

Aus dem Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie  
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Arterielle Hypertonie bei Patienten mit Moyamoya**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Bürkle, Eva Felicitas**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Roder

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Poli

Tag der Disputation: 26.04.2022

## **Widmung**

**Meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	12
1.1	Vorwort .....	12
1.2	Grundlagen der Moyamoya-Erkrankung (MMD) .....	12
1.2.1	Geschichte und Klassifikation .....	12
1.2.2	Ätiologie .....	15
1.2.3	Epidemiologie.....	17
1.2.4	(Histo-)Pathologie .....	19
1.2.5	Symptome.....	21
1.2.6	Diagnostik.....	23
1.2.7	Therapie .....	26
1.3	MMD und HTN .....	28
1.3.1	Zusammenhang HTN und intrakranielle Gefäßverschlüsse allgemein ....	28
1.3.2	MMD und Nierenarterienstenose .....	30
1.4	MMD im Zusammenhang mit Hirnatrophie und Hirnvolumina .....	31
1.5	Zusammenfassung und Begründung der Fragestellung.....	32
2	Material und Methoden .....	33
2.1	Design der Studie.....	33
2.2	Patientenkollektiv .....	34
2.3	Datenerfassung.....	35
2.4	Datenerfassung der MR-morphologischen Analyse der Hirnvolumina .....	36
2.4.1	Akquirierung der Bilddatensätze .....	36
2.5	Statistische Auswertung.....	45
3	Ergebnisse .....	45
3.1	MMD und Hypertonie, Zusammenhang Komorbiditäten.....	45
3.1.1	Beschreibung der Studienkohorte.....	45
3.1.2	Komorbiditäten der Studienkohorte .....	47
3.1.3	Risikofaktoren primäre Hypertonie .....	48
3.1.4	Mit MMD assoziierte Erkrankungen.....	49
3.1.5	Präoperativ bekannte Hypertonie .....	50
3.1.6	Anzahl der Risikofaktoren einer primären Hypertonie .....	52
3.2	MMD und Hypertoniewerte aus klinischen Datenbanken.....	54

3.3	MMD und Medikamentenänderung nach OP.....	57
3.4	MMD und Hirnvolumina .....	63
3.5	Arterielle Hypertonie, Medikamentenänderung und Gehirnatrophie .....	69
4	Diskussion .....	71
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	71
4.2	Diskussion der Methoden .....	73
4.2.1	Diskussion des Fragebogens.....	74
4.2.2	Diskussion der Datenerhebung aus Klinikdatenbanken .....	74
4.2.3	Diskussion des neuroradiologischen Aspekts der Fragestellung.....	76
4.3	Diskussion der Ergebnisse .....	77
5	Zusammenfassung und Ausblick .....	80
6	Literaturverzeichnis.....	83
7	Anhang: Fragebogen für Patienten mit MMD .....	89
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	93

## Abbildungen und Tabellen:

Abbildung 1:	MMD – Stadien, Aufsteigend von A (entsprechend Stadium 1) nach F (Stadium 6) nach Suzuki (Ikezaki, 2001)	13
Abbildung 2:	weltweite Verteilung von MMD in 1997 (nach allen in der Literatur bis damals beschriebenen Fällen), Quelle: Yonekawa et al. (Yonekawa Y)	17
Abbildung 3:	Symptome bei Erstmanifestation MMD in einer japanischen Kohorte. Quelle: modifiziert nach Hoshino et al. (Hoshino et al., 2012)	18
Abbildung 4:	Alle Bildbeispiele desselben Falls, oben eine fMRT-Untersuchung mit Paradigma aus 9 Sekunden Luftanhalten und 60 Sekunden freier Atmung. Links ist dabei der präoperative Befund zu sehen, rechts postoperativ nach Anlage eines STA-MCA-Bypasses links. Dabei zeigt sich prä- und postoperativ zerebellär sowie im linken Stromgebiet der ACP ein regelrechter Flussanstieg. Präoperativ zeigen sich im vorderen Stromgebiet beidseits Verminderungen der Reservekapazität (linke Abbildung), postoperativ ist diese linksseitig verbessert. In der unteren Zeile links die entsprechende CTA, rechts die angiographische Darstellung des Bypasses (Pfeilmarkierung).	25
Abbildung 5:	Alle Bildbeispiele desselben Falls, links eine CT-Angiographie (CTA) mit Pfeilmarkierung auf dem direkten STA-MCA-Bypass. Rechts die entsprechende angio-graphische Darstellung des Bypasses (ebenfalls mit Pfeil-markierung).	27
Abbildung 6:	Arbeitsablauf von den DICOM-Datensätzen bis zu den segmentierten und normalisierten Daten zur Berechnung der Volumina von grauer und weißer Substanz, Liquor und Insult-Volumen (aufgetrennt nach Gefäßversorgungsgebiet). Blau dargestellt der T1-Raum, grün der MNI-Raum, orange die FLAIR.	38
Abbildung 7:	FLAIR-Aufnahme eines Patienten ohne eingezeichnete Infarkt-areale	39
Abbildung 8:	FLAIR-Aufnahme eines Patienten mit eingezeichneten Infarkt-arealen	39
Abbildung 9:	Gefäßversorgungsgebiete, MNI (Montreal Neurological Institute) -Template nach Schirmer et al. (Schirmer et al., 2019)	41

Abbildung 10:	Geschlechterverteilung der Studienpatienten	46
Abbildung 11:	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Datenerhebung, Altersgruppen aufgeführt in 10-Jahres-Schritten; w=weiblich, m=männlich	46
Abbildung 12:	Anzahl der Patienten mit vorbekannter präoperativer Hypertonie (unter den Fragebogenrückläufern, insgesamt 23 Patienten)	51
Abbildung 13:	Anzahl der Risikofaktoren für eine primäre Hypertonie unter allen 29 Fragebogenrückläufern	52
Abbildung 14:	Anzahl der Patienten mit Hypertonie präoperativ, nach Anzahl der Risikofaktoren für primäre Hypertonie geordnet.	53
Abbildung 15:	Blutdruckwerte der Patienten in mmHg des MAP. PräOP1 = Messwert am Abend vor der OP bzw. bei Patientenaufnahme, PräOP2 = ca. 10min vor Intubation, PeriOP = ca. 20min nach Intubation, INT = ca. 2h nach Extubation, PostOP = am Folgemorgen um 7:00 Uhr bzw. vor Verlegung von Intensivstation. Fragebogen = der im Fragebogen angegebene Wert.	54
Abbildung 16:	Blutdruckwerte der Subgruppe (n=11) mit Medikamentenreduktion postoperativ.	56
Abbildung 17:	Blutdruckwerte der Subgruppe (n=9) ohne Medikamentenreduktion oder mit gleichbleibender Medikamentendosis postoperativ.	56
Abbildung 18:	zeitlicher Abstand in Tagen zwischen OP-Datum und Fragebogenerfassung	58
Abbildung 19:	Darstellung der Patienten mit und ohne Medikamentenänderung postoperativ	59
Abbildung 20:	Medikamentenänderung aller Patienten	60
Abbildung 21:	Verteilung der Medikamentenänderung der Patienten, die eine präoperative Hypertonie angegeben haben.	61
Abbildung 22:	Hirnvolumina des gesamten Gehirns in ml.	64
Abbildung 23:	Verteilung der Werte bezogen auf die rechte Hemisphäre. Die 20%-Perzentile liegt hier bei 27,8%GM+WM/TIV.	64

