabetes Mellitus	n=2
Nikotinabusus aktuell oder in Vergangenheit (> 2 pack years)	n=8

Tabelle 11: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten

Eine manifeste Arteriosklerose lag bei neun Patienten vor. Bei all diesen waren Plaques in den Carotiden sichtbar und bei einem Patienten zusätzlich eine koronare Herzkrankheit (KHK). An einem Vorhofflimmern litten zwei der Patienten (m=2). Drei Patienten berichteten über ein persistierendes Foramen ovale (m=2, w=1).

4.3.2. Gerinnungsstörungen

Fünf von 30 Patienten berichteten über eine diagnostizierte Gerinnungsstörung. In zwei Fällen handelte es sich um eine Faktor-V-Leiden-Mutation (einmal in der homozygoten, einmal in der heterozygoten Variante), in einem anderen um einen heterozygoten Prothrombin-Genpolymorphismus im Sinne einer G20210A-Mutation.

Ein weiterer Patient hatte einen Protein-C und -S-Mangel, ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom lag bei einer Patientin vor.

Von den fünf betroffenen Patienten wurden vier in die MMD- ($w=3$, $m=1$) und eine Patientin in die MMS-Gruppe eingeteilt.

4.3.3. Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenanomalien wurden bei zehn Patienten festgestellt.

Dabei waren jeweils fünf der Patienten vom MMS und fünf von der MMD betroffen. Sechs der Patienten hatten eine hypothyreote Stoffwechsellage ($m=3$, $w=3$). In einem Fall handelte es sich um eine Hypothyreose bei Schilddrüsenautonomie und in einem anderen um eine iatrogene Unterfunktion nach Thyreoidektomie bei Struma multinodosa.

Jeweils einmal kamen eine Hyperthyreose und eine Hashimoto-Thyreoiditis vor. Bei einer Patientin lag eine euthyreote Stoffwechsellage, aber gleichzeitig Antikörper gegen Thyreoperoxidase (TPO-AK) vor, wie sie hinweisend für eine Hashimoto-Thyreoiditis sein können. Bei einer Patientin zeigten sich regressiv-zystische Veränderungen der Schilddrüse, die häufig ohne klare pathologische Relevanz beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag eine euthyreote Stoffwechsellage vor. Insgesamt litten an Schilddrüsenerkrankungen vermehrt ältere Patienten unseres Kollektivs. Die Altersverteilung wird in Abbildung 15 veranschaulicht.

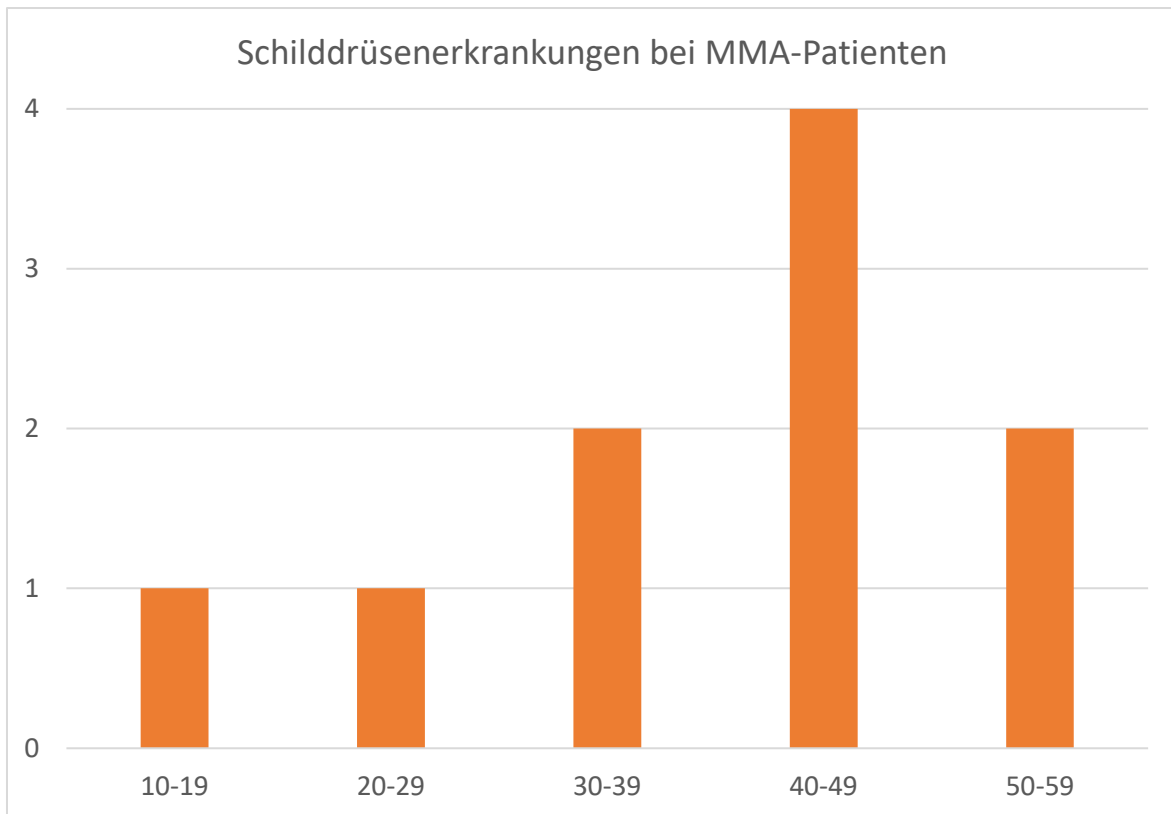


Abbildung 15: Anzahl an Schilddrüsenerkrankungen leidender Patienten gruppiert nach Alter

4.3.4. Autoimmunerkrankungen und allergische Erkrankungen

Bei vier Patienten war die Anamnese auf Autoimmunerkrankungen positiv:

Eine Patientin litt unter der zuvor bereits erwähnten Hashimoto-Thyreoiditis (MMD).

Eine atrophe Gastritis (weiblich, MMD) sowie ein Morbus Crohn (weiblich, MMS) fanden sich bei jeweils einer Patientin. Die Patientin mit der atrophischen Gastritis zeigte auch noch andere immunologische Auffälligkeiten wie erhöhte antinukleäre Antikörper (ANA) und TPO-AK.

Im Abschnitt „Gerinnungsstörungen“ wurde bereits das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

beschrieben (weiblich, MMD). Bei einer anderen Patientin wurden bei einer Untersuchung

auf Vaskulitis erhöhte ANA festgestellt. Ein allergisches Asthma bronchiale gaben zwei der

Patienten unseres Kollektivs an. Andere allergische Erkrankungen betrafen vier unserer Patienten. In zwei Fällen handelte es sich um Allergien gegen Antibiotika, einmal um eine

Allergie gegen Latex und einmal um ausgeprägte Nahrungsmittelallergien.

4.3.5. Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

Vier der 30 Patienten gaben an, dass sie aktuell an einer Depression litten oder dies in der Vergangenheit der Fall gewesen sei (m=1, w=3). Bei einer dieser Patientinnen lag zusätzlich eine Psychose vor. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung unter antikonvulsiver Therapie bei Epilepsie (m=1, w=1). Ein Patient gab ein Restless-Legs-Syndrom an, bei einer Patientin lag in der Vergangenheit eine Neuroborreliose vor. An Tinnitus litt eine Patientin.

4.3.6. Urogenitale Erkrankungen

Bei einem der MMD-Gruppe zugehörigen Patienten lag eine Hypospadie vor, die im Kindesalter mit einer Meatotomie versorgt wurde.

Eine Patientin berichtete über eine primäre Sterilität tubären Ursprungs, eine andere über einen Uterus myomatosus (MMD=1, MMS=1).

4.3.7. Andere Erkrankungen

Es fanden sich auch sehr seltene Erkrankungen in unserem Kollektiv. Laut dem Bundesministerium für Gesundheit gilt eine Erkrankung in der Europäischen Union als selten, wenn nicht mehr als 50 von 100.000 Leuten betroffen sind (EIDT et al., 2009)

So hatten zwei Patienten unseres Kollektivs (Geschwister m=1, w=1) ein Alport-Syndrom, eine seltene, erbliche (verschiedene Wege der Vererbung sind bekannt) und sich progredient verschlechternde Nephropathie, die zur terminalen Niereninsuffizienz führt (VEELKEN, DITTING, 2018). Es handelt sich dabei um eine Kollagenopathie, die das Typ IV-Kollagen, wie es in der glomerulären Basalmembran vorkommt, betrifft (VEELKEN, DITTING, 2018). Eine Beteiligung des Innenohrs und des Auges ist häufig (VEELKEN, DITTING, 2018).

Eine weitere Patientin hat einen Pseudotumor cerebri und eine Chiari-Malformation Typ II, die zu einem Hydrozephalus geführt hatte. Der Vater dieser Patientin ist auch Teil unseres Patientenkollektivs.

Eine Patientin war vom PHACE-Syndrom betroffen. Beim PHACE-Syndrom handelt es sich um ein Neurokutanes Syndrom, das sich durch große Hämangiome im Kopf-Hals-Bereich und weitere Fehlbildungen oder Defekte auszeichnet (siehe „Glossar“).

Die Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose ihrer MMA drei Jahre alt und bisher asymptomatisch, es war im Rahmen ihres großen Hämangioms gezielt nach

Gefäßmalformationen gesucht worden. Die Patientin hat ein großes Hämangiom in der linken Gesichtshälfte und ebenfalls links eine Stenose des intrakraniellen Anteils der ACI. Das PHACE-Syndrom wird in der Literatur als MMS-definierende Erkrankung angesehen (JERNIGAN et al., 2019) und auch wir gingen aufgrund der vaskulären Pathologien von einem Kausalzusammenhang aus.

5. Diskussion

In unserem Kollektiv, das anderen europäischen Kollektiven in vielen Punkten ähnelt, zeigte sich eine Reihe häufig mit einer MMA assoziierter Erkrankungen, aber auch Erkrankungen, deren Auftreten mit einer MMA bisher selten beschrieben wurde. Der Zusammenhang ist durch diese Doktorarbeit nicht abschließend zu klären. Viele Patienten zeigten Hinweise auf extrazerebrale Durchblutungsstörungen. Dies wirft die Frage nach einer Generalisierung einer MMA auf.

5.1. Patientenkollektiv

Das mittlere Alter bei Untersuchung betrug $39,7 \pm 14,98$ Jahre Standardabweichung. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug $35,83 \pm 14,10$ Jahre Standardabweichung. Die Angaben zum Alter bei Diagnosestellung waren normalverteilt und zeigten im Gegensatz zu asiatischen Kollektiven keine erhöhte Häufigkeit im Kindesalter. Das Alter unserer Patienten ist ein wenig höher als das der Patienten in anderen deutschen und italienischen Studien, zeigt aber vergleichbare Alter bei Symptombeginn oder Diagnosestellung: Die große Kohorte in Essen gibt bei 197 Patienten ein Alter bei Diagnosestellung von 36 Jahren, aber kein Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung an (KRAEMER et al., 2019). Das GEN-O-MA Projekt ist eine italienische Multi-Center-Studie, die 98 Patienten aus 19 Zentren einschließt. Sie fanden ein durchschnittliches Alter bei Symptombeginn von $35,5 \pm 19,6$ Jahren, geben aber keine Angaben über das Alter zum Zeitpunkt der definitiven Diagnosestellung oder über das Alter zum Zeitpunkt der Studierhebung an (BERSANO et al., 2019). Eine finnische Studie führte bei 61 Patienten ein Follow-Up durch - das durchschnittliche Alter zu Beginn der Symptome betrug $31,5 \pm 17,9$ Jahre (SAARELA et al., 2017). Hallemeier et al. fanden bei einem nordamerikanischen Kollektiv einen Symptombeginn mit 42 Jahren, dieses höhere Alter ist jedoch wahrscheinlich auf die Einschlusskriterien zurückzuführen, die nur volljährige Patienten berücksichtigten (HALLEMEIER et al., 2006). Asiatische Studien zeigen eine andere Altersverteilung bei Betroffenen mit einer häufig zweigipfligen Verteilung mit dem ersten Gipfel im Kindes- und im jungen Erwachsenenalter (KLEINLOOG et al., 2012). Die Annahme, dass sich die MMA bei Kaukasiern später entwickelt wird durch die von uns erhobenen Daten demnach unterstützt (HALLEMEIER et al., 2006; KRISCHEK et al., 2011).

Das Geschlechterverhältnis lag bei uns bei 1,7:1 mit mehr Frauen als Männern. Dieses Überwiegen von Patientinnen gegenüber männlichen Patienten ist im Vergleich zu anderen europäischen Kollektiven eher schwach ausgeprägt: im GEN-O-MA-Projekt 2,2:1, in der Essener Kohorte 3,6:1, in Berlin 2,2-2,9:1, in Dänemark laut Birkeland et al. 2,1:1, in

Finnland 4,5:1 (ACKER et al., 2016; BERSANO et al., 2019; BIRKELAND, LAURITSEN, 2018; KRAEMER et al., 2019; PRÜM, 2015; SAARELA et al., 2017).

Bei dem Großteil unserer Patienten zeigten sich ischämische Manifestationen: 70 % der Patienten geben als Indexereignis, das zur Diagnosestellung führte, einen Schlaganfall, 13,2 % eine TIA an. Nur ein Patient hatte eine Hirnblutung. Das Überwiegen der ischämischen Form scheint bei Kaukasiern üblich zu sein und ist bei uns deutlicher ausgeprägt als bei italienischen und finnischen Patienten, jedoch vergleichbar mit den Werten der in Essen untersuchten Patienten: Bersano et al. geben im GEN-O-MA-Projekt einen Schlaganfall bei 65,3 % ihrer Patienten (nahezu 80 % davon ischämisch) und eine TIA bei 12,2 % der Fälle an (BERSANO et al., 2019). In Essen hatten 82 % der Patienten einen Schlaganfall und 71,5 % eine TIA (KRAEMER et al., 2019). Hallmeier et al. fanden bei 70 % der Patienten ischämische Erstmanifestationen (HALLEMEIER et al., 2006).

Wir ordneten 43,3 % unserer Patienten der MMD- und 56,7 % der MMS-Gruppe zu. Die größeren europäischen Studien unterteilten die verschiedenen Gruppen teilweise noch mehr, andere Studien unterscheiden nicht zwischen MMD und MMS-Patienten: Bersano et al. berichten zwar über die unterschiedlichen Gruppen, geben aber nicht an wieviele ihrer 98 Patienten welcher Gruppe zugeordnet sind. Krämer et al. unterteilten in MMD (68 %), MMS (8,5 %) und nicht näher beschriebene unilaterale MMA (23,5 %) (KRAEMER et al., 2019). Saarela et al. unterscheiden in ihrem finnischen Kollektiv zwischen definitiver MMD (74 %), unilateraler MMD (21 %) und MMS (5 %). Die größte in Berlin durchgeführte Studie umfasst 153 MMD-Patienten und schloss 60 Patienten aus, weil diese an einem MMS erkrankt seien (ACKER et al., 2016). Der höhere MMS-Anteil bei unserem Kollektiv lässt sich wahrscheinlich durch unser etwas älteres Kollektiv erklären und die Tatsache, dass das Vorliegen arteriosklerotischer Veränderungen bei uns nicht grundsätzlich zu einem Ausschluss aus der Studie führen.

Bei uns zeigten ähnlich viele Patienten ein uni- und bilaterales Vorliegen der Angiopathie: 46,7 % hatten eine, 53,3 % beide Seiten involviert, dieses unilaterale Vorliegen war stärker in der MMS- als in der MMD-Gruppe ausgeprägt mit (58,8 %, n=10, zu 30,8 %, n=4). Die Prävalenz einer unilateralen Angiopathie ist in unserem Kollektiv höher als in anderen Kollektiven: Im GEN-O-MA-Projekt zeigten 38,8 % der Patienten eine unilaterale Betroffenheit (BERSANO et al., 2019), in Finnland 21 % (SAARELA et al., 2017), in der Berliner Studie 17 % (ACKER et al., 2016), bei Krämer et al. 23,5 %. Dies ist bei einem größeren Anteil der MMS-Patienten wahrscheinlich darauf zurückzuführen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unser Kollektiv hinsichtlich mancher demographischer Daten sehr ähnlich den anderen europäischen Kollektiven ist (Alter bei Einsetzen der Symptome, Art der Manifestation). Andererseits ergeben sich wahrscheinlich

auf Grundlage der etwas anders gewählten Ein- und Ausschlusskriterien auch einige Unterschiede: So ist bei uns sowohl der Anteil der Patienten mit einer unilateral vorliegenden Gefäßpathologie als auch der der Patienten mit einem MMS höher als in anderen Studien.

5.2. Extrazerebrale vaskuläre Manifestation

Bei der extrazerebralen Durchblutung wurden zunächst die extrazerebralen hirnersorgenden Arterien duplexsonographisch beurteilt: Hier zeigte sich keine höhere Arteriosklerose-Prävalenz als in der Normalbevölkerung. Anschließend wurde die periphere Durchblutung der Akren systematisch untersucht und einige Auffälligkeiten wurden festgestellt.

Die bei uns gefundene **Prävalenz von Plaques** in den extrakraniellen Aa. carotides betrug **26,7 %** (n=8, eine Carotis-Stenose nicht inkludiert) und ist zunächst ins Verhältnis zu setzen mit der Plaque-Prävalenz in der Normalbevölkerung:

Die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie ermittelte 2008 bei den 45-75-jährigen eine Prävalenz von Carotis-Plaques bei 43,2 % der Männer und 30,7 % der Frauen (ERBEL et al., 2008). Das Durchschnittsalter dieser Studie betrug $59,6 \pm 7,8$ Jahre, unsere Patienten waren somit deutlich jünger. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Plaques in den Carotiden lag in unserem Kollektiv bei 50,38 Jahre. Dass grundsätzlich bei MMA-Patienten auch extrakraniell Gefäßveränderungen inklusive Plaques gefunden werden können, ließ sich in der Studie von Kraemer et al. in 9,5 % der MMD-Patienten mit einem mittleren Alter von 35 Jahren bei Diagnosestellung zeigen (KRÄMER et al., 2008). Dieser Anteil zeigt jedoch, dass Plaques ein eher seltener Befund bei MMD-Patienten ist, der von den Autoren als altersbedingt gewertet wurde (KRÄMER et al., 2008). Die höhere Prävalenz in unserem Kollektiv lässt sich durch den Einschluss von MMS-Patienten erklären und dadurch, dass das mittlere Alter in unserer Kohorte etwas höher war. Sieben der acht Patienten mit Carotisplaques waren MMS-Patienten, nur bei einer MMD-Patientin kamen Plaques vor. Dies entspricht einem Prozentsatz von 7,7 % und ist im Einklang mit den Befunden von Kraemer et al. (KRÄMER et al., 2008). Unter den MMS-Patienten mit Plaques (41 % aller MMS-Patienten), waren sechs Patienten >50 Jahre alt, der eine Patient <50 Jahren hatte ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Mehrfach-Risikofaktoren-Profil, sodass hier eine koinzidente Risikofaktoren-vermittelte arteriosklerotische Plaquegenese wahrscheinlich ist. **Eine Altersabhängigkeit des Risikos für die Entwicklung von Carotis-Plaques bei Moyamoya-Patienten ist somit ersichtlich.** Die 41 % liegen in dieser Gruppe ähnlich wie die berichteten Carotisplaque-Prävalenzen der Normalbevölkerung. Eine MMD-Patientin mit kardiovaskulärem Risikoprofil wies Plaques in den Carotiden auf, diese traten aber erst Jahre nach Manifestation der intrakraniellen Stenosen auf. Lediglich eine Patientin mit MMD wies eine extrakranielle Carotisstenose in Abwesenheit relevanter kardiovaskulärer

Risikofaktoren auf, die kurz nach Diagnosestellung auffällig wurde und nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann. Hier besteht der V.a. auf eine extrakranielle vaskuläre MMD-Manifestation der hirnersorgenden Arterien.

Umfassende **Funktionstestungen der akralen Durchblutung** wurden nach unserem Kenntnisstand durch uns erstmalig bei MMA-Patienten durchgeführt. Über einen sich progredient verschlechternden Pulsstatus wird bisher nur in einzelnen Case Reports berichtet (GOLDENBERG, 1974; WEBER et al., 2001). Die Untersuchung auf eine pAVK mittels ABI lieferte bei fünf Patienten grenzwertige ABI-Werte (0,91-0,99), jedoch bei keinem beweisend für eine pAVK. Die Prävalenz einer pAVK in der Normalbevölkerung liegt laut der europäischen Guideline zum Thema pAVK von 2019 in der Gruppe der 40-jährigen bei 3 % (FRANK et al., 2019). Insgesamt wiesen 22 der 30 Patienten bei der Untersuchung der peripheren arteriellen Versorgung Auffälligkeiten auf (Pulsstatus, Funktionstests und ABI). Laut der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie habe jeder dritte Deutsche in Deutschland über 40 Jahre arterielle Durchblutungsstörungen (GEFÄSSCHIRURGIE, 2012). Unser Kollektiv ist im Schnitt gerade einmal 40 Jahre alt und dennoch zeigen 73,3 % aller Patienten Auffälligkeiten. Die *arterielle Durchblutung* bei unseren Patienten scheint also stärkere Auffälligkeiten zu zeigen als die der Normalbevölkerung, auch wenn es wenige Patienten mit manifesten Erkrankungen wie einer pAVK gibt. Es ist zu beachten, dass die Überprüfung der peripheren Durchblutung mittels Funktionstests wichtige Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Pathologie liefern, aber schlussendlich keine Aussage darüber treffen, von welchem Pathomechanismus eine Minderdurchblutung ausgelöst wurde. Zur Spezifizierung wären weitere Untersuchungen nötig. Dies lässt die Möglichkeit von Unter- bzw. Überschätzungen zu.

Aufgrund der Tatsache, dass dies die erste Arbeit ist, die sich mit der akralen Durchblutung bei MMA auseinandersetzt, ist es schwierig, unsere Ergebnisse mit der Allgemeinheit der MMA-Patienten zu vergleichen. Untersuchungen auf extrazerebrale vaskuläre Manifestationen wurden bisher hauptsächlich auf zwei Arten durchgeführt: Zunächst gibt es eine Reihe histopathologischer Untersuchungen der organversorgenden Gefäße von MMA-Erkrankten, beispielsweise durch Ikeda et al. 1991: Sie führten Untersuchungen bei 13 verstorbenen MMA-Patienten durch und verglichen diese mit Proben, die sie bei 22 Standard-Autopsien entnahmen (IKEDA, 1991). Sie fanden bei den MMA-Patienten eine signifikante Verdickung der Intima auch bei den extrakraniellen Gefäßen (IKEDA, 1991). Auch andere histopathologische Untersuchungen geben Hinweise, dass eine MMA eine Vaskulopathie mit systemischem Charakter sein könnte: Histopathologische Untersuchungen der A. temporalis superficialis und anderer organversorgender Arterien zeigen ähnliche Pathologien bei den extrakraniellen Arterien wie bei den intrakraniellen (LI et al., 1991;

YANG et al., 1997). Nicht-histopathologische Untersuchungen konzentrierten sich bisher auf die Untersuchung der vaskulären Versorgung anderer Organsysteme: Baek et al. fanden 2016 bei 7,9 % von 101 pädiatrischen MMD-Patienten eine Nierenarterienstenose. Es gibt Fallberichte und einige wenige größere Studien, die unter anderem über Nierenarterienstenosen (BAEK et al., 2016), KHK (TOKUNAGA et al., 1996), sowie Beteiligung der Aorta, des Truncus coeliacus (KACZOROWSKA et al., 2005) und der Pulmonalarterien (MOCERI et al., 2016) berichten.

In der internistisch-klinischen Untersuchung zeigten sieben Patienten an der Haut Auffälligkeiten, wie sie mit einer Minderdurchblutung einhergehen können (kalte Akren, blasses Hautkolorit, trophische Störungen, Livedo reticularis). Besonders hervorzuheben ist hier die Livedo reticularis. Hierbei handelt es sich um eine netzförmige Gefäß-Zeichnung auf der Haut, sie kann auf temporäre oder dauerhafte Minderdurchblutung hinweisen. Krämer et al. beschrieben eine Livedo reticularis in der internistischen Untersuchung bei 12,8 % der 188 untersuchten Patienten (KRAEMER et al., 2019). Einige wenige Male wurde eine Livedo reticularis bei MMA-Patienten zuvor beschrieben, jedoch nicht in einer so großen Kohorte (KRAEMER et al., 2018; RICHARDS, PALLER, 2003). Krämer et al. diskutieren, dass die Hautbeteiligung ein Zeichen für ein generalisierteres Geschehen bei einer MMA als bisher angenommen sein und auf eine globale vasomotorische Dysfunktion hinweisen könnte (KRAEMER et al., 2019). Diese Annahme wird durch die kutanen Befunde unserer Patienten unterstützt. Eine Patientin litt an einem PHACE-Syndrom und hatte ein großes Hämangiom an der linken Gesichtshälfte, dieses zählt definitiv zu den Auffälligkeiten der Haut, wir werteten es jedoch nicht als Auffälligkeit der peripheren arteriellen Durchblutung.

Wenn man die Ergebnisse des Knöchel-Arm-Indexes, der Funktionstests, des Pulsstatus und der internistischen Untersuchung zusammenfasst, zeigten **23 der 30 Patienten Hinweise auf eine Beeinträchtigung der peripheren arteriellen Durchblutung** (MMD=10, MMS= 13).

Zeichen venöser Insuffizienz wie Varizen oder Ödeme und Exkorationen fanden sich bei 5 Patienten. Die Leitlinie zur Behandlung der Varikose zitiert zur Prävalenz der Varikosis in der Normalbevölkerung nach wie vor die Bonner Venenstudie aus dem Jahr 2003: Demnach hätten 11,2 % aller Männer und 16,6 % aller Frauen zwischen 40 und 49 Jahren Krampfadern (PANNIER F et al., 2019; RABE, PANNIER-FISCHER, 2003). Andere Zeichen wie Ödeme fanden sich bei über einem Viertel der Varikose-Patienten (RABE, PANNIER-FISCHER, 2003). In unserem Kollektiv scheinen sich demnach nicht häufiger Zeichen venöser Insuffizienz zu finden als in der Normalbevölkerung.

Zusammenfassend konnten wir mit den Ergebnissen unserer Studie dazu beitragen, die Hypothese zu untermauern, dass es bei einem Teil der Patienten mit Moyamoya-Erkrankung auch extrazerebrale Manifestationen geben kann. Die Einordnung dieser in eine

möglicherweise erhöhte Koinzidenz arteriosklerotischer Schäden, in inflammatorische, degenerative oder andersgeartete pathophysiologische Grundlagen ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend verstanden und muss sorgfältig weiter, insbesondere histopathologisch, neurochemisch und auch genetisch untersucht werden. Unabhängig davon welcher Natur dieser Zusammenhang ist, ist es eine klinisch relevante Information, um möglichst frühzeitig Manifestationen einer solchen Pathologie wie einen therapieresistenten Hypertonus bei Nierenarterienstenose zu erkennen.

5.3. Assoziierte Erkrankungen

Die Gruppe der assoziierten Erkrankungen bei einer MMA ist sowohl in der Literatur als auch in unserem Kollektiv sehr vielfältig. Bei Patienten mit einer manifesten Ischämie oder einer TIA ist die Frage nach möglichen **kardiovaskulären Risikofaktoren** eine sehr wichtige.

Die Hälfte der Patienten gab eine diagnostizierte **arterielle Hypertonie** an, weiter drei hatten pathologische Werte in der Blutdruckmessung. Eine einzelne Messung eines erhöhten Blutdrucks ist zwar nicht ausreichend um einen Bluthochdruck zu diagnostizieren, kann aber wichtige Hinweise liefern. Zusammengenommen zeigten 18 Patienten Hinweise auf eine arterielle Hypertonie (60 %, MMD=6, MMS=12).

Als verlässliche Werte zur Prävalenz von arterieller Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung wird meist Bezug auf die DEGS1-Studie des RKIs genommen, bei der ausführliche medizinische Daten von 8152 Personen zwischen 18 und 79 Jahren gesammelt wurden (NEUHAUSER et al., 2013). Selbst in der Gruppe der 60-69-Jährigen war die Prävalenz von arterieller Hypertonie bei ca. 45 %. In der Gruppe der 50-59-Jährigen lag sie bei 38,8, in der der 40-49-Jährigen nur bei 28,4 % (NEUHAUSER et al., 2013). In unserem Kollektiv liegt also sehr viel häufiger eine arterielle Hypertonie als in der Normalbevölkerung im vergleichbaren Alter vor. Dies unterstützt die Daten, die in anderen europäischen Kollektiven gefunden werden: Im Essener Kollektiv von Krämer et al. wiesen 50,2 % aller MMA-Patienten eine arterielle Hypertonie auf (KRAEMER et al., 2019). Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie scheint im finnischen und italienischen Kollektiv mit 33 % bzw. 26,5 % niedriger zu sein (BERSANO et al., 2019; SAARELA et al., 2017). Eine epidemiologische mehr als 7000 Patienten umfassende Studie aus den USA gibt eine arterielle Hypertonie bei 36,5 % der MMD-Patienten an - diese ist allerdings bei einem Kaukasier-Anteil von nur 49 % nur eingeschränkt vergleichbar (KAINTH et al., 2013). Wang et al. geben bei 31 überwiegend kaukasischen Patienten (ausschließlich MMS) eine arterielle Hypertonie bei 61 % der Patienten an (WANG et al., 2018) Es scheinen also in nahezu allen europäischen Kollektiven vermehrt ein Bluthochdruck verglichen mit der Allgemeinbevölkerung vorzuliegen. Der

Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und einer MMA ist bekannt (LEE et al., 2019), jedoch vermuten die meisten Autoren einen Zusammenhang auf renovaskulärer Ebene im Sinne einer Nierenarterienstenose, die ursächlich für eine arterielle Hypertonie sein kann (CHAUDHURI, CHANDRA, 2016; HARA et al., 2020). Krämer et al. fanden bei ihrem Kollektiv allerdings bei keinem der Patienten eine Nierenarterienstenose (KRAEMER et al., 2019). Sie diskutieren eine arterielle Hypertonie auf Grundlage der druckabhängigen cerebralen Durchblutung (KRAEMER et al., 2019).

Die Prävalenzen der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren entsprechen ungefähr denen der Normalbevölkerung: In unserem Kollektiv leiden 5 Patienten an Adipositas, das entspricht 16,7 %. Der Anteil an übergewichtigen Menschen in der Normalbevölkerung beträgt laut Robert-Koch-Institut (RKI) 22,5 % bei den Frauen und 23,3 % bei den in Deutschland lebenden Männern (MENSINK et al., 2013). Einen relevanten Nikotinkonsum jetzt oder in der Vergangenheit gaben acht unserer Patienten an (26,7 %). Dieser Wert entspricht sehr genau den Werten der Normalbevölkerung: laut RKI rauchen 29,7 % der 18-79-jährigen Erwachsenen in Deutschland (LAMPERT et al., 2013). Einen Diabetes mellitus Typ 2 geben zwei Patienten unseres Kollektivs an (6,7 %). Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung beträgt 7,2 % (HEIDEMANN et al., 2013). An einer Fettstoffwechselstörung im Sinne einer Hyperlipidämie oder Dyslipoproteinämie leiden zwölf Patienten (40 %). Dies liegt unter dem vom RKI festgestellten Wert in der deutschen Normalbevölkerung: Laut einer Studie aus den Jahren 2008-2011 haben 64,5 % der Männer und 65,7 % der Frauen und Männer zwischen 18 und 79 Jahren eine Fettstoffwechselstörung (SCHEIDT-NAVE et al., 2013), allerdings ist zu beachten, dass uns nicht bei allen Patienten Blutwerte vorlagen und dass es sich in unserem Kollektiv vorwiegend um jüngere Patienten handelte und der älteste Patient nur 64 Jahre alt war. Somit sind diese Prävalenz-Zahlen nicht uneingeschränkt zu vergleichen.

Die Risikofaktoren in anderen kaukasischen Kollektiven waren teilweise vergleichbar: Im Essener Kollektiv wurden 39 % der Patienten mit einer MMA als Raucher gewertet, die Prävalenz der Adipositas ist mit 27 % angegeben (KRAEMER et al., 2019), die Prävalenz der Risikofaktoren ist also auch neben der erhöhten Bluthochdruck-Prävalenz etwas erhöht und liegt über den von uns gefundenen Werten. Bei der großen 100 Patienten umfassenden Studie in Italien zeigten 25,5 % eine Hypercholesterinämie, ein Diabetes lag bei 7,1 % der Patienten vor. Auch hier ist eine arterielle Hypertonie also der am häufigsten vorliegende kardiovaskuläre Risikofaktor (BERSANO et al., 2019), über den Nikotinkonsum wird keine Angabe gemacht, es liegen also eher weniger Risikofaktoren als in unserem Kollektiv vor - das italienische Kollektiv ist allerdings auch im Schnitt fünf Jahre jünger ($35,5 \pm 19,6$ Jahre). Beim finnischen Kollektiv gaben einen relevanten Nikotin-Abusus 36 % aller Patienten und eine Dyslipidämie

30 % an (SAARELA et al., 2017). Die Risikoprofile der anderen Studien sind also bis auf den höheren Anteil an Nikotinkonsumenten vergleichbar. Zusammengefasst ist die Prävalenz an arterieller Hypertonie in unserem Kollektiv sehr hoch, das Vorkommen anderer relevanter Risikofaktoren passend zum durchschnittlichen Vorkommen einer Arteriosklerose vergleichbar mit der Normalbevölkerung. Dies könnte darauf hinweisen, dass die arterielle Hypertonie nicht im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren steht, beispielsweise nicht durch eine Adipositas oder einen Nikotinabusus mitbedingt wird. Dies unterstützt die These, dass es sich bei der MMA nicht um einen Prozess handelt, der auf dem Boden einer Arteriosklerose stattfindet.