Abbildung 24:	Korrespondierende Darstellung der Volumina der linken Hemisphäre insgesamt. Hier entspricht die 20%-Perzentile 28,4%GM+WM/TIV.	65
Tabelle 1:	Die sechs Stadien der Moyamoya-Erkrankung nach Suzuki (Ikezaki, 2001)	14
Tabelle 2:	Diagnostik-Tabelle der japanischen Regierung 2014 (Fujimura and Tominaga, 2015)	15
Tabelle 3:	Erstmanifestationen MMD modifiziert nach (Han et al., 2000, Acker et al., 2015, Scott and Smith, 2009)	22
Tabelle 4:	Benennung der Gefäßstromgebiete nach Ausgabe in Matlab	42
Tabelle 5:	Darstellung der Prozentwerte der Versorgungsgebiete in Excel nach der Berechnung der Einzelwerte in SPM12/Matlab	43
Tabelle 6:	Mögliche Ursachen sekundärer Hypertonie (* = in der Vergangenheit IgA-Nephritis, Therapieende 2012)	47
Tabelle 7:	Risikofaktoren Hypertonie (* = 6 Patienten $\geq 10$ Py; ** = DM Typ 1)	48
Tabelle 8:	Assoziierte Erkrankungen zu MMD (* = mind. 1 nimmt aktuell keine entsprechenden Medikamente) Unterpunkt Neoplasien Gehirn ist zwar mehrfach als unbekannt markiert, aber aufgrund der präoperativen Diagnostik als unwahrscheinlich anzusehen.	49
Tabelle 9:	Mittelwerte der MAP zu in Abbildung 14-16 dargestellten Zeitpunkten in mmHg.	57
Tabelle 10:	Medikamentenänderung der Blutdruckmedikation innerhalb der Fragebogenrückläufer, ergänzt aus Anästhesieprotokollen etc. (sofern vollständige Datensätze verfügbar waren bzw. überhaupt eine Medikamenteneinnahme vorlag).	62
Tabelle 11:	Gelb markiert sind klinisch/bildgebend als chronisch eingestufte Patienten, grün eingefärbt die als nicht-chronisch eingestuften Patienten. In der rechten Tabellenhälfte sind, nach Versorgungsgebiet aufgeteilt, die Patienten jeweils mit 1 markiert und farblich hervorgehoben, die eine Atrophie in der Volumetrie vorweisen konnten, 0 bedeutet keine Atrophie. Die klinische Einschätzung erfolgte dabei durch die Betrachtung der Angiographien sowie durch die MR-Bilder.	66



Tabelle 12:	Vergleich der Bewertung eines Raters der Angiographie- und MRT-Daten (nicht seitengetrennte Betrachtung)	67
Tabelle 13:	Vergleich der Bewertung zweier verschiedener Rater in Bezug auf die MRT-Datensätze (seitengetrennt)	67
Tabelle 14:	Verteilung der präoperativ angegebenen Hypertonie unter allen Patienten mit Volumetrieergebnis (zur Klassifikation in chronisch und nicht-chronisch) und Fragebogenrückläufern (n = 21).	70
Tabelle 15:	Anzahl an Patienten mit Medikamentenreduktion im Vergleich zur Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe. Die Einteilung in chronische bzw. nicht-chronische Patienten wurde dabei anhand der Volumetriedaten gefällt.	70
Tabelle 16:	Gruppe 1 entspricht den als chronisch eingestuften Patienten, Gruppe 2 den als nicht-chronisch eingestuften Patienten. Outcome 1 entspricht keiner Medikamentenänderung, Outcome 2 entspricht einer Medikamentenreduktion.	71

## Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior / anterior cerebral artery
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
BOLD	blood-oxygen-level-dependent
CCL5	chemokine-ligand 5
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CSF	cerebrospinal fluid
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
ECA	Arteria carotis externa
ECFC	endothelial colony-forming cells
EDAS	Enzephaloduroarteriosynangiose
EDS	Enzephalodurosangiose
EMAS	Enzephalomyoarteriosynangiose
EMS	Enzephalomyosynangiose
Et al.	et alii
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GM	grey matter
ICA	internal carotid artery
M	Morbus
MCA	middle cerebral artery
MMD	Moyamoya Disease
MNI	Montreal Neurological Institute

MRA	Magnetresonanzangiographie
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NPV	negativ prädiktiver Wert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCA	posterior cerebral artery
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiv prädiktiver Wert
ROI	region of interest
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMC	smooth muscle cell = glatte Muskelzellen
SPC	smooth muscle progenitor cells
SPECT	single photon emission computed tomography
STA	superficial temporal artery / Arteria temporalis superficialis
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIV	totales intrakranielles Volumen
WM	white matter

# 1 Einleitung

## 1.1 Vorwort

In der vorliegenden Doktorarbeit sollen die Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie und der Moyamoya Erkrankung (Englisch: Moyamoya Disease (MMD)) betrachtet werden. Insbesondere sollen dabei ein möglicher Zusammenhang zwischen Blutdruckveränderungen und einer möglichen Krankheitsprogression, sowie Veränderungen nach erfolgter Bypass Operation evaluiert werden. Weiterhin soll die Betreuung der Patienten mit begleitender, arterieller Hypertonie verbessert werden, insbesondere im Rahmen der postoperativen Nachsorge. Als ergänzende Fragestellung soll bewertet werden, inwiefern sich eine chronisch reduzierte Durchblutungssituation auf das Hirnvolumen (Hirnatrophie) auswirkt und ob dies einen Zusammenhang mit Veränderungen des Blutdrucks bei betroffenen Patienten hat.

## 1.2 Grundlagen der Moyamoya-Erkrankung (MMD)

### 1.2.1 Geschichte und Klassifikation

Die Erstbeschreibung der Erkrankung erfolgte 1957 durch Takeuchi und Shimizu, damals noch als Hypoplasie der Arteria carotis interna (ACI) (Takeuchi K, 1957). In den zwölf darauffolgenden Jahren folgten weitere Beschreibungen der Erkrankung. Letztlich waren es Suzuki und Takaku, die 1969 den Begriff Moyamoya prägten (Rupareliya and Lui, 2018) und eine Klassifikation der Erkrankung in sechs Stadien vornahm (Abbildung 1) (Suzuki and Takaku, 1969).