Bei jungen Patienten mit cerebralen Ereignissen ohne ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil stellt sich die Frage nach **Thrombophilien**: Anhand der Fragebögen oder der vorhandenen medizinischen Unterlagen fanden wir bei fünf von 30 Patienten (MMD=4, MMS=1) eine diagnostizierte Gerinnungsstörung (16,7 %). Diese Zahl ist zunächst zu vergleichen mit der Prävalenz von Thrombophilien in der Allgemeinbevölkerung: Das von Willebrand-Jürgens-Syndrom ist mit 7 % die häufigste Thrombophilie-Erkrankung (LUXEMBOURG et al., 2009) und kam bei uns zweimal vor, bei einem Patienten überdies in der homozygoten Variante, was mit einer Prävalenz von 0,1 % deutlich seltener ist. Die anderen gefundenen Erkrankungen (Prothrombin-Genpolymorphismus, Protein-C- und -S-Mangel und Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom) treten in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz zwischen 0,4-2 % auf (LUXEMBOURG et al., 2009). Diese Zahlen verdeutlichen, dass Gerinnungsstörungen unterschiedlicher Natur in unserem Kollektiv von Moyamoya-Patienten deutlich häufiger waren, als dies in der Normalbevölkerung der Fall ist. Diese Ergebnisse untermauern Berichte aus der wissenschaftlichen Literatur zur Prävalenz von Gerinnungsstörungen bei MMD und MMS: Alle bei uns gefundenen Gerinnungsstörungen wurden in der Literatur bereits in Zusammenhang mit einer MMA beschrieben: das Faktor-V-Leiden zuerst 1997 in London bei einem Kind mit Noonan-Syndrom (GANESAN, KIRKHAM, 1997) und 2005 im Libanon (JABBOUR et al., 2005). Ein Protein-S-Mangel wurde 2001 von Bonduel et al. (BONDUEL et al., 2001), ein kombinierter Protein-C und -S-Mangel wird in einem Case Report im Jahr 2005 beschrieben (CHEONG et al., 2005). Erhöhte Antiphospholipid-Antikörper lagen bei einer Patientin mit einer MMA vor. Von dieser Gerinnungsstörung gibt es in Kombination mit MMA bereits zahlreiche Berichte aus verschiedenen Ethnien wie aus Japan oder Kanada (BOOTH et al., 1999; INOUE et al., 1994). Von einem Prothrombin-Polymorphismus berichten Wang et al. bei einer Patientin (WANG et al., 2018). Eine häufig zitierte Studie aus dem Jahr 2001 fand Gerinnungsstörungen bei 40 % aller pädiatrischen MMA-Patienten in Argentinien (BONDUEL et al., 2001). In einem US-amerikanischen Kollektiv in Kentucky wurden Gerinnungsstörungen bei 13 % aller MMS-Patienten gefunden (WANG et al., 2018). In einer neurochirurgischen Kohorte in Berlin wurden

bei 29 % der MMA-Patienten laborchemische Zeichen für eine Gerinnungsstörung gefunden, am häufigsten ein Protein-S-Mangel (JUSSEN et al., 2013). Die Daten unseres Kollektivs sind vergleichbar mit den in Kentucky gefundenen Zahlen und liegen unter denen der Berliner Studie. Hierbei ist zu beachten, dass in unserem Kollektiv die bereits diagnostizierten Gerinnungsstörungen erfasst wurden und kein systematisches, hämostaseologisches Screening durchgeführt wurde. Dies mag zu einer unterschätzten Prävalenz an Gerinnungsstörungen geführt haben. Es stellt sich die Frage, ob die erhöhte Prävalenz von Gerinnungsstörungen spezifisch für eine MMA ist oder generell bei Schlaganfällen erhöht ist: Hier kommt es darauf an, welches Kollektiv man untersucht. Scheinen bei der Gesamtheit der Schlaganfall-Patienten nicht häufiger Gerinnungsstörungen aufzutreten als in der vergleichbaren Bevölkerung (ZELLER et al., 2006) ist die Datenlage eine andere, wenn man sich auf besonders junge Patienten konzentriert. Gerstl et al. fanden Gerinnungsstörungen bei 34 % der 164 unter 18-jährigen Patienten mit Schlaganfall (GERSTL et al., 2019). In unserem Kollektiv zeigten die Patienten mit Gerinnungsstörungen kein deutlich früheres Erkrankungsalter verglichen mit dem Gesamtkollektiv (33,6 Jahre bei Auftreten erster Symptome).

Es scheint also sowohl ein Zusammenhang zwischen einer Gerinnungsstörung und einem Schlaganfall im jungen Alter, als auch zwischen einer Gerinnungsstörung und einer MMA zu bestehen. In einigen der großen europäischen Studien werden keine Angaben über das Vorhandensein von Gerinnungsstörungen gemacht, hierbei bleibt unklar, ob diese nicht signifikant häufig vorlagen und deswegen keine Angaben gemacht werden oder keine systematische Datenerfassung stattgefunden hat (BERSANO et al., 2019; KRAEMER et al., 2019). Eine der Publikationen, in denen ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Gerinnungsstörung und einer MMA beleuchtet wird, ist die Studie von Bonduel et al. aus dem Jahr 2001. Sie konzentrieren sich allerdings auf das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, dass sie bei drei von zehn MMA-Patienten nachweisen konnten (BONDUEL et al., 2001). Unter dem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom versteht man eine heterozygote Gruppe an Erkrankungen, die durch Hyperkoaguabilität des Blutes sowie wiederholtem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern oder Lupus-Antikoagulanz gekennzeichnet ist (MADLENER, 2018). Es gibt sowohl primäre Formen ohne zugrunde liegende Erkrankungen, als auch eine sekundäre Form, die auf dem Boden anderer insbesondere autoimmuner und rheumatologischer Erkrankungen wie zum Beispiel eines Lupus erythematodes stattfindet (HUGHES, KHAMASHTA, 1994; MADLENER, 2018). Bonduel et al., sowie deVeber stellen die verschiedenen Möglichkeiten vor, wie es bei MMA-Patienten zu erhöhten Antiphospholipid-Antikörpern kommen könne: Es könnte sich um ein sekundäres Entstehen der Antikörper auf Grundlage von beschädigtem Endothelgewebe und offen liegenden Phospholipid-Komponenten handeln (BONDUEL et al., 2001). Es könnte aber auch aufgrund des

Vorhandenseins eines Gerinnsels zur Aktivierung der Koagulationskaskade und in deren Folge zur Bildung von Antiphospholipid-Antikörpern kommen. Die dritte vorgestellte Möglichkeit beschreibt ein gleichzeitiges Entstehen der MMA und der Antikörper auf Grundlage einer bisher noch nicht entdeckten Grunderkrankung (BONDUEL et al., 2001).

Unabhängig davon, wie der Ursprung des gleichzeitigen Auftretens einer MMA und verschiedener Gerinnungsstörungen begründet ist, ist die Diagnostik relevanter Gerinnungsstörungen einer MMA wichtig, da sie eventuell zu einer veränderten Therapie führt (BONDUEL et al., 2001). Die Hypothese, dass eine MMA und ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom gleichzeitig auf dem Boden einer gemeinsamen (möglicherweise autoimmunen) Erkrankung auftreten ist sehr interessant, da eine Assoziation zwischen Autoimmunerkrankungen und einer MMA in der Literatur häufig beschrieben ist (HUGHES et al., 2016).

Die manifesten, bei uns gefundenen **Autoimmunerkrankungen** waren eine Hashimoto-Thyreoiditis (MMD=1), eine atrophe Gastritis (MMD=1) und ein Morbus Crohn (MMS=1). Zusätzlich gab es eine Patientin mit dem schon beschriebenen Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (MMD=1) (n=4 entspricht 13,3 % der Patienten). Die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in der Bevölkerung westlicher Länder schwankt je nach Publikation zwischen 5 und 8 % (FAIRWEATHER et al., 2008; ORTONA et al., 2016).

Autoimmunerkrankungen scheinen sowohl bei asiatischen als auch bei kaukasischen MMA-Patienten gehäuft aufzutreten (BOWER et al., 2013; CHEN et al., 2016). Krämer et al. fanden erhöhte Auto-Antikörper bei über 10 % der Patienten (KRAEMER et al., 2019), Bersano et al. geben bei 16,3 % ihrer Patienten eine vorliegende Autoimmunerkrankung an, ohne diese näher zu klassifizieren (BERSANO et al., 2019). Wang et al. berichteten über eine Prävalenz von Autoimmunerkrankungen von 26 % in einem nordamerikanischen MMS-Kollektiv (WANG et al., 2018). Die von uns gefundenen Prävalenzen unterstützen somit die Erkenntnisse anderer kaukasischer Kollektive mit einer Prävalenz von Autoimmunerkrankungen im zweistelligen Prozent-Bereich. Chen et al. beobachteten in ihrem 316 Patienten umfassenden Kollektiv, dass Autoimmunerkrankungen häufiger bei Patienten mit einer unilateralen als mit einer bilateralen MMA vorkämen (CHEN et al., 2016). Die erhöhte Prävalenz einer Autoimmunerkrankung bei Frauen (ORTONA et al., 2016) zeigt sich in der von Chen et al. durchgeführten Studie auch bei den MMA-Patienten (CHEN et al., 2016). Sie vermuten hinter einer uni- und bilateralen MMA verschiedene Pathomechanismen. Unsere vier Patienten waren alle weiblich und ihre Gefäßpathologie war in drei Fällen unilateral vorliegend, unsere Daten unterstützen die Erkenntnisse der asiatischen Studie, was bei einer Zahl von nur vier Patienten allerdings koinzident sein kann.

Die Assoziation einer MMA mit all den bei uns gefundenen Autoimmunerkrankungen ist bereits vorbeschrieben: Während es vom gleichzeitigen Auftreten einer MMA mit einer atrophen Gastritis (CHEN et al., 2016) und einem M. Crohn in Assoziation mit einer MMA eher vereinzelt Berichte gibt (SAARELA et al., 2017; WANG et al., 2018), wird vom gemeinsamen Auftreten einer MMA mit einer Hashimoto-Thyreoiditis häufiger berichtet (BOWER et al., 2013; FUJIMURA, TOMINAGA, 2015). Eine gesicherte Erklärung, warum es bei Autoimmunerkrankungen gehäuft zu einer MMA kommt, gibt es nicht. Ähnlich den Gerinnungsstörungen beschreiben viele Paper zwar eine erhöhte Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei einer MMA, gehen aber nicht auf mögliche Gründe dahinter ein (BERSANO et al., 2019; FUKUI, 2012; KRAEMER et al., 2019). Andere Publikationen diskutieren autoimmune Prozesse als Grundlage einer MMA bzw. einen gemeinsamen zugrunde liegenden Prozess (BOWER et al., 2013; CHEN et al., 2015; FUJIMURA, TOMINAGA, 2015). Hughes et al. berichten über vier Patienten kaukasischer Herkunft, bei denen gleichzeitig ein Diabetes Mellitus Typ I und eine MMA vorlagen. Sie stellen die mögliche Verbindung zwischen Autoimmunerkrankungen und einer MMA über autoimmunvermittelte zirkulierende Endothel-Antikörper her (HUGHES et al., 2016). Sie stellen die Hypothese auf, dass zirkulierende Auto-Antikörper gegen Endothelzellen zu einer Endothel-Verletzung führen könnten. Sigdel et al. konzentrierten sich einer Studie auf die Prävalenz von Autoantikörpern bei MMA-Patienten im Allgemeinen: Sie führten bei 2013 bei 56 MMA-Patienten Blutuntersuchungen durch und verglichen Auto-Antikörper-Prävalenzen dieser mit gematchten Kontroll-Patienten. Es wurden insgesamt 165 verschiedene, bei MMA-Patienten erhöhte Antikörper gefunden (SIGDEL et al., 2013). Darunter waren unter anderem für die Angiogenese wichtige Marker wie EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3 (EDIL3) und auch Antikörper für genetische Abschnitte, die für Muskel- und Bindegewebsproliferation von Bedeutung sind. Der über Auto-Antikörper wirkende Pathomechanismus scheint also nicht auf endothelschädigende Antikörper beschränkt zu sein. Hughes et al. vermuten, dass so auch der Zusammenhang zwischen Antikörper-positiven Schilddrüsenerkrankungen und einer MMA begründet sein könnte: So könne es zu einer Kreuzreaktion der thyreoidalen Antikörper mit Antigenen der zerebralen Arterien und somit zu einer autoimmunen Arteriitis kommen.

Schilddrüsenerkrankungen gehören zu den häufigsten beschriebenen, mit einer MMA assoziierten Erkrankungen (FUKUI, 2012; WEI et al., 2014). In unserem Kollektiv zeigten zehn Patienten Auffälligkeiten der Schilddrüse, davon klassifizierten wir fünf Patienten als der MMD- und fünf als MMS-Gruppe zugehörig (insgesamt 33 %).

Schilddrüsenerkrankungen sind auch in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig: Bei Screening-Untersuchungen in der deutschen Bevölkerung wurden im Ultraschall Auffälligkeiten der Schilddrüse bei einem Drittel beschrieben (SCHUMM-DRÄGER,

FELDKAMP, 2007). Diese Zahlen sind aber nicht uneingeschränkt zu vergleichen: So wurden bei unseren Patienten keine systematischen Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse durchgeführt. Außerdem zeigten bei Schumm-Dräger und Feldkamp sonographisch ein Drittel der Untersuchten Auffälligkeiten, es wird jedoch keine Aussage darüber getroffen, welcher Krankheitswert diesen Auffälligkeiten beizumessen ist und in welcher Stoffwechsellage sich die Betroffenen befinden. Die Prävalenz manifester Schilddrüsenerkrankungen scheint deutlich niedriger zu liegen und beträgt laut RKI in der Allgemeinbevölkerung 5,5 % (MELCHERT et al., 2002). In der deutschen Allgemeinbevölkerung ist eine Hypothyreose häufiger als eine Hyperthyreose (0,9 % zu 0,6 %) (MELCHERT et al., 2002). Eine latente Hypothyreose ist schätzungsweise mit einer Prävalenz zwischen 3 und 10 % vorliegend (SCHUBEL et al., 2017). Die häufigste Ursache einer Hypothyreose ist in Deutschland die Autoimmunthyreoiditis und damit in der Regel eine Hashimoto-Thyreoiditis (HEROLD, 2016; SCHUBEL et al., 2017)

Von den zehn Leuten mit Schilddrüsen-Auffälligkeiten in unserem Kollektiv, zeigten neun als pathologisch zu wertende Erkrankungen: nicht näher spezifizierte Hypothyreose=6, Hashimoto-Thyreoiditis=1, nicht näher klassifizierte Hyperthyreose=1, Schilddrüsen-Antikörper in euthyreoter Stoffwechsellage=1. Die Prävalenz von Schilddrüsen-Erkrankungen scheint also auch ohne systematisches Screening in unserem Kollektiv deutlich höher zu liegen und wird durch das fehlende Screening möglicherweise noch unterschätzt. Dieses erhöhte Vorkommen passt gut zu den Funden in anderen europäischen und nicht-europäischen Moyamoya-Kollektiven: Die Prävalenzen von Schilddrüsen-Erkrankungen in den großen epidemiologischen Studien, die Angaben dazu machen, schwanken zwischen 23,8 % bei Krämer et al. (KRAEMER et al., 2019) und ca. 30 % in Taiwan (WEI et al., 2014).

Lanterna et al. führten eine prospektive Studie bei 37 MMA-Patienten durch und fanden erhöhte Schilddrüsenantikörper bei neun Patienten (24,3 %) (LANTERNA et al., 2018). Sie stellen auch einen Zusammenhang her zwischen erhöhten Schilddrüsen-Antikörpern und besonders aggressiven Verlaufsformen einer MMA. Auch Fujimara et al. machten die Beobachtung, dass erhöhte Schilddrüsen-Antikörper-Titer mit einer schlechten Prognose bei MMA-Patienten einhergehen und einen negativen Einfluss auf den Erfolg einer Bypass-Operation haben könnten - selbst bei euthyreoter Stoffwechsellage (FUJIMURA, TOMINAGA, 2015). Von Schilddrüsenerkrankungen wird sowohl bei Asiaten, als auch bei Kaukasiern berichtet, bei Kaukasiern scheint es sich aber häufiger um eine Hashimoto-Thyreoiditis (BOWER et al., 2013) und bei Asiaten häufiger um einen Morbus Basedow (WEI et al., 2014) zu handeln. Passend hierzu gab bei uns kein Patient an, an einem M. Basedow zu leiden, es wurde eher von Hypothyreosen berichtet. Die Prävalenz von Schilddrüsenanomalien scheint bei uns mit 33,3 % vergleichbar mit anderen Studien zu sein

(KRAEMER et al., 2019; LANTERNA et al., 2018). Darüber welcher Art der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankung und MMA geartet ist, gibt es verschiedene Überlegungen: Es gibt die Hypothese über die Vermittlung durch Auto-Antikörper mittels Kreuzreaktion und anschließender autoimmuner Arteriitis (HUGHES et al., 2016). Im asiatischen Raum, wo es häufiger einen M. Basedow mit Hyperthyreose bei MMA-Patienten gibt, gibt es die Überlegung, dass eine hyperthyreote Stoffwechsellage mit erhöhten Hormonspiegeln zu einer verstärkten Sympathikus-Aktivität mit anschließender pathologischer Gefäßbildung und Vasokonstriktion führt (AHN et al., 2018). Die Behandlung einer vorliegenden Hyperthyreose scheint eine MMA positiv zu beeinflussen (HUGHES et al., 2016).

Diese Erklärung scheint für die kaukasischen Patienten mit häufigerer hypothyreoter Stoffwechsellage nicht erklärend zu sein. Ahn et al. schlagen für an einer Hashimoto-Thyreoiditis erkrankten Patienten einen anderen Pathomechanismus vor: Bei Hashimoto-Patienten wurde eine negative Korrelation zwischen der flussvermittelten Dilatation von Gefäßen und der Höhe der TPO-AK festgestellt. Auch bei euthyreoter Stoffwechsellage scheint eine TPO-AK- positive Hashimoto-Thyreoiditis also zu einer verminderten Dilatationsfähigkeit von Gefäßen zu führen (XIANG et al., 2006). Das Vorliegen einer Hypothyreose vermindert die Dilatationsfähigkeit noch zusätzlich (XIANG et al., 2006). Ahn et al. vermuten nun einen Zusammenhang zwischen der zunehmenden Stenosierung bei MMA-Patienten und erhöhten TPO-AK.

Unabhängig davon, welcher Art der Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsen- und einer Moyamoya-Erkrankung ist, ist die Kenntnis dieses Zusammenhangs wichtig und von prognostischer und therapeutischer Relevanz. Es sollte sehr gut auf die Schilddrüsenfunktion bei Moyamoya-Patienten geachtet werden um mögliche Pathologien frühzeitig zu entdecken.

In Bezug auf die Nomenklatur reicht einigen Autoren eine Schilddrüsenerkrankung bereits aus, um eine MMA als eine MMS zu definieren (FUKUI, 2012), ohne dass eine kausale Beziehung beider Erkrankungen bewiesen wäre; in anderen Publikationen wird auch bei Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung als einziger Komorbidität von einer MMD gesprochen (KRAEMER et al., 2019). Auch in letzteren scheint der Anteil an Patienten mit Schilddrüsenstörungen bei MMS-Patienten größer zu sein (60 % bei MMS-Patienten im Vergleich zu 21,3 % bei MMD-Patienten) (KRAEMER et al., 2019). Dieser Trend konnte bei unseren Patienten nicht beobachtet werden.

Zwei Patienten mit Schilddrüsenanomalien sind Geschwister und leiden an einer seltenen Erkrankung: Dem **Alport-Syndrom**, welches erstmals 1927 von Arthur Cecil Alport beschrieben wurde (ALPORT, 1927). Das deutsche Ärzteblatt gibt an, dass 2012 ca. 5000 vom Alport-Syndrom betroffene Menschen in Deutschland lebten (SIEGMUND-SCHULTZE, 2012). Dies würde einer Prävalenz von 6,2 von 100.000 entsprechen. Heute weiß man, dass

der Symptomkomplex des Alport-Syndroms - bestehend aus Hämaturie, progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen, Hörverlust (GUBLER et al., 1981), sowie manchmal einer Beteiligung der Augen - von einem fehlerhaften Typ-IV-Kollagen verursacht wird. Typ IV-Kollagen wird von den $\alpha 1$ - $\alpha 6$ -Ketten gebildet, die sich zu trimerischen Molekülen anordnen (HUDSON, 2004). In Säugetieren kommen verschiedene Kombinationen dieser trimerischen Moleküle in Basalmembranen vor: $\alpha 1 \alpha 2 \alpha 3$, $\alpha 3 \alpha 4 \alpha 5$ und $\alpha 5 \alpha 5 \alpha 6$ (KASHTAN et al., 2010). Die Verteilung dieser Ketten im Körper ist unterschiedlich: So finden sich $\alpha 1 \alpha 2 \alpha 3$ -Ketten in Basalmembranen im ganzen Körper, wohingegen sich die Netzwerke aus $\alpha 3 \alpha 4 \alpha 5$ -Molekülen weitgehend in den Glomeruli der Nieren, der Bowman-Kapsel und Basalmembranen der Cochlea und des Auges finden (KASHTAN et al., 2010). Bei den verschiedenen Formen des Alport-Syndroms sind die $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, oder $\alpha 5$ -Ketten betroffen. Es sind mehrere Erbgänge bekannt, am häufigsten ist der X-chromosomale Erbgang (SAVIGE et al., 2013). Hierbei ist das COL4A5-Gen mutiert, das für die Kodierung der $\alpha 5$ -Kette zuständig ist (KASHTAN et al., 2010). Bei den meisten Männern mit einem X-chromosomal vermittelten Alport-Syndrom fehlen die $\alpha 3 \alpha 4 \alpha 5$ und $\alpha 5 \alpha 5 \alpha 6$ -Trimere. Die Abwesenheit ersterer in der glomerulären Basalmembran führt schlussendlich zur Nierenfibrose und über einen bislang unklaren Pathomechanismus zum Hörverlust (KASHTAN et al., 2010). Durch den häufig X-chromosomalen Erbgang sind in der Regel mehr Männer als Frauen betroffen und bei Männern sind die Symptome stärker ausgeprägt (ALPORT, 1927). Interessanterweise gibt es gehäufte Fallberichte, die von vaskulären extrarenalen Auffälligkeiten bei Patienten mit Alport-Syndrom berichten wie einer Aorteninsuffizienz (KASHTAN et al., 2010) oder einer Aortenruptur bei Aortenaneurysma (LYONS et al., 2007). Vereinzelt gibt es auch Berichte über intrakranielle Auffälligkeiten: Vaicys et al. veröffentlichten einen Fallbericht über einen 14-Jährigen mit Alport-Syndrom und einem intrakraniellen Aneurysma an der ACI-Bifurkation (VAICYS et al., 2000). Vaicys et al. vermuten einen Zusammenhang zwischen dem Alport-Syndrom und dem Aneurysma. Sie glauben, dass bei Patienten mit Alport-Syndrom aufgrund der Kollagenopathie von einer verminderten Dehnbarkeit der Gefäße auszugehen ist (VAICYS et al., 2000). Auch Kashtan et al., die über aortale Anomalien bei Patienten mit Alport-Syndrom berichten vermuten, dass die fehlerhafte Kollagen-Ketten-Synthese zur Bildung dieser vaskulären Auffälligkeiten beitragen könnte (KASHTAN et al., 2010). Bose et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Alport-Syndrom und intrakraniellen Aneurysmen. Sie postulieren, dass das Typ-IV-Kollagen mit Faktoren, die zur Angiogenese beitragen interagiert (BOSE et al., 2019). Die Ausbildung von intrakraniellen Aneurysmen könnte laut Bose et al. durch die fehlerhafte Kollagen-IV-Synthese bedingt sein.

Von einem gemeinsamen Auftreten einer MMA und eines Alport-Syndroms wurde unseres Wissens nach erst einmal berichtet: Escamilla et al. berichten von einer 37-jährigen am

Alport-Syndrom erkrankten Patientin mit rezidivierenden TIAs und einer Gefäßpathologie im Sinne einer MMA (ESCAMILLA et al., 2000). Die zwei am Alport-Syndrom erkrankten Patienten unseres Kollektivs sind Bruder und Schwester und haben die Diagnose schon im Kindesalter gestellt bekommen. Beide leiden an einer Innenohrschwerhörigkeit und terminaler Niereninsuffizienz. Welcher Art der Zusammenhang zwischen dem Alport-Syndrom der Geschwister und ihrer MMA ist, ist nicht abschließend zu klären. Es muss berücksichtigt werden, dass beide Geschwister ein kardiovaskuläres Risikoprofil mit 5 bzw. 20 pack years und arterieller Hypertonie aufweisen und zumindest zeitweise dialysepflichtig waren. Diese Faktoren erhöhen das Risiko für Arteriosklerose - aber zumindest initial zeigten beide Patienten keine Hinweise für eine Arteriosklerose der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien in loco typico bei gleichzeitigen bilateralen Stenosen der arteriae cerebri mediae. Diese Beobachtung zeigt unseres Erachtens, dass das Alport-Syndrom eine weitere mit einer MMA assoziierte Erkrankung sein und ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde liegen könnte. Diese Hypothese wird durch ein gehäuftes gleichzeitiges Auftreten einer MMA mit anderen Bindegewebserkrankungen gestützt, z.B. Osteogenesis imperfecta (ALBAYRAM et al., 2003), fibromuskuläre Dysplasie (LUMMUS et al., 2014) und Marfan-Syndrom (TERADA et al., 1999).

Eine Erkrankung, deren Assoziation mit einer MMA häufig beschrieben wird ist das **PHACE-Syndrom**, an dem eine unserer Patientinnen mit einem großen facialem Hämangiom leidet. Hämangiome sind häufige neonatale Fehlbildungen, obwohl es schwierig ist, genaue Angaben zur Prävalenz zu finden. Während früher von einer Prävalenz von bis zu 12 % bei kaukasischen Kindern im Alter von 12 Monaten ausgegangen wurde (HOLMDAHL, 1955), gehen die Annahmen heute in Richtung 5 % (KILCLINE, FRIEDEN, 2008; MUNDEN et al., 2014). Die meisten Hämangiome sind harmlos und bilden sich nach einer einige Monate andauernden Proliferationsphase von selbst zurück. Vor allem größere Hämangiome sind aber häufiger mit systemischen Anomalien vergesellschaftet (PATEL et al., 1997; SCHNEEWEISS et al., 1982). 1996 beschrieben Pascal-Castroviejo et al. das gemeinsame Auftreten von großen, craniocervikalen Hämangiomen mit Gefäß- und Hirnfehlbildungen als mögliches neurokutanes Syndrom (PASCUAL-CASTROVIEJO et al., 1996). Bislang konnte keine klare Ätiologie festgestellt werden, fest steht aber, dass wesentlich mehr Frauen als Männer ein PHACE-Syndrom haben (9:1) (JERNIGAN et al., 2019). Laut Heyer et al. wurde eine Assoziation zwischen einer MMA und einem PHACE-Syndrom zuerst 1998 von Burrows et al. beschrieben (HEYER et al., 2006). Autoren, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einem PHACE-Syndrom und einer MMA beschäftigt haben, vermuten, dass es einen gemeinsamen zugrundeliegenden Pathomechanismus geben könnte. Darauf deuten unter anderem die Forschungen von Takahashi et al. hin. Die amerikanischen Forscher entnahmen bei pädiatrischen PHACE-Patienten Proben von Hämangiomen in

unterschiedlichen Stadien und führten immunhistologische Untersuchungen durch (TAKAHASHI et al., 1994). Dabei konnten sie in der Proliferationsphase (proliferating phase) und in der Rückbildungsphase (involuting phase) einige Wachstumsfaktoren nachweisen, die auch in bei MMA-Patienten in höherem Maße exprimiert werden. Dabei sind besonders der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und der Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) zu erwähnen (TAKAHASHI et al., 1994). Beides sind Wachstumsfaktoren, die auch bei der Vaskulo- und Angiogenese (Vaskulogenese= De-novo-Vaskularisierung mit Bildung neuer Blutgefäße unter Beteiligung aus dem Knochenmark migrierter Zellen; Angiogenese= Formierung neuer Blutgefäße ausgehend von bereits bestehenden Blutgefäßen, z.B. Anastomosenbildung) in einem physiologischen Rahmen eine große Rolle spielen (PATEL-HETT, D'AMORE, 2011). Während die Rolle des VEGF bezüglich der Entwicklung von Moyamoya-Kollateralen noch umstritten ist, wird dem bFGF eine entscheidende Rolle zugeschrieben (BEDINI et al., 2016).

Die PHACE-Patienten werden meist bereits mit Hämangiom geboren oder es entwickelt sich in den ersten Lebenswochen. Neurologische Beschwerden entwickeln sich erst im Verlauf (JERNIGAN et al., 2019). Meist gibt es, wenn neurologische Beschwerden auftreten, keine vorherige Bildgebung des Schädels zum Vergleich. Tortora et al. berichten aber über einen Fall, bei dem bei einem fünf Monate alten Mädchen mit PHACE-Syndrom eine Magnetresonanztomographie (MRT) gemacht wurde, die keine MMA zeigte. Anderthalb Jahre später wurde erneut ein Kernspin durchgeführt, das jetzt ein ausgedehntes Kollateralnetz an der Schädelbasis zeigte (TORTORA et al., 2017). Die Tatsache, dass ähnliche Wachstumsfaktoren sowohl beim PHACE-Syndrom als auch bei der MMA eine Rolle spielen und die neurologischen Auffälligkeiten während oder nach der Proliferationsphase des Hämangioms auftreten, deutet darauf hin, dass die Pathophysiologie der Hämangiomentwicklung auch zu der Entwicklung einer MMA führen könnte (HEYER et al., 2006). Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass PHACE-Patienten im Falle einer MMA auf der Seite des Hämangioms meist die schwerwiegenderen Gefäßpathologien aufweisen (HEYER et al., 2006): Ein solcher Sachverhalt liegt auch bei unserer MMA-Patientin vor: Sie zeigt die Gefäßpathologie auf derselben Seite wie ihr Hämangiom. Das PHACE-Syndrom ist häufiger bei Menschen kaukasischer oder hispanischer Herkunft, wir konnten keinen Fall einer MMA bei einem Patienten mit PHACE-Syndrom asiatischer Herkunft finden.

Eine weitere Patientin unseres Kollektivs litt an einer angeborenen Erkrankung: Der **Chiari-Malformation**, die als Krankheitsbild zuerst 1891 von Hans Chiari beschrieben wurde. Er beobachtete, dass es bei chronischem Hydrozephalus zu einem Absinken der Kleinhirntonsillen und damit einhergehend zu Formanomalien des Kleinhirns kam (CHIARI,

1891). Heutzutage werden drei Unterformen der Chiari-Malformation unterschieden (vgl. Glossar) (MASUHR et al., 2013a). Inzwischen ist bekannt, dass die Pathomechanismen anders sind, als Chiari sie vermutete: Eine zu kleine und flache hintere Schädelgrube führt zu einer Verlagerung von Kleinhirnanteilen nach kaudal und es kommt zu einer Kompression des vierten Ventrikels. Konsekutiv bildet sich ein Hydrozephalus (MASUHR et al., 2013a). Bei unserer Patientin lag eine Chiari-Malformation vom Typ II vor: Es liegt ein Tonsillentiefstand mit gleichzeitigem Hydrozephalus vor. Es gibt in der Literatur bisher sehr wenige Beschreibungen von gleichzeitigem Auftreten einer MMA mit einer Chiari-Malformation wie beispielsweise bei Suyama et al. (SUYAMA et al., 2009). Der Case Report stammt aus Tokio, bei fehlender Angabe ist somit von einer asiatischen Ethnie auszugehen (SUYAMA et al., 2009). Suyama et al. diskutieren, dass ein koinzidentes Vorkommen der beiden Erkrankungen möglich, aber auch ein gemeinsamer zugrundeliegender Pathomechanismus denkbar ist. Sie erwähnen auch die Studie von Malek et al., die sich mit der Untersuchung der Liquorflüssigkeit bei neurochirurgischen Patienten beschäftigt. Malek et al. untersuchten den Liquor von insgesamt 120 neurochirurgischen Patienten und verglichen diesen mit 25 Kontrollpatienten. Unter diesen 120 Patienten fanden sich unter anderem 37 mit einer MMA und 22 mit einer Chiari-Malformation (MALEK et al., 1997). Im Liquor von Patienten mit einer MMA als auch mit einer Chiari-Malformation vom Typ I zeigten sich erhöhte Konzentrationen des bereits im Abschnitt „PHACE-Syndrom“ erklärten bFGF (MALEK et al., 1997) verglichen mit der Kontrollgruppe. Der bFGF zeigte sich auch bei weiteren neurologischen Fehlbildungen wie einem tethered-cord-syndrome oder einer arteriovenösen Malformation (AVM) im Liquor erhöht. Der bFGF scheint nach Auffassung von Malek et al. damit nicht spezifisch für eine MMA zu sein und doch schreiben sie ihm eine große Rolle in deren Pathomechanismus zu. Sie stellen zwei Wege vor, wie es bei einer MMA zu einer Erhöhung des bFGF kommen könnte: einerseits durch einen ischämischen und hypoxischen Reiz - andererseits durch erhöhte Scherkräfte auf Gefäßwände bei progredienten stenosierenden Prozessen. Sie beziehen sich u.a. auf den neuronprotektiven Effekt, der von Akaneya et al. 1993 in einem in-vitro-Modell nachgewiesen wurde (AKANEYA et al., 1993) und dass der bFGF zur Bildung neuer Blutgefäße beitragen würde (MALEK et al., 1997). Sie spekulieren über einen gemeinsamen zugrundeliegenden Prozess, der auch bei einer Chiari-Malformation zu einer Erhöhung des bFGF führt - allerdings ohne diesen genauer einzuordnen. Diese These wird dadurch unterstützt, dass die anderen Erkrankungen, die mit einem erhöhten Spiegel an bFGF im Liquor einhergehen, auch gehäuft mit einer MMA beschrieben werden, wie eine AVM. Noh et al. verfassten 2014 ein Paper, das zwei Fallbeispiele von Assoziationen einer intrakraniellen AVM und einer MMA sowie eine Literaturrecherche zu diesem Thema umfasst. Sie stellen verschiedene Hypothesen vor, wie es zu einem gemeinsamen Auftreten dieser beiden Gefäßpathologien

kommen könnte. Sie diskutieren die mögliche Bedingung der Pathologien durcheinander, zeigen aber auch dass es durch die Erhöhung verschiedener inflammatorischer Cytokine und Wachstumsfaktoren ein gemeinsamer Pathomechanismus der beiden Erkrankungen möglich sei (NOH et al., 2014). Zu einem eindeutigen Ergebnis kommen sie allerdings nicht (NOH et al., 2014).