MMD ist eine seltene cerebrale vaskuläre Erkrankung, die zu einer Stenose und Verschluss der Endstrecken der ACI und deren Hauptästen führt (Huang et al., 2017, Kuroda and Houkin, 2008). Dabei sind auch die entsprechenden Gefäße im Circulus Willisii betroffen. Im Verlauf bilden sich dann feine Kollateralnetzwerke. Diese sind als Moyamoya-Gefäße bekannt und angiographisch gut darstellbar (siehe Abbildung bzw. Tabelle 1) (Tarasow et al., 2011).

Durch die angiographische Darstellung zeigt sich ein nebliger oder rauchiger Aspekt in der Nähe der Stenose. Dies sind feine Gefäßkollateralen, der die Erkrankung ihren Namen verdankt. Im Japanischen bedeutet Moyamoya so viel wie `eine neblige Wolke, wie ein Zigarettenhauch` (Kraemer, 2008).

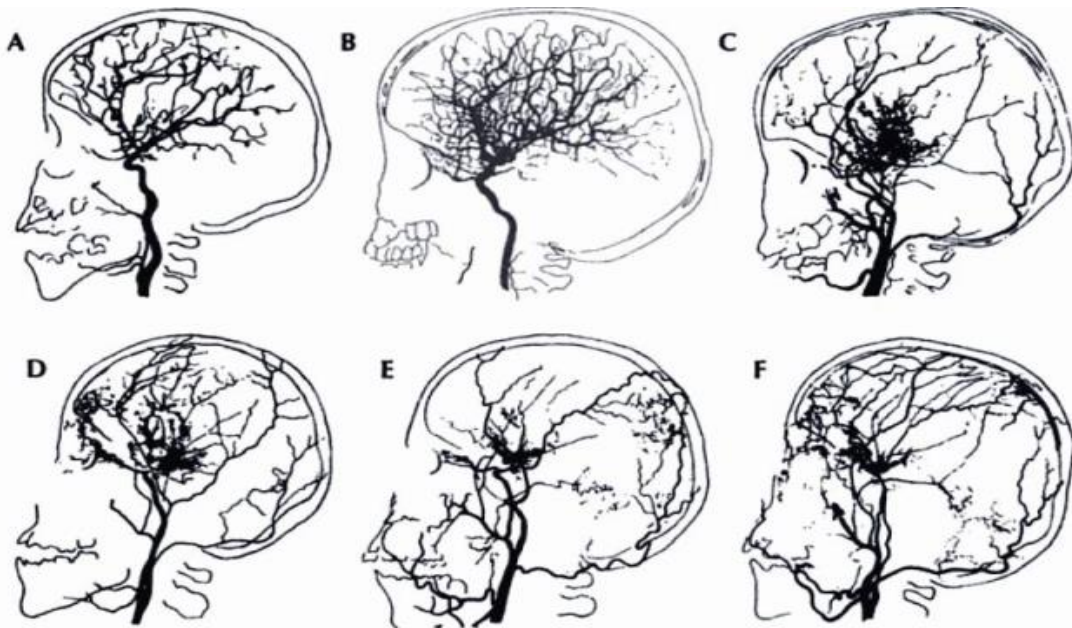


Abbildung 1: MMD – Stadien, Aufsteigend von A (entsprechend Stadium 1) nach F (Stadium 6) nach Suzuki (Ikezaki, 2001)

Tabelle 1: Die sechs Stadien der Moyamoya-Erkrankung nach Suzuki (Ikezaki, 2001)

Stadium	Beschreibung
<b>I</b>	<b>Verengte Carotisgabel</b> Einzigste Auffälligkeit ist die Verengung der ACI-Bifurkation
<b>II</b>	<b>Initiierung MMD</b> ACA und ACM sind erweitert, weiterhin Verengung der ACI-Bifurkation
<b>III</b>	<b>Intensivierung MMD</b> Weitere Zunahme der in Stadium II genannten Veränderungen
<b>IV</b>	<b>Minimierung MMD</b> ACI-Verschluss und zunehmende Verengung der ACM und ACA
<b>V</b>	<b>Reduktion MMD</b> Abnahme der MMD-Veränderungen mit weiterem Verschluss von ACI, ACM und ACA
<b>VI</b>	<b>Verschwinden MMD</b> ACI weitestgehend verschwunden, Durchblutung des Gehirns durch Kollateralen der Arteria carotis externa (ACE)

Aktuelle diagnostische Kriterien orientieren sich ebenfalls an der Bildgebung (konventionelle Katheterangiographie oder seit den 1990er Jahren auch MR-Angiographie). Eckpunkte dieser Kriterien sind dabei die Stenose oder der Verschluss der Endstrecken des intrakraniellen ACI-Verlaufs bzw. proximaler Abschnitte der Arteria cerebri anterior (ACA) oder der Arteria cerebri media (ACM) sowie die Entwicklung von Kollateralgefäßen um die Stenosen (Fujimura and Tominaga, 2015).

Es gibt zahlreiche unterschiedliche Klassifizierungen für die Beschreibung der vielfältigen Varianten von Moyamoya. (Fujimura and Tominaga, 2015, Arias et al., 2014, Rupareliya and Lui, 2018). In der täglichen Routine hat sich das folgende Schema bewährt. Moyamoya-Angiopathie bezeichnet einen Überbegriff für alle Patienten mit Moyamoya-ähnlichen Veränderungen. Patienten mit bilateralen Moyamoya-Veränderungen und ohne assoziierte Erkrankungen (s. unten) haben die Moyamoya-Krankheit (MMD). Patienten mit uni- oder bilateralen Befunden und einer Begleit-

erkrankung wie z.B. Zustand nach Meningitis, M. Recklinghausen, Hirntumoren, Down-Syndrom, Schädel-Hirn-Trauma (SHT), Zustand nach Kopfbestrahlung oder Schilddrüsenfunktionsstörungen haben das Moyamoya-Syndrom (MMS). Alle anderen Patienten (z.B. mit unilateraler Ausprägung) werden ausschließlich unter dem Begriff (unilaterale) Moyamoya-Angiopathie geführt. Die Bezeichnungen der verschiedenen Krankheitsvarianten sind international jedoch sehr heterogen und es gibt zahlreiche Klassifikationen, wie auch die Folgende: (Fujimura and Tominaga, 2015, Arias et al., 2014, Rupareliya and Lui, 2018)

*Tabelle 2: Diagnostik-Tabelle der japanischen Regierung 2014 (Fujimura and Tominaga, 2015)*

	Betroffene Hemisphäre (steno-okklusiv)	Assoziation zu einer Grunderkrankung
Definitive MMD	Bilateral	Keine
Quasi-MMD	Bi- oder Unilateral	Ja
Wahrscheinliche MMD	Unilateral	Keine

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden zur besseren Verständlichkeit die beschriebenen Begriffe Moyamoya-Angiopathie, Moyamoya-Krankheit (MMD) und Moyamoya-Syndrom verwendet. Sofern nicht weiter spezifiziert von Moyamoya gesprochen wird, wird als allgemeine Abkürzung lediglich MMD verwendet.