Bei unserer Patientin ist zu erwähnen, dass sie nicht isoliert an einer Chiari-Malformation leidet, sondern auch andere Erkrankungen wie eine atrophe Gastritis und erhöhte TPO-AK hat. Dies unterscheidet sie von der asiatischen Patientin, von der Suyama et al. berichten (SUYAMA et al., 2009). Es zeigte sich also zusätzlich die Assoziation mit Autoimmunerkrankungen. Ob hier tatsächlich ein Zusammenhang zwischen der Chiari-Malformation und der MMA bei der Patientin vorliegt bleibt höchst spekulativ. Dennoch ist es interessant, dass es nun einen zweiten Fall eines gleichzeitigen Auftretens gibt. Unsere Patientin bekam die Diagnose einer MMA bereits mit 17 Jahren gestellt.

Die Gruppe der mit der MMA assoziierten Erkrankungen ist auch in unserem Kollektiv sehr heterogen: Einige Erkrankungen fallen eindeutig in den Bereich der genetischen Erkrankungen wie das PHACE-Syndrom. Einige der Erkrankungen fallen in den Bereich der Autoimmunerkrankungen wie das Antiphospholipid-Syndrom oder die Hashimoto-Thyreoiditis. Auch ist bei den assoziierten Erkrankungen häufig nicht abschließend zu klären, ob es sich lediglich um eine Assoziation handelt oder doch ein kausaler Zusammenhang vorliegt (GUEY et al., 2015; OHBA et al., 2011), ein Einfluss von assoziierten Erkrankungen auf den Verlauf einer MMA konnte aber bei einigen Erkrankungen aufgezeigt werden. Umso wichtiger ist die weitere Erforschung assoziierter Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass längst nicht alle mit einer MMA assoziierten Erkrankungen bisher entdeckt und beschrieben worden sind - so gab es beispielsweise 2016 die erste Beschreibung eines Auftretens einer MMA in Zusammenhang mit der Henoch-Schönlein-Purpura (SHIARI et al., 2016). Bei den assoziierten Erkrankungen zwischen Kaukasiern und Asiaten kann keine einheitliche Aussage getroffen werden: Einige Erkrankungen scheinen in Vorkommen und Prävalenz asiatischen Kollektiven zu ähneln (z.B. arterielle Hypertonie, Gerinnungsstörungen). Dann gibt es bei Kaukasiern und Asiaten gehäuft Auffälligkeiten in einem Organ wie der Schilddrüse verglichen mit der jeweiligen Allgemeinbevölkerung, die Pathologien sind aber anderer Natur. Und es gibt solche Erkrankungen, die bisher nur in einer Ethnie beschrieben werden (z.B. das PHACE-Syndrom). In der Unterscheidung zwischen der Manifestation zwischen Kindern und Erwachsenen konnte die bisherige These gestützt werden, dass bei Kindern häufiger angeborene Erkrankungen als bei Erwachsenen vorliegen (SALIH et al., 2006; THO-CALVI et al., 2018). In unserem Kollektiv finden sich allerdings auch nur vier Patienten, deren Diagnose vor ihrem 18. Lebensjahr gestellt wurde

(assoziierte Erkrankungen hier: PHACE-Syndrom, Chiari-Malformation mit Hydrozephalus, Hypospadie).

In Hinblick auf die Diagnostik und Therapie der MMA macht es in den meisten Fällen wenig bis keinen Unterschied, ob die MMA durch eine Grunderkrankung begründet oder idiopathisch ist, in einigen Fällen kann eine Behandlung der Grunderkrankung aber auch die Prognose verbessern und dementsprechend eine nicht gestellte Diagnose die Prognose verschlechtern. Bei Patienten, die an einer Erkrankung leiden, bei der es bekanntermaßen zu einer MMA kommen kann (z.B. Down-Syndrom oder PHACE-Syndrom) sollte schon frühzeitig eine zerebrale Bildgebung erfolgen.

5.4. Grenzen und Ausblick

Limitationen unserer Studie betreffen das teilweise retrospektive Design mit Erfassung von in den Krankenakten dokumentierten Befunden. Aufgrund des streng nicht-invasiven Charakters unserer auch prospektiven Befunderhebung sind anamnestische Angaben der Patienten zwar nach Vorliegen sämtlicher zur Verfügung stehender Befunde überprüft worden, jedoch mitunter eben nicht invasiv kontrolliert (z.B. Gerinnungsstörungen, Antikörper-Diagnostik bei Autoimmunerkrankungen). Da unsere Ergebnisse im Rahmen der Erstellung eines Homburger Moyamoya-Registers erfolgten, bleibt unser Bericht zunächst deskriptiv, können aber die Grundlage für weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen, u.U. invasiver Natur liefern, die die Ansätze im Bereich der assoziierten Erkrankungen bei einer MMA und extrazerebralen vaskulären Manifestationen weiter verfolgen.

Die Erstellung eines Homburger Moyamoya-Registers mit Dokumentation von anamnestischen, klinischen, bildgebenden und Verlaufsdaten von zunächst 30 Patienten mit MMD und MMS ist uns gelungen. Auf dieser Basis konnten wir sowohl die Hypothese systemischer vaskulärer Veränderungen stützen, als auch assoziierte Erkrankungen in unserem Kollektiv beschreiben, die bekanntermaßen mit einer MMA assoziiert sein können, aber auch solche, von denen es bisher keine oder nur vereinzelte Berichte gab (M. Crohn, Alport-Syndrom). Die Beschreibung neuer assoziierter Erkrankungen ist wichtig, da sie den behandelnden Ärzten Hinweise dafür geben können, schon frühzeitig nach einer MMA zu suchen. Außerdem können assoziierte Erkrankungen bei einer MMA für das Outcome der Patienten entscheidend sein. Ob die Kenntnis assoziierter Erkrankungen entscheidende Hinweise liefern kann im Hinblick auf die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung bleibt zu hoffen. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Bedeutung proangiogenetischer Faktoren (z.B. bFGF), inflammatorischer Veränderungen und die Rolle einer gestörten Kollagensynthese weiter zu verfolgen.

6. Quellen- und Literaturverzeichnis

1. Acker G, Goerdes S, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P (2016) Characterization of Clinical and Radiological Features of Quasi-Moyamoya Disease among European Caucasians Including Surgical Treatment and Outcome. *Cerebrovasc Dis* 42:464-475
2. Ahn IM, Park DH, Hann HJ, Kim KH, Kim HJ, Ahn HS (2014) Incidence, prevalence, and survival of moyamoya disease in Korea: a nationwide, population-based study. *Stroke* 45:1090-1095
3. Ahn JH, Jeon JP, Kim JE, Ha EJ, Cho WS, Park YJ, Cho NH, Choi HS, Kang HS, Son YJ, Bang JS, Oh CW (2018) Association of Hyperthyroidism and Thyroid Autoantibodies with Moyamoya Disease and Its Stroke Event: A Population-based Case-control Study and Meta-analysis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 58:116-123
4. Akaneya Y, Enokido Y, Takahashi M, Hatanaka H (1993) In vitro model of hypoxia: basic fibroblast growth factor can rescue cultured CNS neurons from oxygen-deprived cell death. *J Cereb Blood Flow Metab* 13:1029-1032
5. Albayram S, Kizilkilic O, Yilmaz H, Tuysuz B, Kocer N, Islak C (2003) Abnormalities in the cerebral arterial system in osteogenesis imperfecta. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:748-750
6. Alport AC (1927) Hereditary Familial Congenital Haemorrhagic Nephritis. *Br Med J* 1:504-506
7. American College of Cardiology F, American Heart Association Task F, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Interventional R, Society for Vascular M, Society for Vascular S, Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE (2011) 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med* 16:452-476
8. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Görtler MCA, B. Widder2, G. M. von Reutern3, H. Stiegler4, M. Görtler5 (2011) Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in der Medizin* 31:251-257
9. Ashley WW, Jr., Zipfel GJ, Moran CJ, Zheng J, Derdeyn CP (2009) Moyamoya phenomenon secondary to intracranial atherosclerotic disease: diagnosis by 3T magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging* 19:381-384
10. Baba T, Houkin K, Kuroda S (2008) Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:900-904
11. Baek JW, Jo KI, Park JJ, Jeon P, Kim KH (2016) Prevalence and clinical implications of renal artery stenosis in pediatric moyamoya disease. *Eur J Paediatr Neurol* 20:20-24
12. Bang OY, Fujimura M, Kim SK (2016) The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *J Stroke* 18:12-20
13. Bao XY, Fan YN, Liu Y, Wang QN, Zhang Y, Zhu B, Liu B, Duan L (2018) Circulating endothelial progenitor cells and endothelial cells in moyamoya disease. *Brain Behav* 8:e01035
14. Bedini G, Blecharz KG, Nava S, Vajkoczy P, Alessandri G, Ranieri M, Acerbi F, Ferroli P, Riva D, Esposito S, Pantaleoni C, Nardocci N, Zibordi F, Ciceri E, Parati EA, Bersano A (2016) Vasculogenic and Angiogenic Pathways in Moyamoya Disease. *Curr Med Chem* 23:315-345
15. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (2017). *Physiologie* (Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag)
16. Bersano A, Bedini G, Nava S, Acerbi F, Sebastiano DR, Binelli S, Franceschetti S, Farago G, Grisoli M, Gioppo A, Ferroli P, Bruzzone MG, Riva D, Ciceri E, Pantaleoni C, Saletti V, Esposito S, Nardocci N, Zibordi F, Caputi L, Marzoli SB, Zedde ML, Pavanello M, Raso A, Capra V, Pantoni L, Sarti C, Pezzini A, Caria F, Dell' Acqua ML, Zini A, Baracchini C, Farina F, Sanguigni S, De Lodovici ML, Bono G, Capone F, Di Lazzaro V, Lanfranconi S, Toscano M, Di Piero V, Sacco S, Carolei A, Toni D, Paciaroni M, Caso V, Perrone P, Calloni MV, Romani A, Cenzato M, Fratianni A, Ciusani E, Prontera P, Lasserre ET, Blecharz K, Vajkoczy P, Parati EA, group G-

- OMs (2019) GEN-O-MA project: an Italian network studying clinical course and pathogenic pathways of moyamoya disease-study protocol and preliminary results. *Neurol Sci* 40:561-570
17. Birkeland P, Lauritsen J (2018) Incidence of Moyamoya Disease in Denmark: A Population-Based Register Study. *Acta Neurochir Suppl* 129:91-93
 18. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Tenembaum S (2001) Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome. *Stroke* 32:1786-1792
 19. Booth F, Yanofsky R, Ross IB, Lawrence P, Oen K (1999) Primary antiphospholipid syndrome with moyamoya-like vascular changes. *Pediatr Neurosurg* 31:45-48
 20. Bose S, Pathireddy S, Baradhi KM, Aeddula NR (2019) Alport's syndrome and intracranial aneurysm: mere coincidence or undiscovered causal relationship. *BMJ Case Reports* 12:e228175
 21. Bower RS, Mallory GW, Nwojo M, Kudva YC, Flemming KD, Meyer FB (2013) Moyamoya disease in a primarily white, midwestern US population: increased prevalence of autoimmune disease. *Stroke* 44:1997-1999
 22. Chamli A, Litaïem N (2019). PHACE Syndrome. In *StatPearls (Treasure Island (FL))*.
 23. Chaudhuri M, Chandra S (2016) Hypertension, Stroke and Abdominal Bruit: A Cryptic Extracranial Moyamoya! *Indian J Pediatr* 83:1486-1487
 24. Chen JB, Liu Y, Zhou LX, Sun H, He M, You C (2015) Prevalence of autoimmune disease in moyamoya disease patients in Western Chinese population. *J Neurol Sci* 351:184-186
 25. Chen JB, Liu Y, Zhou LX, Sun H, He M, You C (2016) Increased prevalence of autoimmune disease in patients with unilateral compared with bilateral moyamoya disease. *J Neurosurg* 124:1215-1220
 26. Chen P-C, Yang S-H (2014) Epidemiology of moyamoya disease in Taiwan: a nationwide population-based study. *Stroke* 45:1258-1263
 27. Cheong PL, Lee WT, Liu HM, Lin KH (2005) Moyamoya syndrome with inherited proteins C and S deficiency: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 46:31-34
 28. Chiari H (1891) Ueber Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns1). *Dtsch med Wochenschr* 17:1172-1175
 29. Clemente G, Silva CA, Sacchetti SB, Ferriani VPL, Oliveira SK, Sztajn bok F, Bica B, Cavalcanti A, Robazzi T, Bandeira M, Terreri MT (2018) Takayasu arteritis in childhood: misdiagnoses at disease onset and associated diseases. *Rheumatol Int* 38:1089-1094
 30. Codd PJ, Scott RM, Smith ER (2009) Seckel syndrome and moyamoya. *J Neurosurg Pediatr* 3:320-324
 31. Doctor PN, Choudhari A, Verma M, Merchant RH (2018) Moyamoya syndrome in hemoglobin E-beta thalassemia: A rare presentation and association. *J Postgrad Med* 64:240-242
 32. Dötsch J, Michalk D (2018). Progressive hereditäre Nephritis (Alport-Syndrom). In *Duale Reihe Pädiatrie*, Gortner L, S Meyer, eds. (Georg Thieme Verlag).
 33. Eidt D, Frank M, Reiman A (2009). Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland, *Gesundheitsökonomie* Ff, ed. (Hannover, Bundesministerium für Gesundheit)
 34. Erbel R, Mohlenkamp S, Jockel KH, Lehmann N, Moebus S, Hoffmann B, Schmermund A, Stang A, Siegrist J, Dragano N, Gronemeyer D, Seibel R, Mann K, Brocker-Preuss M, Kroger K, Volbracht L (2008) Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int* 105:1-8
 35. Escamilla F, Espigares A, Hervas R, Fernandez MD, Vela R, Garcia T (2000) [Fibromuscular dysplasia with moyamoya phenomenon in a patient with Alport's syndrome. A type IV collagen disorder]. *Rev Neurol* 30:736-740
 36. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR (2008) Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 173:600-609
 37. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraim A, Canning C, Dimakakos E, Gottsater A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pecsvarady Z, Poredos P,

- Quere I, Roztocil K, Stanek A, Vasic D, Visona A, Wautrecht JC, Bulvas M, Colgan MP, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P (2019) ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 48:1-79
38. Frieden IJ, Reese V, Cohen D (1996) PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 132:307-311
39. Fießl H, Middeke M (2010). Funktionstests. In *Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung* (Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag)
40. Fujimura M, Tominaga T (2015) Diagnosis of moyamoya disease: international standard and regional differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55:189-193
41. Fujimura M, Tominaga T (2019) Hemorrhagic Moyamoya Disease : A Recent Update. *J Korean Neurosurg Soc* 62:136-143
42. Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K (2000) Moyamoya disease. *Neuropathology* 20 Suppl:S61-64
43. Fukui M (2012) Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:245-266
44. Ganesan V, Kirkham FJ (1997) Noonan syndrome and moyamoya. *Pediatr Neurol* 16:256-258
45. Gefäßchirurgie DGf (2012). Durchblutungsstörungen der Beine, Gefäßchirurgie DGf, http://www.dgg-gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/2012_Flyer_Durchb.pdf
46. Gerstl L, Weinberger R, Heinen F, Bonfert MV, Borggraefe I, Schroeder AS, Tacke M, Landgraf MN, Vill K, Kurnik K, Sorg AL, Olivieri M (2019) Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany-wide surveillance study 2015-2017. *J Neurol* 266:2929-2941
47. Gertsch M (2008) *Das EKG, Vol 2*, Springer).
48. Goldenberg HJ (1974) 'Moyamoya' associated with peripheral vascular occlusive disease. *Arch Dis Child* 49:964-966
49. Golomb MR, Biller J, Smith JL, Edwards-Brown M, Sanchez JC, Nebesio TD, Garg BP (2005) A 10-year-old girl with coexistent moyamoya disease and Graves' disease. *J Child Neurol* 20:620-624
50. Gotze P, Kuhne D (1976) [The so-called Moyamoya syndrome (hemangiomatous vascular network at the base of the skull) associated with Recklinghausen's neurofibromatosis. A case report]. *Nervenarzt* 47:34-39
51. Graf J, Schwitalla JC, Albrecht P, Veltkamp R, Berlit P, Hartung HP, Aktas O, Kraemer M (2019) Misdiagnoses and delay of diagnoses in Moyamoya angiopathy-a large Caucasian case series. *J Neurol* 266:1153-1159
52. Grüne S, Schölmerich J (2007) *Anamnese, Untersuchung, Diagnostik*, Springer).
53. Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D, Habib R (1981) Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 70:493-505
54. Guey S, Tournier-Lasserre E, Herve D, Kossorotoff M (2015) Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet* 8:49-68
55. Guey S, Kraemer M, Herve D, Ludwig T, Kossorotoff M, Bergametti F, Schwitalla JC, Choi S, Broseus L, Callebaut I, Genin E, Tournier-Lasserre E, consortium F (2017) Rare RNF213 variants in the C-terminal region encompassing the RING-finger domain are associated with moyamoya angiopathy in Caucasians. *Eur J Hum Genet* 25:995-1003
56. Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL, Jr., Chicoine MR, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Zipfel GJ, Dacey RG, Jr., Derdeyn CP (2006) Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke* 37:1490-1496
57. Haltia M, Iivanainen M, Majuri H, Puranen M (1982) Spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya syndrome). *Clin Neuropathol* 1:11-22

58. Hara S, Shimizu K, Nariai T, Kishino M, Kudo T, Umemoto T, Inaji M, Maehara T (2020) De Novo Renal Artery Stenosis Developed in Initially Normal Renal Arteries during the Long-Term Follow-Up of Patients with Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*:104786
59. Hayashi K, Horie N, Suyama K, Nagata I (2011) Clinical features and long-term follow-up of quasi-moyamoya disease in children. *Pediatr Neurosurg* 47:15-21
60. Hayashi K, Horie N, Izumo T, Nagata I (2014) Nationwide survey on quasi-moyamoya disease in Japan. *Acta Neurochir (Wien)* 156:935-940
61. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung)
62. Herold G (2016) *Innere Medizin 2017* (Köln, Gerd Herold Verlag).
63. Heyer GL, Millar WS, Ghatan S, Garzon MC (2006) The neurologic aspects of PHACE: case report and review of the literature. *Pediatr Neurol* 35:419-424
64. Hishikawa TS, Kenji, Date I (2016) Moyamoya Disease: A review of clinical research. *Acta Medica Okayama* 70:229-236
65. Holmdahl K (1955) Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatr* 44:370-379
66. Hudson BG (2004) The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol* 15:2514-2527
67. Hughes GR, Khamashta MA (1994) The antiphospholipid syndrome. *J R Coll Physicians Lond* 28:301-304
68. Hughes JW, Wyckoff JA, Hollander AS, Derdeyn CP, McGill JB (2016) Moyamoya syndrome causing stroke in young women with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 30:1640-1642
69. Hung CC, Tu YK, Su CF, Lin LS, Shih CJ (1997) Epidemiological study of moyamoya disease in Taiwan. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S23-25
70. Ikeda E (1991) Systemic vascular changes in spontaneous occlusion of the circle of Willis. *Stroke* 22:1358-1362
71. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T (1999) Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 64:533-537
72. Im SH, Oh CW, Kwon OK, Kim JE, Han DH (2005) Moyamoya disease associated with Graves disease: special considerations regarding clinical significance and management. *J Neurosurg* 102:1013-1017
73. Imaizumi C, Imaizumi T, Osawa M, Fukuyama Y, Takeshita M (1999) Serial intelligence test scores in pediatric moyamoya disease. *Neuropediatrics* 30:294-299
74. Inoue R, Katayama S, Kasai N, Hori S (1994) [Middle cerebral artery occlusion with unilateral moyamoya like vessels and with ruptured anterior cerebral artery aneurysm--its relation to the antiphospholipid antibody syndrome]. *No To Shinkei* 46:995-998
75. Ito H, Yokoi S, Yokoyama K, Asai T, Uda K, Araki Y, Takasu S, Kobayashi R, Okada H, Okuda S (2019) Progressive stenosis and radiological findings of vasculitis over the entire internal carotid artery in moyamoya vasculopathy associated with graves' disease: a case report and review of the literature. *BMC Neurol* 19:34
76. Iwama T, Morimoto M, Hashimoto N, Goto Y, Todaka T, Sawada M (1997) Mechanism of intracranial rebleeding in moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S187-190
77. Jabbour R, Taher A, Shamseddine A, Atweh SF (2005) Moyamoya syndrome with intraventricular hemorrhage in an adult with factor V Leiden mutation. *Arch Neurol* 62:1144-1146
78. Jagannath AD, Rastogi U, Spooner AE, Lin AE, Agnihotri AK (2010) Aortic dissection and moyamoya disease in Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 152A:2085-2089
79. Jernigan S, Storey A, Hammer C, Riordan C, Orbach DB, Scott RM, Smith E (2019) Moyamoya syndrome and PHACE syndrome: clinical and radiographic characterization of the intracranial arteriopathy and response to surgical revascularization. *J Neurosurg Pediatr*:1-5

80. Jiang T, Perry A, Dacey RG, Jr., Zipfel GJ, Derdeyn CP (2013) Intracranial atherosclerotic disease associated with moyamoya collateral formation: histopathological findings. *J Neurosurg* 118:1030-1034
81. Jo KI, Kim MS, Yeon JY, Kim JS, Hong SC (2016) Recurrent Bleeding in Hemorrhagic Moyamoya Disease : Prognostic Implications of the Perfusion Status. *J Korean Neurosurg Soc* 59:117-121
82. Junqueira PA, Moura-Ribeiro MV (2002) [Moyamoya and Down syndrome: study conducted by meta-analysis]. *Arq Neuropsiquiatr* 60:274-280
83. Jussen D, Horn P, Vajkoczy P (2013) Aspirin resistance in patients with hemodynamic cerebral ischemia undergoing extracranial-intracranial bypass surgery. *Cerebrovasc Dis* 35:355-362
84. Kaczorowska M, Jozwiak S, Litwin M, Kmiec T, Kuczynski D, Jurkiewicz E, Koscierza I (2005) [Moyamoya disease associated with stenosis of extracranial arteries: a case report and review of the literature]. *Neurol Neurochir Pol* 39:242-246
85. Kainth D, Chaudhry SA, Kainth H, Suri FK, Qureshi AI (2013) Epidemiological and clinical features of moyamoya disease in the USA. *Neuroepidemiology* 40:282-287
86. Kashtan CE, Segal Y, Flinter F, Makanjuola D, Gan JS, Watnick T (2010) Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 25:3554-3560
87. Khan N, Dodd R, Marks MP, Bell-Stephens T, Vavao J, Steinberg GK (2011) Failure of primary percutaneous angioplasty and stenting in the prevention of ischemia in Moyamoya angiopathy. *Cerebrovasc Dis* 31:147-153
88. Kilcline C, Frieden IJ (2008) Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 25:168-173
89. Kim JS (2016) Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *J Stroke* 18:2-11
90. Kim T, Oh CW, Bang JS, Kim JE, Cho WS (2016) Moyamoya Disease: Treatment and Outcomes. *J Stroke* 18:21-30
91. Kleinloog R, Regli L, Rinkel GJ, Klijn CJ (2012) Regional differences in incidence and patient characteristics of moyamoya disease: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:531-536
92. Kobayashi H, Brozman M, Kyselova K, Vizslayova D, Morimoto T, Roubec M, Skoloudik D, Petrovicova A, Juskanic D, Strauss J, Halaj M, Kurray P, Hranai M, Harada KH, Inoue S, Yoshida Y, Habu T, Herzig R, Youssefian S, Koizumi A (2016) RNF213 Rare Variants in Slovakian and Czech Moyamoya Disease Patients. *PLoS One* 11:e0164759
93. Kraemer M, Huynh QB, Wiczorek D, Balliu B, Mikat B, Boehringer S (2018) Distinctive facial features in idiopathic Moyamoya disease in Caucasians: a first systematic analysis. *PeerJ* 6:e4740
94. Kraemer M, Schwitalla JC, Diesner F, Aktas O, Hartung HP, Berlitz P (2019) Clinical presentation of Moyamoya angiopathy in Europeans: experiences from Germany with 200 patients. *J Neurol* 266:1421-1428
95. Krämer M, Heienbrok W, Berlitz P (2008) Moyamoya Disease in Europeans. *Stroke* 39:3193-3200
96. Kirschek B, Kasuya H, Khan N, Tatagiba M, Roder C, Kraemer M (2011) Genetic and clinical characteristics of Moyamoya disease in Europeans. *Acta Neurochir Suppl* 112:31-34
97. Kudo T (1968) Spontaneous occlusion of the circle of Willis. A disease apparently confined to Japanese. *Neurology* 18:485-496
98. Kumar P, Panigrahi I, Sankhyani N, Ahuja C, Goyadi PK (2018) Down Syndrome with Moyamoya Disease: A Case Series. *J Pediatr Neurosci* 13:201-204
99. Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T (2008) Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 39:42-47
100. Kuroda S, Houkin K (2008) Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7:1056-1066

101. Lampert T, Lippe E, Müters S (2013). Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung)
102. Lanterna LA, Galliani S, Zangari R, Conti L, Brembilla C, Gritti P, Colleoni ML, Bernucci C (2018) Thyroid Autoantibodies and the Clinical Presentation of Moyamoya Disease: A Prospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:1194-1199
103. Lee J, Kim SK, Kang HG, Ha IS, Wang KC, Lee JY, Phi JH (2019) High prevalence of systemic hypertension in pediatric patients with moyamoya disease years after surgical treatment. *J Neurosurg Pediatr*:1-7
104. Lee YJ, Yeon GM, Nam SO, Kim SY (2013) Moyamoya syndrome occurred in a girl with an inactive systemic lupus erythematosus. *Korean J Pediatr* 56:545-549
105. Li B, Wang CC, Zhao ZZ, Hu Y, Aihara K, Ghazizadeh M, Sasaki Y, Yang SY, Pan J (1991) A histological, ultrastructural and immunohistochemical study of superficial temporal arteries and middle meningeal arteries in moyamoya disease. *Acta Pathol Jpn* 41:521-530
106. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Krischek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A (2011) Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* 6:e22542
107. Lummus S, Breeze R, Lucia MS, Kleinschmidt-DeMasters BK (2014) Histopathologic features of intracranial vascular involvement in fibromuscular dysplasia, ehlers-danlos type IV, and neurofibromatosis I. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:916-932
108. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E (2009) Basiswissen Gerinnungslabor. *Deutsches Ärzteblatt International* 1:14
109. Lyons OT, St John ER, Morales JP, Chan YC, Taylor PR (2007) Ruptured thoracoabdominal aortic aneurysm in a renal transplant patient with Alport's syndrome. *Ann Vasc Surg* 21:816-818
110. Madlener K (2018) Das Antiphospholipid-Syndrom – Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Akt Rheumatol* 57:456-462
111. Malek AM, Connors S, Robertson RL, Folkman J, Scott RM (1997) Elevation of cerebrospinal fluid levels of basic fibroblast growth factor in moyamoya and central nervous system disorders. *Pediatr Neurosurg* 27:182-189
112. Masuhr K-F, Masuhr F, Neumann M (2013a). Chiari-Malformation. In *Duale Reihe Neurologie*, Masuhr K-F, M Neumann, eds. (Thieme)
113. Masuhr K, Masuhr F, Neumann M (2013b). Vaskuläre Hirnblutungen. In *Duale Reihe Neurologie*, Masuhr K-F, M Neumann, eds. (Stuttgart, Thieme)
114. Mathew NT, Abraham J, Chandy J (1970) Cerebral angiographic features in tuberculous meningitis. *Neurology* 20:1015-1023
115. Matsuki Y, Kawakami M, Ishizuka T, Kawaguchi Y, Hidaka T, Suzuki K, Nakamura H (1997) SLE and Sjogren's syndrome associated with unilateral moyamoya vessels in cerebral arteries. *Scand J Rheumatol* 26:392-394
116. Matsushima T, Inoue T, Katsuta T, Natori Y, Suzuki S, Ikezaki K, Fukui M (1998) An indirect revascularization method in the surgical treatment of moyamoya disease--various kinds of indirect procedures and a multiple combined indirect procedure. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38 Suppl:297-302
117. Melchert H-U, Görsch B, Thierfelder W (2002). Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. In *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* (Berlin, Robert Koch-Institut)
118. Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013). Übergewicht und Adipositas in Deutschland (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung)

119. Merkel KH, Ginsberg PL, Parker JC, Jr., Post MJ (1978) Cerebrovascular disease in sickle cell anemia: a clinical, pathological and radiological correlation. *Stroke* 9:45-52
120. Miao W, Zhao PL, Zhang YS, Liu HY, Chang Y, Ma J, Huang QJ, Lou ZX (2010) Epidemiological and clinical features of Moyamoya disease in Nanjing, China. *Clin Neurol Neurosurg* 112:199-203
121. Mocerri P, Laik J, Bouvaist H, Fraisse A, Ferrari E (2016) Peripheral pulmonary artery stenoses in the setting of Moyamoya. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:575
122. Mun HY, Nam TK, Choi HH, Park YS (2018) Rupture of a Middle Meningeal Artery Pseudoaneurysm in Moyamoya Syndrome Related with Tuberculous Meningitis. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 20:187-190
123. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, Alio AB, Ritter M, Friedlander DF, Catanzarite V, Mendoza A, Smith L, Friedlander M, Friedlander SF (2014) Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 170:907-913
124. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013) [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:795-801
125. Noh JH, Yeon JY, Park JH, Shin HJ (2014) Cerebral arteriovenous malformation associated with moyamoya disease. *J Korean Neurosurg Soc* 56:356-360
126. Ohba S, Nakagawa T, Murakami H (2011) Concurrent Graves' disease and intracranial arterial stenosis/occlusion: special considerations regarding the state of thyroid function, etiology, and treatment. *Neurosurg Rev* 34:297-304; discussion 304
127. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y (2016) Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 52:205-212
128. Pannier F NT, Alm J, Breu FX, Bruning G, Flessenkämper I, Gerlach H,, Hartmann K KB, Kluess H, Mendoza E, Mühlberger D, Mumme A, Nüllen H, Rass, K R-SS, Stenger D, Stücker M, Schmedt CG, Schwarz T, Tesmann J,, Teßarek J WS, Valesky E (2019). S2k - Leitlinie Diagnostik und Therapie der Varikose (AWMF Online- Das Portal der wissenschaftlichen Medizin)
129. Pascual-Castroviejo I, Viano J, Moreno F, Palencia R, Martinez Fernandez V, Pascual-Pascual SI, Martinez-Bermejo A, Garcia-Penas JJ, Roche MC (1996) Hemangiomas of the head, neck, and chest with associated vascular and brain anomalies: a complex neurocutaneous syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:461-471
130. Patel-Hett S, D'Amore PA (2011) Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis. *Int J Dev Biol* 55:353-363
131. Patel NN, Mangano FT, Klimo P, Jr. (2010) Indirect revascularization techniques for treating moyamoya disease. *Neurosurg Clin N Am* 21:553-563
132. Patel SD, Cohen BA, Kan JS (1997) Extensive facial hemangioma associated with cardiac and abdominal anomalies. *J Am Acad Dermatol* 36:636-638
133. Phi JH, Wang KC, Lee JY, Kim SK (2015) Moyamoya Syndrome: A Window of Moyamoya Disease. *J Korean Neurosurg Soc* 57:408-414
134. Piper W (2013) *Innere Medizin, Vol 2*, Springer).
135. Poor G, Gacs G (1974) The so-called 'Moyamoya disease'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:370-377
136. Prüm S (2015) EPIDEMIOLOGIE DER MOYAMOYA-ERKRANKUNG BEI KAUKASIERN - KLINISCHE ERGEBNISSE EINER SERIE AN 80 PATIENTEN, Charité Berlin, Berlin.
137. Rabe E, Pannier-Fischer B, K (2003) Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie*: Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 1:1-14
138. Rachmel A, Zeharia A, Neuman-Levin M, Weitz R, Shamir R, Dinari G (1989) Alagille syndrome associated with moyamoya disease. *Am J Med Genet* 33:89-91

139. Richards KA, Paller AS (2003) Livedo reticularis in a child with moyamoya disease. *Pediatr Dermatol* 20:124-127
140. Saarela M, Mustanoja S, Pekkola J, Tyni T, Hernesniemi J, Kivipelto L, Tatlisumak T (2017) Moyamoya vasculopathy - Patient demographics and characteristics in the Finnish population. *Int J Stroke* 12:90-95
141. Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM (2015) Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J* 6:315-321
142. Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, Ikezaki K, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T (2004) A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 49:278-281
143. Salih MA, Murshid WR, Al-Salman MM, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA, Alorainy IA, Hassan HH, Kentab AY, Van Maldergem L, Othman SA, El-Desouki MI, Elgamal EA (2006) Moyamoya syndrome as a risk factor for stroke in Saudi children. Novel and usual associations. *Saudi Med J* 27 Suppl 1:S69-80
144. Sathishkumar D, George R, Irodi A, Thomas M (2013) PHACES syndrome with moyamoya vasculopathy - a case report. *Dermatol Online J* 19:19271
145. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F (2013) Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 24:364-375
146. Schäberle W (2016) *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik, Vol 4, Springer*.
147. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch M (2013). *Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung)*
148. Schneeweiss A, Blieden LC, Shem-Tov A, Motro M, Feigel A, Neufeld HN (1982) Coarctation of the aorta with congenital hemangioma of the face and neck and aneurysm or dilatation of a subclavian or innominate artery. A new syndrome? *Chest* 82:186-187
149. Schubel J, Feldkamp J, Bergmann A, Drossard W, Voigt K (2017) Latent Hypothyroidism in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 114:430-438
150. Schumm-Dräger PM, Feldkamp J (2007) *Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. Prävention und Gesundheitsförderung* 2:153-158
151. Scott RM, Smith JL, Robertson RL, Madsen JR, Soriano SG, Rockoff MA (2004) Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg* 100:142-149
152. Scott RM, Smith ER (2009) Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *New England Journal of Medicine* 360:1226-1237
153. Servo A, Puranen M (1978) Moyamoya syndrome as a complication of radiation therapy. Case report. *J Neurosurg* 48:1026-1029
154. Shiari R, Tabatabaei Nodushan SM, Mohebbi MM, Karimzadeh P, Javadzadeh M (2016) Moyamoya Syndrome Associated with Henoch-Schonlein Purpura. *Iran J Child Neurol* 10:71-74
155. Shiihara T, Kato M, Mitsuhashi Y, Hayasaka K (2005) Costello syndrome showing moyamoya-like vasculopathy. *Pediatr Neurol* 32:361-363
156. Siegmund-Schultze N (2012) Bei Alport-Syndrom verlängern ACE-Hemmer das Überleben. *Deutsches Ärzteblatt International* 18:896
157. Sigdel TK, Shoemaker LD, Chen R, Li L, Butte AJ, Sarwal MM, Steinberg GK (2013) Immune response profiling identifies autoantibodies specific to Moyamoya patients. *Orphanet J Rare Dis* 8:45
158. Smith ER, Scott RM (2008) Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus* 24:E17
159. Soares D, Bullock R, Ali S (2014) Moyamoya syndrome in sickle cell anaemia: a cause of recurrent stroke. *BMJ Case Rep* 2014