### 1.2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist bis dato weitestgehend unbekannt (Bang et al., 2016). Vor allem beim Moyamoya-Syndrom scheinen gewisse Umwelteinflüsse wie Infektion (Meningitis (Pinardi et al., 2013, Dhawan et al., 2018)) oder Bestrahlung im Kopfbereich eine Rolle zu spielen. Für die Radiotherapie als mögliche erworbene Ursache von Moyamoya-ähnlichen Gefäßveränderungen gibt es aussagekräftige epidemiologische

Studien. Wu et al. zeigten in einer Studie an 391 Kindern mit Bestrahlung nach Hirntumor, dass acht (entsprechend 2%) im Median drei Jahre nach der Radiotherapie ein MMS entwickelten (Wu et al., 2016). In anderen Studien wurden sogar bis zu 3,5% Prävalenz in einer vergleichbaren Kohorte genannt (Ullrich et al., 2007).

Genetische Faktoren scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen. In Asien liegt die Inzidenz etwa um den Faktor zehn höher als in Europa, und auch die Risikogene sind verschieden. Für die (ost-)asiatische Population gibt es mittlerweile zahlreiche Studien, die eine Variante des Gens RNF 213 als Risikofaktor für MMD beschreiben (Liu et al., 2011, Cao et al., 2016). Hingegen hat sich in einer Population vorwiegend europäischen Ursprungs beispielsweise eine Mutation des GUCY1A3-Gens, welche eine Unterbrechung der NO-Signalkaskade zur Folge hat, nachweisen lassen (Wallace et al., 2016). Studien, die epidemiologische Daten von MMD-Patienten in Kalifornien und Washington untersuchten, konnten eine höhere Inzidenz bei dort lebenden asiatisch-stämmigen Patienten im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen feststellen, was ebenfalls eine genetische Komponente unabhängig von Umwelteinflüssen nahelegt (Uchino et al., 2005). In 9-15% aller Fälle liegt ein familiäres Auftreten vor. Innerhalb dieser familiär gehäuften Fälle wurde ein noch höherer Anteil weiblicher Patientinnen beschrieben, außerdem konnte in den Folgegenerationen ein deutlich niedrigeres Erstmanifestationsalter nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass familiäre MMD in Zusammenhang mit Antizipation im Sinne einer Triplet-Repeat-Erkrankung und einer weiblichen Prädominanz steht (Nanba et al., 2006). Des Weiteren gibt es andere genetisch bedingte Erkrankungen (wie Sichelzellanämie (Amlie-Lefond et al., 2018) oder Neurofibromatose (Santoro et al., 2018)), deren Assoziation zu MMD bekannt ist. Trotz zahlreicher Hinweise lässt sich jedoch zusammenfassend festhalten, dass genetische Faktoren eindeutig vorzuliegen scheinen, diese jedoch noch nicht abschließend identifiziert und verstanden sind (Kuroda and Houkin, 2008, Nanba et al., 2006, Roder et al., 2010).

Einige Arbeiten weisen darauf hin, dass MMD auch Anteile einer systemischen Gefäßerkrankung mit Beteiligung extrakranieller Gefäße haben könnte (Guo et al., 2009). In einigen Fällen wird eine Nierenarterienstenose und damit ein Zusammenhang mit Hypertonie gesehen. Dies wird im Kapitel 1.3.2 (MMD und Nierenarterienstenose) detaillierter dargestellt (Kirton et al., 2013).



### 1.2.3 Epidemiologie

Daten zur Epidemiologie von MMD zeigen eine gewisse Varianz, insbesondere auf Grund der Seltenheit der Erkrankung und auch regionaler Unterschiede. Während die Inzidenz in Japan und Korea mit 1:100 000 am höchsten ist, liegt sie in westlichen Ländern laut der einschlägigen Literatur bei ca. einem Zehntel dieses Werts, also 1:1 000 000 (Ryan et al., 2012).

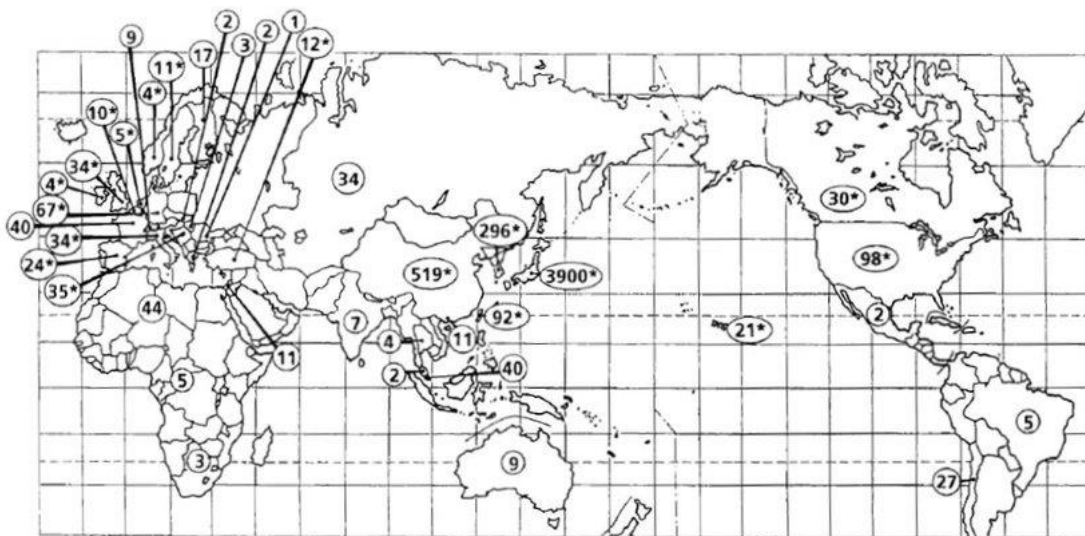


Abbildung 2: weltweite Verteilung von MMD in 1997 (nach allen in der Literatur bis damals beschriebenen Fällen), Quelle: Yonekawa et al. (Yonekawa Y)

Entsprechend der unterschiedlichen Inzidenz bzw. Prävalenz liegen aus asiatischen Ländern mehr epidemiologische Daten vor. Im Folgenden sind einige Ergebnisse aus diversen Studien zu diesem Thema beschrieben.

Frauen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,98:1 häufiger betroffen als Männer. Die Ersterkrankung zeigt zwei Altersgipfel, den Ersten um das 5.-9. Lebensjahr, den Zweiten um das 40. Lebensjahr. Die adulte Form kann mit Ischämien oder Hämorrhagien symptomatisch werden, während die juvenile Form eher führend durch Ischämien symptomatisch wird. Diese Ergebnisse beruhen auf einer japanischen Kohorte (Hoshino et al., 2012), wie in Abbildung 3 verdeutlicht. Kuroda et al. beschreiben in ihrer

Publikation, dass ca. 15% der Fälle familiär auftreten. Die Verteilung der Altersgipfel in dieser Kohorte scheinen vergleichbar zu oben genannter Analyse (Kuroda and Houkin, 2008).