160. Suyama K, Yoshida K, Hayashi K, Takahata H, Yonekura M, Nagata I (2009) Coexistence of Chiari 2 malformation and moyamoya syndrome in a 17-year-old girl. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49:47-49
161. Suzuki J, Takaku A (1969) Cerebrovascular "Moyamoya" Disease- Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain. *Arch Neurology* 20:288-299
162. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA (1994) Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 93:2357-2364
163. Takanashi J (2011) Moyamoya disease in children. *Brain Dev* 33:229-234
164. Takeuchi K, Shimizu K (1957) Hypogenesis of bilateral internal carotid artery. *Shinkei* 9:37-43
165. Tanghetti B, Capra R, Giunta F, Marini G, Orlandini A (1983) Moyamoya syndrome in only one of two identical twins. Case report. *J Neurosurg* 59:1092-1094
166. Tavares Bello C, Barreiros C, Gil I, Vasconcelos C (2017) Down syndrome and Moyamoya disease: unusual cause of stroke. *BMJ Case Rep* 2017
167. Terada T, Yokote H, Tsuura M, Nakai K, Ohshima A, Itakura T (1999) Marfan syndrome associated with moyamoya phenomenon and aortic dissection. *Acta Neurochir (Wien)* 141:663-665
168. Tho-Calvi SC, Thompson D, Saunders D, Agrawal S, Basu A, Chitre M, Chow G, Gibbon F, Hart A, Tallur KK, Kirkham F, Kneen R, McCullagh H, Mewasingh L, Vassallo G, Vijayakumar K, Wraige E, Yeo TH, Ganesan V, British Paediatric Neurology Association Moyamoya Study g (2018) Clinical features, course, and outcomes of a UK cohort of pediatric moyamoya. *Neurology* 90:e763-e770
169. Tokunaga Y, Toyoda K, Ago T, Ibayashi S, Usui M, Fujishima M (1996) [Systemic vascular change associated with moyamoya-like cerebrovascular disease and microvascular coronary artery disease]. *Rinsho Shinkeigaku* 36:318-322
170. Tortora D, Severino M, Accogli A, Martinetti C, Vercellino N, Capra V, Rossi A, Pavanello M (2017) Moyamoya Vasculopathy in PHACE Syndrome: Six New Cases and Review of the Literature. *World Neurosurg* 108:291-302
171. Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Houkin K (2017) Novel insights into symptomatology of moyamoya disease in pediatric patients: survey of symptoms suggestive of orthostatic intolerance. *J Neurosurg Pediatr* 20:485-488
172. Uchino K, Johnston SC, Becker KJ, Tirschwell DL (2005) Moyamoya disease in Washington State and California. *Neurology* 65:956-958
173. Vaicys C, Hunt CD, Heary RF (2000) Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome--a new expression of type IV collagenopathy: case report. *Surg Neurol* 54:68-72
174. Vargiami E, Sapountzi E, Samakovitis D, Batzios S, Kyriazi M, Anastasiou A, Zafeiriou DI (2014) Moyamoya syndrome and neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr* 40:59
175. Veelken R, Ditting T (2018). Alport-Syndrom. In *Duale Reihe Innere Medizin*, Arastéh K, H-W Baenkler, C Bieber, eds. (Thieme), pp. 915-916.
176. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Ohno Y (1997) Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S1-5
177. Wang CY, Grupke SL, Roberts J, Lee J, Fraser JF (2018) Factors Associated with Moyamoya Syndrome in a Kentucky Regional Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:793-800
178. Wang Z, Fu Z, Wang J, Cui H, Zhang Z, Zhang B (2014) Moyamoya syndrome with antiphospholipid antibodies: a case report and literature review. *Lupus* 23:1204-1206
179. Wanifuchi H, Takeshita M, Aoki N, Kawamata T, Shiokawa K, Izawa M, Kagawa M, Takakura K (1996) Adult moyamoya disease progressing from unilateral to bilateral involvement. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 36:87-90
180. Weber C, Tato F, Brandl T, Kellner W, Hoffmann U (2001) Adult moyamoya disease with peripheral artery involvement. *J Vasc Surg* 34:943-946

181. Wei YC, Liu CH, Chang TY, Chin SC, Chang CH, Huang KL, Chang YJ, Peng TI, Lee TH (2014) Coexisting diseases of moyamoya vasculopathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:1344-1350
182. Widder B (1995) Doppler- und Duplexsonographie der Hirnversorgenden Arterien, 4 edn, Springer).
183. Widder B, Hamann G (2016) Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien, Vol 7, Springer).
184. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 39:3021-3104
185. Xiang GD, He YS, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xiang HJ (2006) Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:698-702
186. Yamashita M, Oka K, Tanaka K (1983) Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke* 14:50-58
187. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M (2000) Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke* 31:930-935
188. Yang SH, Li B, Wang CC, Zhao JZ (1997) Angiographic study of moyamoya disease and histological study in the external carotid artery system. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S61-63
189. Yeh SJ, Tang SC, Tsai LK, Lee CW, Chen YF, Liu HM, Yang SH, Hsieh YL, Kuo MF, Jeng JS (2018) Greater ultrasonographic changes in pediatric moyamoya patients compared with adults after indirect revascularization surgeries. *J Neurosurg Pediatr* 22:663-671
190. Zeller JA, Eschenfelder CC, Stingele R (2006) Gerinnungsstörungen und Schlaganfall. *Hamostaseologie* 26:309-315
191. Zhang H, Zheng L, Feng L (2019) Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease. *Exp Ther Med* 17:1977-1984
192. Zhao J, Liu H, Zou Y, Zhang W, He S (2018) Clinical and angiographic outcomes after combined direct and indirect bypass in adult patients with moyamoya disease: A retrospective study of 76 procedures. *Exp Ther Med* 15:3570-3576

7. Publikation/Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei Frau Prof. Dr. med. Stefanie Behnke für die Überlassung des Themas und die Begutachtung dieser Arbeit bedanken. Die unkomplizierte, schnelle und immer konstruktive Hilfe sowohl bei der Datenerhebung, als auch Verarbeitung und „nur noch dem Schreiben“ hat das Entstehen dieser Arbeit möglich gemacht. Auch die Zusammenarbeit mit meiner Partnerin bei der Datenerhebung Simone Schwierk hat mich über die ganze Zeit motiviert. Dr. Anouck Becker danke ich sowohl für die Hilfe bei der Datenerhebung als auch für die hilfreichen Korrekturen während des Schreibprozesses.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Faßbender für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren und für die Nutzung der Räumlichkeiten der Klinik für Neurologie. Mein Dank gilt ferner den Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes, insbesondere den Mitarbeiterinnen des Ultraschall-Labors für die Aufnahme der duplexsonographischen Bilder. Allen Probanden danke ich für die Teilnahme an der Studie. Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Medizinstudiums und die moralische und finanzielle Unterstützung während des Schreib-Prozesses.

8. Anhang

8.1. Übersicht über die Patienten

Nr.	m/ w	Alter bei U.	MMD/ MMS	CVRF	Komorbiditäten	Arteriosklerose- Zeichen	Internistische Hinweise auf Durchblutungs- störung	Auffälligkeiten der Funktionstests und des Pulsstatus der Extremitäten
1	m	43	MMS	- Adipositas - Hyperlipidämie	- Hypothyreose bei Schilddrüsenautonomie - PFO			- Blutdruckmessung auffällig - ABI > 1,4
2	w	18	MMD		- Chiari-Malformation II - Pseudotumor cerebri - Atrophe Gastritis - Arthritis der kleinen Gelenke - Protein-C und -S-Mangel Heterozygote G20210A- Mutation - Z.n. Venenthrombose - Erhöhte ANA und Parietalzell-AK - Erhöhte TPO-AK		- Blasses Hautkolorit	- Pulsstatus auffällig - Ratschow-Probe auffällig
3	m	15	MMD		- Allergie gegen Hühner- und Milcheiweiß - Hypospadie		- Livedo reticularis pedis	- Pulsstatus auffällig - Allen-Test auffällig - Ratschow-Probe auffällig
4	m	40	MMD	- aHT - Hyperlipidämie	- Heterozygote Faktor-V- Leiden-Mutation			- Blutdruckmessung auffällig
5	w	43	MMD	- aHT - Adipositas - Hyperlipidämie	- Hashimoto-Thyreoiditis - Epilepsie	- linke ACI stenosiert, linke VA stenostiert	- Blasses Hautkolorit - Facies plethorica - Livedo reticularis - leichte Beinödeme	- Allen-Test und Ratschow- Probe auffällig

6	w	36	MMD	- aHT - Z.n. Nikotinabusus - Hyperlipidämie	- Alport-Syndrom mit Innenohrschwerhörigkeit, Niereninsuffizienz und Katarakt - regressive zystische Veränderungen der Schilddrüse	- Plaques in beiden Carotiden	- Blasses Hautkolorit - Teleangiektasien Wangen - kalte Akren	- Pulsstatus auffällig - Blutdruckmessung auffällig - Allen-Test und Ratschow-Probe auffällig
7	w	34	MMD		- Tinnitus			- Pulsstatus auffällig - Allen-Test und Ratschow-Probe auffällig - ABI >1,4
8	m	55	MMS	- Z.n. Nikotinabusus	- VHF			- Blutdruckmessung auffällig
9	w	28	MMS					- ABI grenzwertig
10	w	55	MMS	- Z.n. Nikotinabusus - Hyperlipidämie	- Hypothyreose			- Pulsstatus auffällig - Blutdruckmessung auffällig
11	m	64	MMS	- aHT - Hyperlipidämie	- Restless-Legs-Syndrom	- KHK - Plaques in Carotiden		- Blutdruckmessung auffällig - ABI grenzwertig
12	m	34	MMD		- Z.n. Depression - Z.n. Wachstumshormonbehandlung - Balbuties (Stottern)			- Pulsstatus auffällig - Allen-Test und Ratschow-Probe auffällig
13	w	50	MMS	- aHT - DM2 - Hyperlipidämie - Adipositas - Z.n. Nikotinabusus	- Hypothyreose - Depression - Psychose	- Plaques in beiden Carotiden		- Blutdruckmessung auffällig
14	w	25	MMS		- Allergisches Asthma			- Pulsstatus auffällig
15	w	48	MMS	- aHT - Z.n. Nikotinabusus - Hyperlipidämie	- Hypothyreose bei Z.n. Struma-Operation - M. Crohn - primäre Sterilität tubären Ursprungs - Allergie gegen Latex			- Allen-Test auffällig

16	m	35	MMS	- aHT - DM2 - Adipositas - Z.n. Nikotinabusus	- Hyperurikämie	- Plaques in beiden Carotiden	- Trophische Störungen der Zehen	- Blutdruckmessung auffällig
17	m	23	MMS	- Adipositas	- Z.n. Carotidisdissektion - Hypothyreose - Epilepsie - PFO		- diskrete prätibiale Ödeme	- Pulsstatus auffällig
18	m	60	MMS	- aHT - Z.n. Nikotinabusus - Hyperlipidämie		- Plaques in Carotiden		- Blutdruckmessung auffällig - Allen-Test und Ratschow-Probe auffällig
19	w	40	MMS		- Z.n. Borreliose mit intrathekaler Beteiligung - ANAs leichtgradig erhöht - Allergie auf Amoxicillin			- Allen-Test auffällig - ABI grenzwertig
20	w	51	MMS	- aHT - Z.n. Nikotinabusus - Hyperlipidämie	- Spinalkanalstenose	- Plaques in Carotiden	- Livedo reticularis - Akren unterschiedlich warm - Exkorationen beider Beine prätibial - Varizen	- Pulsstatus auffällig - ABI grenzwertig - Blutdruckmessung auffällig - Ratschow-Probe auffällig
21	w	42	MMD	- aHT	- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom - Uterus myomatosus		- kalte Akren	- Pulsstatus auffällig - Allen-Test auffällig
22	w	53	MMS	- aHT	- Depressive Anpassungsstörung - multiple Allergien (u.a. gegen Sulfonamid)	- Plaque in linker A. carotis	- Varizen	- Pulsstatus auffällig - Blutdruck-Messung auffällig - Allen-Test und Ratschow-Probe auffällig

23	w	47	MMD		- homozygote APC-Resistenz - PFO			- ABI grenzwertig
24	w	43	MMD		- Hyperthyreose - Asthma bronchiale			- Pulsstatus auffällig - Allen-Test und Ratschow-Probe auffällig - Geräusche in Aa. femorales auskultierbar
25	w	63	MMS	- aHT - Hyperlipidämie	- v. Willebrand-Jürgens-Syndrom - Depression		- Varizen	- Blutdruckmessung auffällig
26	m	37	MMD	- aHT - Z.n. Nikotinabusus - Hyperlipidämie	- Alport-Syndrom mit Innenohrschwerhörigkeit und Niereninsuffizienz - Hypothyreose - VHF - Z.n. Alkoholabusus			- Pulsstatus auffällig
27	m	54	MMS	- aHT		- Plaques in beiden Carotiden		- Pulsstatus auffällig - Allen-Test und Ratschow-Probe auffällig
28	w	3	MMS		- PHACE-Syndrom		- Hämangiome auf linker Gesichtshälfte	
29	w	34	MMD	- aHT	- Abortus incompletus in 9. Schwangerschafts-woche			
30	w	17	MMD					

Tabelle 12: Patienten inklusive Alter bei Untersuchung, Geschlecht, Gruppeneinteilung, Kardiovaskulärer Risikofaktoren (CVRF), Komorbiditäten, Hinweise für Arteriosklerose, Auffälligkeiten bei der internistischen Untersuchung, die auf Störungen der Durchblutung hinweisen, sowie Auffälligkeiten der Funktionstests der Extremitäten (Beurteilung von Blutdruck, ABI, Allen-Test, Ratschow-Lagerungsprobe) und des Pulsstatus

8.2. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ABI	Ankle Brachial Index (Knöchel-Arm-Index)
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
aHT	Arterielle Hypertonie
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AVM	Arteriovenöse Malformation
BA	Arteria Basilaris
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DM 2	Diabetes Mellitus Typ II
EGF	Epidermal growth factor
EKG	Elektrokardiogramm
Et al.	lat. et alii
KHK	Koronare Herzkrankheit
Li	links
m	männlich
M.	Morbus
MCA	Arteria cerebri media
MMA	Moyamoya-Angiopathie
MMD	Moyamoya-Erkrankung
MMS	Moyamoya-Syndrom
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Endarterectomy Trial
OE	Obere Extremität
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Arteria cerebri posterior

PFO	Persistierendes Foramen Ovale
Re	Rechts
RKI	Robert-Koch-Institut
STA	Arteria temporalis superficialis
TIA	transitorische ischämische Attacke
TPO-AK	Antikörper gegen Thyreoperoxidase
U.	Untersuchung
UE	Untere Extremität
VA	Arteria vertebralis
V. a.	Verdacht auf
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
w	weiblich

8.3. Glossar

A1: Proximales Segment der A. cerebri anterior (s. Abbildung 8)

A2: Segment der A. cerebri anterior distal des ramus communicans anterior (s. Abbildung 8)

Alport-Syndrom: Progressive hereditäre Nephritis: Seltene erblich bedingte Glomerulopathie mit Innenohrschwerhörigkeit bedingt durch Defekte im COL-4-Gen und einem defekten oder fehlenden Kollagen Typ IV (DÖTSCH, MICHALK, 2018).

Chiari-Malformation: Fehlbildung des Kleinhirns mit flacher hinterer Schädelgrube und Verlagerung der Kleinhirntonsillen und der Medulla oblongata nach kaudal. Sie wird in drei Schweregrade eingeteilt.

Typ I: Tiefstehende Kleinhirntonsillen, manchmal Deformierung der Medulla oblongata.

Typ II: Kleinhirntonsillen und unterer Teil des Kleinhirnwurms hernieren in den Zervikalkanal, Kleinhirn hypoplastisch, Medulla oblongata nach kaudal verlagert und deformiert. Kombination mit spina bifida und/oder Hydrozephalus möglich.

Typ III: Verlagerung und Fehlbildung des Kleinhirns mit okzipito-zervikaler Enzephalomyelozele (MASUHR et al., 2013a)

Livedo racemosa: Ähnliche Hautveränderungen wie bei der Livedo reticularis, aber irreversibel und häufig sekundär zu einer Grunderkrankung wie einem Antiphospholipid-Syndrom (SAJJAN et al., 2015).

Livedo reticularis: Livide netzförmige Zeichnung der Haut durch Konstriktion kleiner Hautarterien bei Verlangsamung des Blutflusses, meist ausgelöst durch Kälte, dann keine pathologische Bedeutung und reversibel (SAJJAN et al., 2015).

M1: Hauptstamm der Arteria cerebri media (s. Abbildung 8)

Moyamoya-Angiopathie: Gefäßveränderung im Sinne einer Stenose des intrakraniellen Anteils der Arteria carotis interna oder ihrer Endäste und der Bildung eines Kollateralnetzes an der Basis des Gehirns unabhängig von der Ursache (KRAEMER et al., 2018).

Moyamoya-Erkrankung: Vorliegen einer Moyamoya-Angiopathie ohne zugrundeliegende Erkrankung (KRAEMER et al., 2018).

Moyamoya-Syndrom: Vorliegen einer Moyamoya-Angiopathie bei zugrundeliegender Erkrankung (in diesem Kollektiv Arteriosklerose, Z.n. Carotidisdissektion und PHACE-Syndrom). Ebenfalls als vom Moyamoya-Syndrom betroffenen klassifizierten wir Patienten ohne ausgeprägtes Kollateralnetz (KRAEMER et al., 2018).

P1: Proximales Segment der A. cerebri posterior (s. Abbildung 8)

P2: Distales Segment der A. cerebri posterior (s. Abbildung 8)

PHACE-Syndrom: Neurokutanes Syndrom. Der Name ist ein Akronym für einen Symptomkomplex (FRIEDEN et al., 1996):

P - posterior fossa brain malformations (Malformation der fossa posterior)

H - hemangiomas (Hämangiome)

A - arterial anomalies (arterielle Anomalien)

C - cardiac defects (Herzfehler)

E - eye abnormalities (Augendefekte)

Falls es zusätzlich noch zu ventralen Fehlbildungen wie beispielsweise einer Sternum-Spalte kommt, wird der Begriff PHACES benutzt (CHAMLI, LITAIEM, 2019).

V4: Distales Segment der A. vertebralis, kurz vor dem Zusammenfluss zur Arteria basilaris (siehe Abbildung 9)

8.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zwei Beispiele von Moyamoya-typischen Kollateralnetzwerken im Bereich der hochgradigen Stenosen des Endabschnittes der Arteria carotis interna in der angiographischen Darstellung.	5
Abbildung 2: Veranschaulichung der Durchführung des Allen-Tests	21
Abbildung 3: Durchführung der Ratschow-Lagerungsprobe	22
Abbildung 4: Kriterien zur Stenosebeurteilung und Graduierung der ACI aus der Veröffentlichung von Arning et al. 2011 in ihrem Artikel „Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna- Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade“(ARNING et al., 2011)	23
Abbildung 5: Darstellung der Bifurkation der ACC in ACE und ACI (Karotisgabel) im B-Bild	24
Abbildung 6: Duplexsonographische Untersuchung der ACE mit „Rückschlageffekt“	25
Abbildung 7: Duplexsonographische Untersuchung der ACI.....	26
Abbildung 8: Transtemporale Beschallung des Circulus Willisii mittels Duplexsonographie	27
Abbildung 9: Transnuchale Beschallung der intrakraniellen Anteile der Aa. vertebrales (V4), des Confluens basilaris sowie der A. basilaris mittels Duplexsonographie.....	28
Abbildung 10: Veranschaulichung der Ereignisse, welche in dem Patientenkollektiv zur Diagnosestellung MMD oder MMS geführt haben.	32
Abbildung 11: Übersicht über die ersten Symptome, die retrospektiv mit der MMA in Verbindung gebracht wurden.....	33
Abbildung 12: Betroffene intrakranielle hirnversorgende Gefäße der Patienten	34
Abbildung 13: Unterschiede der betroffenen Gefäße zwischen Moyamoya-Erkrankung und Moyamoya-Syndrom (re= rechts, li= links).....	35
Abbildung 14: Ausmaß der Beeinträchtigung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße in relativen Zahlen	36
Abbildung 15: Anzahl an Schilddrüsenerkrankungen leidender Patienten gruppiert nach Alter.....	45

8.5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der Moyamoya-Erkrankung nach Suzuki und Takaku von 1969 (SUZUKI, AKIRA, 1969)	9
Tabelle 2: Vergleiche der verschiedenen Aspekte der direkten und indirekten Revaskularisierung des Hirnparenchyms zusammengefasst aus (JO et al., 2016; KIM et al., 2016; MATSUSHIMA et al., 1998; ZHAO et al., 2018).....	11
Tabelle 3: Aufzählung einiger mit einer MMA assoziierter Erkrankungen.....	13
Tabelle 4: Systolische (V_{sys}) und diastolische (V_{dia}) Flussgeschwindigkeiten intrakranieller hirnersorgender Arterien. Norm- und pathologische Schwellenwerte (Normwerte des Neurologischen Ultraschall-Labors der Universitätsklinik Homburg Saar, Leitung: Prof. Dr. med. S. Behnke).....	29
Tabelle 5: Unterschiede bei der Gefäßbeeinträchtigung der extrakraniellen Anteile der hirnersorgenden Arterien sortiert nach MMD und MMS in absoluten Zahlen	37
Tabelle 6: Pulsstatus der Aa. radiales und ulnares	38
Tabelle 7: Pulsstatus der Aa. tibiales posteriores und dorsales pedis	38
Tabelle 8: Statistische Eckpfeiler der Blutdruckmessungen. OE=obere Extremität, UE=untere Extremität, Knöchel-Arm-Index (höchster systolischer Druck der UE/höchster systolischer Druck der OE)	40
Tabelle 9: Statistische Eckpfeiler der Reperfusionzeiten der linken und rechten Hand bei der Durchführung des Allen-Tests	41
Tabelle 10: Statistische Eckpfeiler der Reperfusionzeiten des linken und rechten Fußes beim Ausführen der Ratschow-Lagerungsprobe.....	42
Tabelle 11: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten	43
Tabelle 12: Patienten inklusive Alter, Geschlecht, Gruppeneinteilung, Kardiovaskulärer Risikofaktoren (CVRF), Komorbiditäten, Hinweise für Arteriosklerose, Auffälligkeiten bei der internistischen Untersuchung, die auf Störungen der Durchblutung hinweisen, sowie Auffälligkeiten der Funktionstests der Extremitäten (Beurteilung von Blutdruck, ABI, Allen-Test, Ratschow-Lagerungsprobe) und des Pulsstatus.....	81

8.6. Einverständniserklärung der Patienten

Universität des Saarlandes
Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität
Gebäude 90 • 66421 Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

Neurologische Universitätsklinik •
Gebäude 90 • 66421 Homburg/Saar



Tel.: 06841-1624103
Mail: klaus.fassbender@uks.eu

Datum: 22.02.2017

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind aufgrund einer Erkrankung der hirnversorgenden Arterien im Kopf an der Neurologischen Universitätsklinik in stationärer oder ambulanter Behandlung gewesen. Heute haben wir Sie gefragt, ob Sie bereit wären, im Rahmen dieser Behandlung an einer Studie teil zu nehmen (MoyaMoya-Register-Studie).

Diese Studie hat zum Ziel herauszufinden, was die Ursachen Ihrer Erkrankung sind. Obwohl wir wissen, daß es eine ähnliche Erkrankung mit Namen *MoyaMoya-Erkrankung* in Asien sogar relativ häufig gibt, glauben wir, daß sich diese Erkrankung bei Patienten in Europa von der asiatischen Form der MoyaMoya-Erkrankung unterscheidet. Wir wissen z.B. bereits heute, daß sie hier viel seltener auftritt. Mit Hilfe eines Registers, das alle medizinischen Daten der Patienten, die wir mit dieser Erkrankung behandeln, speichert, möchten wir gerne viel mehr darüber erfahren, z.B. welche Risikofaktoren zu der Erkrankung führen können, mit welchen Beschwerden sie auffällig wird, welche diagnostischen Tests am besten geeignet sind, wie der Verlauf und natürlich die Prognose ist und welche Therapie für unsere Patienten am besten geeignet ist.

Dazu würden wir Sie bitten, einen ausführlichen Fragebogen zu Beschwerden, eigener Vorgeschichte, Familiengeschichte, aber auch zu Symptomen wie Angst und Depression, auszufüllen. Wir würden außerdem gerne mit neuropsychologischen Tests Ihre Gedächtnisleistungen testen. Beides dauert etwa 1 Stunde. Außerdem möchten wir mittels Ultraschall Ihre hirnversorgenden Arterien untersuchen. Diese Untersuchung unterscheidet sich nicht von der Routine-Untersuchung, die Sie schon kennen (Duplex, 20 Minuten). Sollten Sie eine bekannte Allergie gegen Ultraschallgel haben, teilen Sie uns dies bitte mit, dann verzichten wir darauf. Dies ist allerdings sehr selten. Der Ultraschall selbst hat keine Nebenwirkungen und stellt kein Risiko für Sie dar. Sollten Sie einverstanden sein, würden wir Sie außerdem klinisch-

neurologisch und internistisch untersuchen, dabei auch den Blutdruck, die sogenannten Dopplerverschlussdrücke Ihrer Arterien an der Beinen messen und ein EKG schreiben (25 Minuten). Alle diese Untersuchungen bergen keine Nebenwirkungen oder Risiken für Sie und sind schmerzlos.

Selbstverständlich informieren wir Sie über Ihre Studienergebnisse, wenn Sie dies wünschen, und Sie können mit uns oder Ihrem behandelnden Arzt darüber und über mögliche Konsequenzen sprechen. Ob sich aus der Studienteilnahme ein unmittelbarer Nutzen für Sie persönlich ergibt, kann noch nicht gesagt werden. Sie helfen uns jedoch sehr, in naher Zukunft mehr über Ihre Krankheit zu lernen und Behandlungen zu entwickeln, die allen Patienten nützen sollen. Aus diesem Grund ist auch geplant, die Ergebnisse der Studie zu veröffentlichen. Dies kann u.U. auch in Kooperation mit einer anderen Klinik oder Forschungseinrichtung außerhalb von Homburg geschehen. Selbstverständlich werden Ihre Daten in anonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und publiziert. Eine Rückführung auf Ihre Personendaten ist nur in Homburg möglich. Mit Ihrer Studienteilnahme würden Sie uns auch erlauben, medizinische Daten von früheren Untersuchungen in anonymisierter Form zu speichern, auszuwerten und in eine Publikation einfließen zu lassen.

Sie können natürlich jederzeit ohne Nennung von Gründen von der Studienteilnahme zurücktreten, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

Wir danken Ihnen herzlich für Ihr Interesse und beantworten gerne Ihre Fragen.

Ich bin einverstanden mit der Teilnahme an der MoyaMoya-Register-Studie. Ich habe keine weiteren Fragen.

_____ Datum, Unterschrift Studienteilnehmer

Mit freundlichen Grüßen

Fr. PD Dr. med. Stefanie Behnke und Fr. Dr. med. Anouck Becker
Studienleiterinnen

Simone Schwierk und Mareike Anselm
Doktorandinnen

8.7. Patientenfragebogen

BEFRAGUNG MOYAMOYA (1)

Name:	Größe:
Vorname:	Gewicht:
Geburtsdatum:	

(alternativ Patientenetikett)

ALLGEMEINES:

Wie alt waren Sie, als die Diagnose „MoyaMoya“ gestellt wurde?

____ Jahre

Welches Akutereignis hat zu dieser Diagnose geführt? (z.B. Blutung/Schlaganfall/Krampfanfall/
anderes)

Wie alt waren Sie, als es zum ersten Mal einen Vorfall gab, den Sie rückblickend der Erkrankung
zurechnen würden?

____ Jahre

Um was für eine Art von Vorfall oder Beschwerden handelte es sich hierbei?

Leiden Sie an anderen Erkrankungen?

 Ja, und zwar _____
 Nein
Haben oder hatten Sie Gefäßprobleme, z.B. Varizen (Krampfadern), Thrombosen,
Schaufensterkrankheit?
 Ja, und zwar _____
 Nein

Sind bei Ihnen Gerinnungsstörungen (Blutungsneigung oder Neigung zu Thrombosen) bekannt?

 Ja, und zwar _____
 Nein

Neigen Sie zu besonders starken oder lange anhaltenden Blutungen?

 Ja
 Nein

(Falls ja, geben Sie bitte ein Beispiel _____)

2. KRANKHEITSVERLAUF:

Wie viele Krankheitsschübe (Blutung/Schlaganfall) haben Sie erlitten?

_____ (ungefähre Angabe)

Gab es Phasen in Ihrem Leben, in der sich die Kopfschmerzen oder auch die „Schubrate“ Ihrer Erkrankung merklich gesteigert oder reduziert hat? Z.B. bei:

O starken psychischen Belastungen

O zugenommen O reduziert

O Schichtdienst/Schlafmangel

O zugenommen O reduziert

O schweren Krankheitsepisoden (welche? _____)

O zugenommen O reduziert

O Die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. bei Frauen: Pille): _____ (Medikament)

O zugenommen O reduziert

NUR BEI FRAUEN:

O Menarche (Einsetzen der Periode in der Pubertät)

O zugenommen O reduziert

O Schwangerschaft

O zugenommen O reduziert

O Geburtsperiode

O zugenommen O reduziert

O Menopause und Postmenopause

O zugenommen O reduziert

3. AKUTE AUSLÖSER:

Gibt es Situationen, die Sie mit einem akuten Krankheitsereignis (Blutung/Ischämie) in Verbindung bringen können? Z.B.

O akuter Schlafmangel

O große psychische Belastung _____

O Konsum folgender Substanzen _____
(z.B. unübliche Mengen Kaffee, Alkohol, Drogen)

O Sturz oder sonstiger Unfall _____

Aufstehen oder sonstiger Lagewechsel _____

4. ALLTAG:

Sind Sie berufstätig?

Ja Nein

Was machen bzw. machten Sie beruflich?

Wie leben Sie zuhause?

Alleine mit Partner
 mit Haushaltshilfe sonstiges _____

Wie bewältigen Sie den Haushalt und Ihre eigenen Erforderlichkeiten?

Vollständig selbstständig
 Körperpflege etc. selbst, aber Hilfe im Haushalt
 beides mit Unterstützung

sonstiges _____

Fühlen Sie sich durch Ihre Erkrankung in Ihrem Alltag beschränkt?

Sehr Ein wenig Überhaupt nicht

5. FAMILIENANAMNESE:

Gibt es andere Fälle von MoyaMoya-Betroffenen in Ihrer Familie?

Ja, und zwar _____ Nein

Gibt es in Ihrer Familie (Eltern, Geschwister, Onkels, Tanten etc.) Schlaganfälle oder Blutungen im Gehirn?

Ja, und zwar _____ Nein

Falls Ja: war einer der Betroffenen < 50 Jahre alt?

Ja, und zwar _____ Nein

Gibt es andere Fälle ähnlicher Kopfschmerzerkrankungen wie in Ihrem Fall in Ihrer Familie?

Ja, und zwar _____ Nein

Gibt es Fälle von Epilepsie in Ihrer Familie?

Ja, und zwar _____ Nein

Gibt es andere, schwerwiegende Erkrankungen (abgesehen von Krebserkrankungen) in Ihrer Familie? (z.B. Dialysepflichtigkeit eines Angehörigen, Herzinfarkte etc.)

O Ja, und zwar _____ O Nein

6. RISIKOVERHALTEN:

Rauchen Sie?

O Ja, _____ Päckchen / _____ Zigaretten pro Tag seit _____ Jahren O Nein

Trinken Sie täglich Alkohol?

O Ja, und zwar _____ Gläser/Flaschen Wein/Bier/Schnaps (*unzutreffendes bitte streichen*)
O Nein

Betreiben Sie Sport (auch regelmäßiges Spaziergehen)?

O Ja, und zwar _____ (*Sportart*) _____ (*Wochenstunden*)
O Nein

7. SPEZIELLE THERAPIE:

Ist bei Ihnen bereits eine chirurgische Revaskularisationstherapie im Sinne einer Bypass-Operation erfolgt?

O Rechtsseitig im Jahr _____

O Linksseitig im Jahr _____

O Weiteres im Jahr _____

O Nein

Falls ja: ist Ihnen seither eine Veränderung an ihrer Erkrankung aufgefallen?
z.B. Kopfschmerzen

O seltener O weniger stark
O häufiger O stärker
O Sonstiges: _____

Ist seitdem erneut ein Infarkt/ eine Blutung aufgetreten?

O Ja, _____ Mal (*Anzahl*), _____ (*Jahr*)

8. ABSCHLIEßEND:

Gibt es etwas Besonderes im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung, was in dem Fragebogen nicht abgefragt wurde, aber Ihrer Meinung nach dennoch Erwähnung finden sollte? (z.B.: *Alle weiblichen Ahnen mütterlicherseits frühzeitig an Schlaganfällen verstorben o.ä.*)?

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

9. Lebenslauf Mareike Anselm

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.