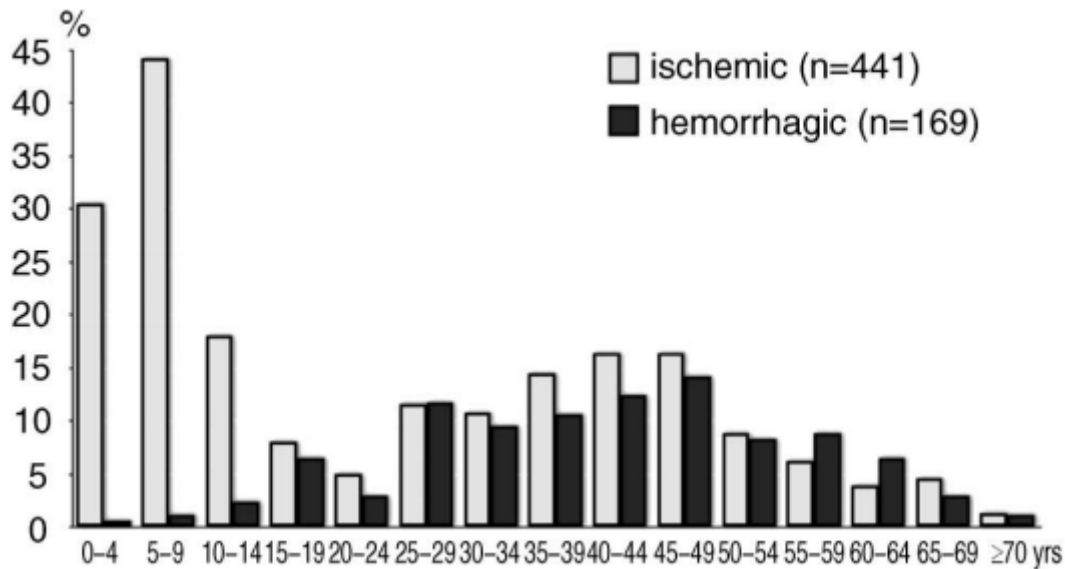


Abbildung 3: Symptome bei Erstmanifestation MMD in einer japanischen Kohorte. Quelle: modifiziert nach Hoshino et al. (Hoshino et al., 2012)

In einer europäischen Population wurde im Gegensatz zur ostasiatischen Kohorte der Anteil weiblicher Betroffener mit 4,25:1 als wesentlich höher beschrieben (Kraemer, 2008). In einer ethnisch gemischten Kohorte einer amerikanischen Studie wurden Verhältnisse von 2,7:1 (Frauen : Männer) beschrieben (Hallemeier et al., 2006). Ein noch größerer Unterschied liegt in der Art der Manifestation. Hier ist bei Europäern das Erstsymptom in jeder Altersgruppe die Ischämie - transitorische ischämische Attacken (TIA) eingeschlossen – am häufigsten gewesen. Eine familiäre Häufung war in dieser Kohorte aufgrund ihrer geringen Größe nicht nachweisbar, es gab allerdings Hinweise darauf bei zwei von 21 Patienten (Kraemer, 2008). Neuere Studien belegen ebenfalls den höheren Anteil weiblicher Betroffener (2,9:1) sowie die Ischämie als Erstmanifestation mit 81% (gegenüber Hämorrhagien, 8,5%) bei einer europäischen/kaukasisch-stämmigen Kohorte. Dabei waren 16% pädiatrische Patienten, deren Erstmanifestation in Form einer Hämorrhagie etwas häufiger war als bei Erwachsenen (Acker et al., 2015). Eine mögliche

Erklärung für die unterschiedliche Manifestationsart der verschiedenen ethnischen Gruppen ist eine unterschiedliche Ausprägung der Kollateralen und der damit einhergehenden Gefäßerweiterungen. Diese Erweiterungen, beispielsweise der Arteria choroidea anterior und posterior, gelten als starker Prädiktor für Hämorrhagien. In einer japanischen Population findet im Gegensatz zu einer Kaukasischen im Krankheitserlauf eine Verschiebung des Kollateral-Musters von der vorderen Zirkulation in die Hintere statt. Diese Verschiebung könnte eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche klinische Erstsymptom der Erkrankung bei verschiedenen Ethnien sein (Hori et al., 2018).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Verläufe von MMD in ostasiatischen Populationen durchaus von denen in Europäischen unterscheiden. Dies gilt insbesondere für die in Asien auffallendere familiäre Häufung, das Verhältnis betroffener Frauen zu Männern und die Art der Erstmanifestation (Hallemeier et al., 2006, Kraemer, 2008, Kuroda and Houkin, 2008, Acker et al., 2015, Hori et al., 2018). Die in der Literatur aufgeführte geringere Inzidenz lässt sich jedoch teilweise in Frage stellen, denn daraus ergäbe sich eine Anzahl von 24 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Diese Zahlen sind allein nach Betrachtung des Tübinger Patientenkollektivs als unwahrscheinlich anzusehen. Daher muss angenommen werden, dass die nicht sehr aktuellen Inzidenzzahlen eine gewisse Unterrepräsentation darstellen.

Die Entwicklung zu den epidemiologischen Daten von MMD in Korea unterstützen diese Annahme, denn dort ist die Anzahl der neu diagnostizierten Fälle ebenfalls steigend. Auch hier liegt die vermutete Ursache nicht in einer „echten“ Steigerung in der Inzidenz, sondern im gesteigerten Bewusstsein für MMD als mögliche Differentialdiagnose bei der Diagnostik von Ischämien bei jungen Patienten und den damit einhergehenden höheren Zahlen korrekt befundeter MMD-Patienten (Im et al., 2012).

#### 1.2.4 (Histo-)Pathologie

Bei MMD zeigen sich Veränderungen v.a. der distalen ACI und der direkt angrenzenden proximalen ACA und ACM. Zu nur etwa einem Drittel ist auch der hintere Anteil der

hirnversorgenden Gefäße (Arteria cerebri posterior, PCA) beteiligt (Peters, 2011). Es zeigen sich vor allem Stenosierungen bis hin zu Verschlüssen, als deren Folge sich Kollateralen ausbilden, um den Blutfluss weiterhin zu gewährleisten bzw. die Mangel-durchblutung etwas zu kompensieren (Kuroda and Houkin, 2008). Infolgedessen lassen sich auch jeweils für das proximale Gefäß und für die Kollaterale unterschiedliche histopathologische Merkmale finden.

In den proximalen Gefäßabschnitten wurde eine vermehrte Migration von glatten Muskelzellen (SMC) von der Tunica media (kurz: Media) in die Tunica intima (kurz: Intima) beobachtet, die in Folge zur Stenosierung des Gefäßes beiträgt (Aoyagi et al., 1996). Aktuell werden unter anderem Zusammenhänge zwischen endothelial colony-forming cells (ECFCs), die chemokin-ligand 5 (CCL5)-vermittelt mit smooth muscle progenitor cells (SPCs) interagieren, diskutiert. Diese angiogenen Zytokine sind bei den ECFCs von MMD-Patienten überexprimiert und sorgen möglicherweise für eine abnorme Lokalisation bzw. Wanderung von SPCs innerhalb der Gefäßwand (Phi et al., 2017). Eine andere prospektive Studie zeigte eine Assoziation von Caveolin-1-Downregulation mit Unterdrückung der Angiogenese von Endothelzellen sowie mit der Apoptose-Induktion von SMCs (Chung et al., 2018). Neben den Progenitorzellen der glatten Gefäßmuskeln sind auch Zytokine (Caveolin), die mit der Angiogenese in Zusammenhang stehen, an den Veränderungen beteiligt (Bang et al., 2016, Reid et al., 2010). Die bei MMD ausgebildeten Kollateralen bestehen aus teils vorhandenen, teils neu gebildeten leptomeningealen Gefäßen und sind ebenfalls in ihrer Struktur durch ein unregelmäßiges Gefäßlumen auffällig. Auch eine dünnere Lamina elastica zusammen mit Fibrinablagerungen wird beobachtet. Diese Merkmale können prädisponierend für die Ausbildung von Mikroaneurysmen sein, die wiederum eine wahrscheinliche Ursache für Hämorrhagien bei erwachsenen MMD-Patienten darstellen (Zipfel et al., 2005, Yamashita et al., 1983, Kono et al., 1990).

Diese Vielzahl an teils neuerlichen, teils älteren immunhistochemisch nachweisbaren Auffälligkeiten zeigt die Komplexität dieses Teilaspekts der Pathogenese von MMD.

Schon vor rund dreißig Jahren hatte Ikeda neben intrakraniellen Gefäßveränderungen auch Veränderungen in extrakraniellen Gefäßen festgestellt. Diese bestanden in der Hauptsache aus einer fibrösen Verdickung der Intima (möglicherweise Zeichen für

organisierte Thrombi) verschiedener Arterien (u.a. Lungen- und Nierenarterien sowie Pankreasarterien) (Ikeda, 1991). Eindeutige systemische Veränderungen sind jedoch bisher nicht beschrieben. Die Nierenarterienstenose wird aufgrund ihrer Bedeutung im Hinblick auf den Zusammenhang mit Blutdruck und Hypertonie in Kapitel 1.3.2 detaillierter besprochen.

Immer wieder wurde auch der Zusammenhang mit Atherosklerose diskutiert, welcher sich nicht endgültig halten ließ. Insgesamt ergeben sich histologisch einige Gemeinsamkeiten, wie z.B. die Proliferation von SMC, es handelt sich letztlich aber um zwei verschiedene Entitäten. Komorbiditäten bei älteren Patienten sind selbstverständlich möglich (Scott and Smith, 2009, Fukui et al., 2000).

#### 1.2.5 Symptome

Die Symptome von MMD lassen sich in zwei Hauptkomplexe aufteilen, die sich zum einen auf die Stenosen und zum anderen auf die Kollateralen als Ursache beziehen. Stenosen führen je nach Dauer der Minderversorgung mit Blut im nachgeschalteten Stromgebiet zu TIAs oder Schlaganfällen mit möglichen bleibenden Schäden des Hirngewebes. Die Kollateralen können zu Hämorrhagien führen und werden auch in Zusammenhang mit Kopfschmerzen diskutiert (Scott and Smith, 2009). Dabei werden letztere vor allem auf die Erweiterung der leptomeningealen und duralen Gefäße zurückgeführt, die die Kollateralen ausbilden. In der Regel sind diese Kopfschmerzen migräneartig und medikamentös schwer zu beherrschen (Seol et al., 2005). Insbesondere ist in diesem Zusammenhang die Eigetherapie mit Wirkstoffen aus der Familie der Triptane kritisch zu sehen, da diese die zerebralen Gefäße verengen und somit eine mögliche Ischämie verstärken könnten.

Bezüglich der Erstmanifestation ergeben sich je nach Alter und Herkunft der Patienten Unterschiede. In kaukasischen Populationen ist die Erstmanifestation hauptsächlich ischämisch, Hämorrhagien sind bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern (Scott et al., 2004, Hallemeier et al., 2006). Auch nach Acker et al. stehen bei Patienten kaukasischer/

europäischer Abstammung die Ischämien in jeder Altersgruppe im Vordergrund, während bei erwachsenen Asiaten die Hämorrhagien häufiger sind (Acker et al., 2015, Han et al., 2000, Ikezaki et al., 1997, Yilmaz et al., 2001).

*Tabelle 3: Erstmanifestationen MMD modifiziert nach (Han et al., 2000, Acker et al., 2015, Scott and Smith, 2009)*

	TIA/Ischämie	Blutung
Asiatische Patienten		
Pädiatrisch	61,2-68%	2,8%-9,1%
Erwachsen	25,4%	42-62,4%
Gesamte Kohorte	38,3%	43,1%
Kaukasische Patienten		
Pädiatrisch	72%	12,0%
Erwachsen	82,8%	7,8%
Gesamte Kohorte	81%	8,5%

Bei Kindern treten häufiger manifeste Ischämien auf als TIAs. Es wird vermutet, dass die Hauptursache dafür darin liegt, dass mögliche Symptome einer TIA schlechter beschrieben werden können (Jea et al., 2005). Die vielfältigen Symptome der Ischämien richten sich nach dem Versorgungsgebiet des stenosierten Gefäßes und können somit von Hemiparese über Aphasie bis hin zu visuellen Defiziten reichen (Scott and Smith, 2009).

Wenn die Patienten zu wenig trinken, der Blutdruck sinkt und das Blut visköser wird können sich Ischämien auf Grund der Stenosen verstärken.

Hämorrhagien manifestieren sich in aller Regel spontan an verschiedenen Lokalisationen, beispielsweise intraventrikulär, intraparenchymal (Basalganglien) oder als Subarachnoidalblutung, aufgrund rupturierter Kollateralen (Iwama et al., 1997, Irikura et al., 1996). Ursächlich für die Hämorrhagien können Aneurysmen und kranke Kollateralgefäße, wie sie bei Moyamoya häufig zu finden sind, sein (Scott and Smith, 2009).

Der veränderte/reduzierte Blutfluss kann Kopfschmerzen verursachen (Seol et al., 2005), choreatische Beschwerden werden durch veränderten Blutfluss und Kollateralen im Bereich der Stammganglien verursacht (Parmar et al., 2000).

Sowohl der Kopfschmerz als auch die choreatischen Symptome können durch eine Bypass-Operation positiv beeinflusst werden. Die Kopfschmerzen bleiben allerdings bei 63% der Patienten auch ein Jahr nach der Operation bestehen. Die Grundlage der operativen Bypass-Therapie ist, dass durch eine erfolgreiche Revaskularisation, der Blutfluss zunimmt, die Kollateralen entlastet werden und somit auch die resultierenden Beschwerden abnehmen (Seol et al., 2005, Scott et al., 2004, Parmar et al., 2000).

#### 1.2.6 Diagnostik

Die Diagnose von MMD findet, wie die Klassifikation schon nahelegt, radiologisch statt (Smith and Scott, 2005). Typische direkte Zeichen sind Stenosen der betroffenen Arterien sowie die Kollateralen, die den namensgebenden Eindruck eines `Zigarettenhauchs` erwecken (Kraemer, 2008). Indirekte Zeichen können sich als zerebrale Minderperfusion oder Infarktareale darstellen (Roder et al., 2010, Roder, 2010). Aufgrund der niedrigen Prävalenz sind oft mehrere Untersuchungen verschiedener Modalität bis zur Diagnose notwendig (Smith and Scott, 2005, Scott and Smith, 2009).

In der Regel erfolgt eine solche bildgebende Diagnostik nach Erstsymptomen wie z.B. Kopfschmerzen/Schwindel (Ma et al., 2019), aber auch nach TIAs oder Schlaganfällen. Meist wird zunächst mittels CCT eine Blutung ausgeschlossen. Je nach Dauer der Erkrankungen können hier schon ältere Infarkte sichtbar sein. Danach erfolgt die präzisere Darstellung durch MRA (Magnetresonanztomographie) oder DSA (digitale Subtraktionsangiographie) sowie weitere Funktionsdiagnostik. Typisch hierbei sind Flussreduktionen in den stenosierte Gefäßen (ACI, ACM, ACA) sowie entsprechende Kollateralen in Basalganglien und Thalamus. Kortikal verminderte Flusssignale können sich als sogenanntes „ivy sign“ im FLAIR MRT präsentieren (Scott and Smith, 2009, Yamada et al., 1992, Smith and Scott, 2005).

Gerade bei Kindern ist insbesondere eine nicht invasive Diagnostik frühzeitig zu erwägen, sobald neurologische Defizite vorliegen. Nur so kann dann eine zügige Therapie initiiert werden.

Eine genauere obligatorische Gefäßdarstellung erfolgt durch die konventionelle zerebrale Angiographie, idealerweise als Sechsgefäßserie. Darin sind beide ACEs, beide ACIs und beide Vertebralarterien enthalten. Nur so kann man sich ein vollständiges Bild vom Ausmaß der Erkrankung machen und mögliche bestehende Kollateralen eindeutig erkennen und einordnen. Diese Kenntnisse sind insbesondere im Rahmen einer möglichen Operation von essenzieller Bedeutung. Die Komplikationsrate der Angiographie liegt hierbei bei MMD-Patienten nicht höher als bei Patienten mit anderen zerebrovaskulären Erkrankungen (Smith and Scott, 2005, Scott and Smith, 2009).

Weitere diagnostische Methoden sind die Dopplersonographie, PET/CT oder SPECT mit Acetazolamid Challenge. Diese helfen insbesondere auch bei der Quantifizierung des zerebralen Blutflusses und stellen so den Ausgangswert für weitere Therapien dar (Smith and Scott, 2005, Scott and Smith, 2009).

Die konventionelle Angiographie und MRT-Bildgebung haben allerdings gewisse Schwächen beim korrekten Erkennen einer suffizienten, bzw. insuffizienten Durchblutung im Vergleich zum PET CT mit Acetazolamid Challenge. Im Speziellen waren die Ergebnisse einer Diagnostik nur mit Angiographie und MRT mit einem PPV von 98,3% aber einem NPV von nur 60% zwar gut dazu geeignet, eine insuffiziente Perfusion nachzuweisen, haben jedoch Schwächen in der Aussage über eine suffiziente Perfusion. Hier verbleiben rund 40% der Patienten mit Infarktgefahr potenziell unerkannt. Diese diagnostische Lücke lässt sich mittels Wasser-PET mit Acetazolamid Challenge schließen (Roder et al., 2018). Seit Beginn der 2010er Jahre wird die zerebrovaskuläre Reservekapazität alternativ mittels blood-oxygen-level-dependent (BOLD) fMRI bestimmt. Hierbei wird durch die entstehende Hyperkapnie die Vasoreaktivität ermittelt (Thomas et al., 2013). Neuere Studien zeigen vergleichbare diagnostische Ergebnisse von CO<sub>2</sub>-getriggerten BOLD fMRI Untersuchungen und Wasser-PET mit Acetazolamid Challenge (Hauser et al., 2019). Weiterhin gibt es unterdessen Evidenz dafür, dass die Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwände der zerebralen Arterien (im MRT) mit der Krankheitsaktivität korreliert. Dabei ist die angesprochene Kontrastmittelaufnahme im



Krankheitsverlauf unterschiedlich stark und kündigt häufig eine Progression der Erkrankung an (Roder et al., 2019).

Im Folgenden Bildbeispiel sind die verschiedenen Modalitäten der Diagnostik eines Falls aufgeführt.

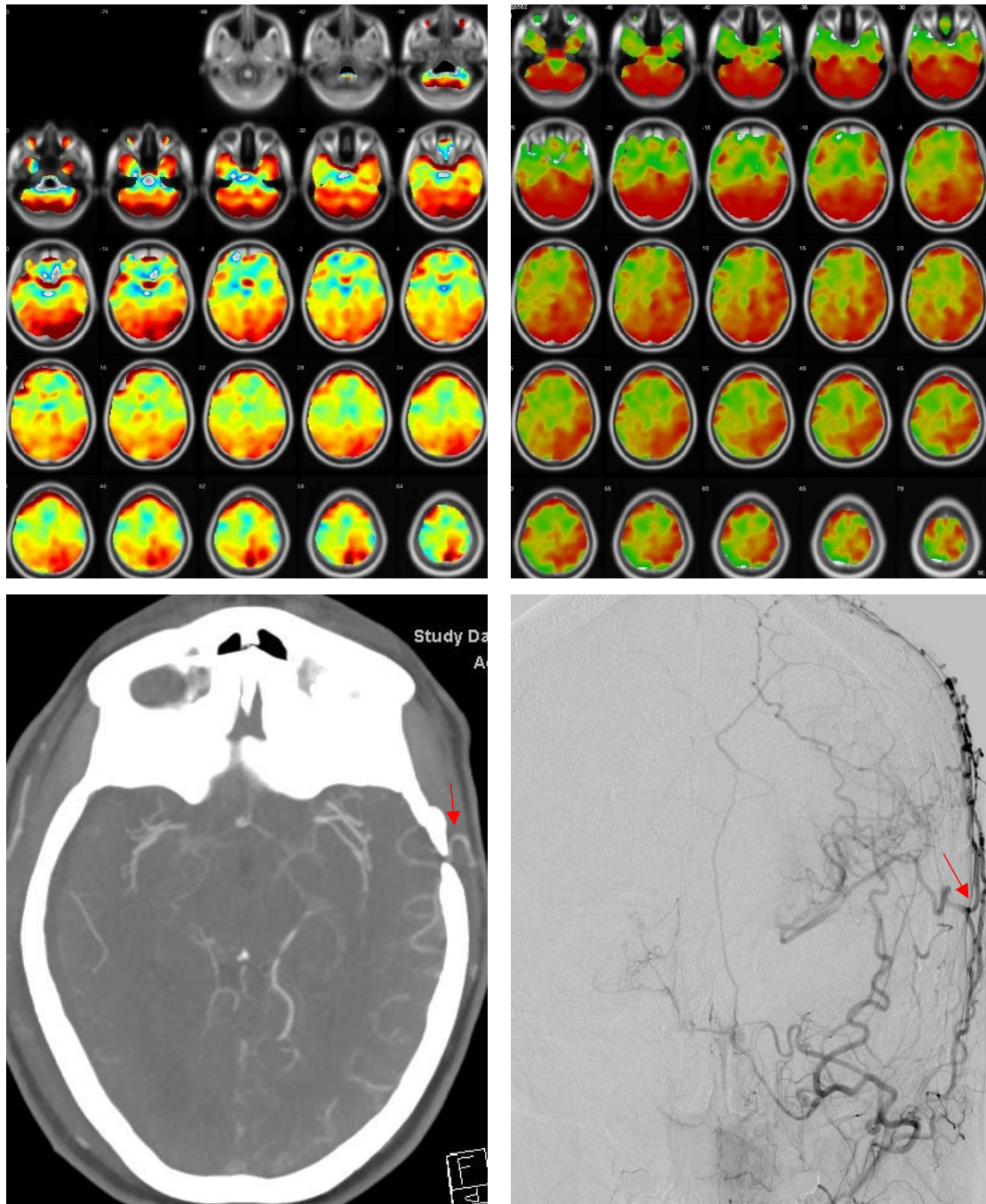


Abbildung 4: Alle Bildbeispiele desselben Falls, oben eine fMRT-Untersuchung mit Paradigma aus 9 Sekunden Luftanhalten und 60 Sekunden freier Atmung. Links ist dabei

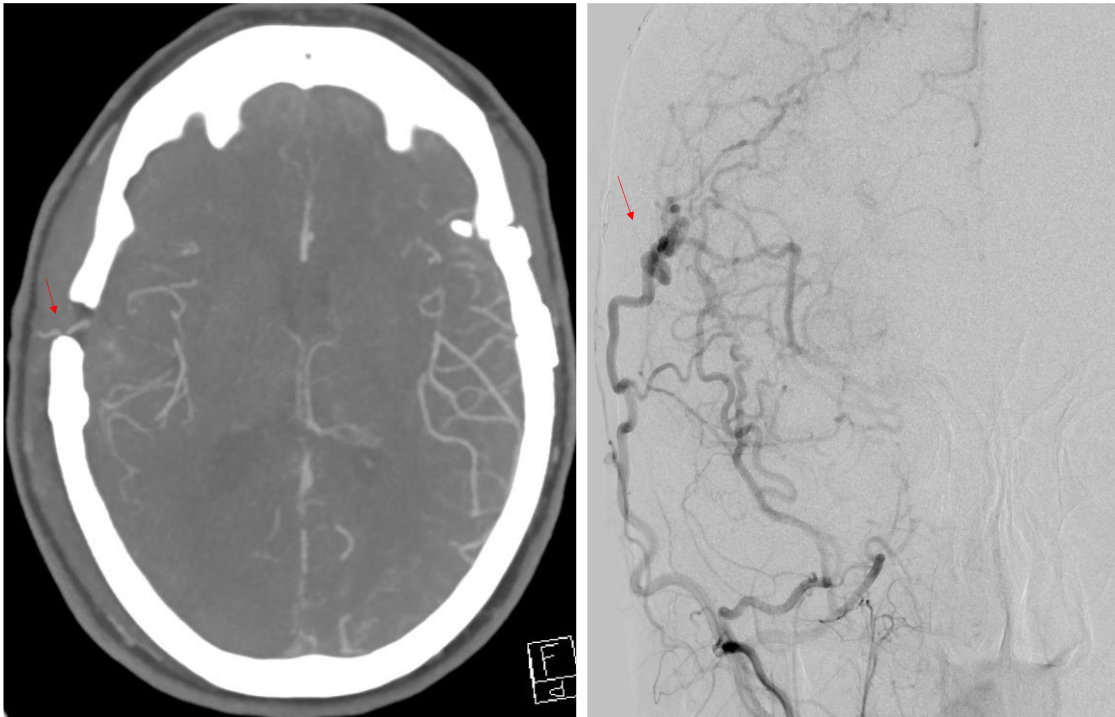
*der präoperative Befund zu sehen, rechts postoperativ nach Anlage eines STA-MCA-Bypasses links. Dabei zeigt sich prä- und postoperativ zerebellär sowie im linken Stromgebiet der ACP ein regelrechter Flussanstieg. Präoperativ zeigen sich im vorderen Stromgebiet beidseits Verminderungen der Reservekapazität (linke Abbildung), postoperativ ist diese linksseitig verbessert. In der unteren Zeile links die entsprechende CTA, rechts die angiographische Darstellung des Bypasses (Pfeilmarkierung).*

### 1.2.7 Therapie

Die Moyamoya-Krankheit selbst kann nicht geheilt werden, es bestehen jedoch konservative und chirurgische Therapieansätze.

Konservativ wird die Durchblutungssituation durch Thrombozytenaggregationshemmer, wie z.B. Acetylsalicylsäure verbessert. Dies soll verhindern, dass sich Mikrothromben an bestehenden Stenosen bilden und Ischämien verursachen. Darüber hinaus ist auch eine ausreichende Trinkmenge wichtig zur Vermeidung zerebraler Hypotension und daraus folgender poststenotischer Infarkte. (Smith and Scott, 2005). Wichtig ist ebenfalls, dass bei unversorgten Moyamoya-Patienten mit bekanntem Bluthochdruck eine mögliche medikamentöse Blutdrucksenkung nur sehr vorsichtig erfolgt und hier zunächst Blutdruckwerte im „oberen Normbereich“ angestrebt werden.

Die gängigsten Techniken der operativen Therapie sind die direkte bzw. indirekte Revaskularisation. Beide Methoden zeichnen sich durch spezifische Vor- und Nachteile aus. Die direkte Revaskularisation besteht in der Regel aus einem STA-MCA-Bypass und bietet den Vorteil der sofortigen Perfusionsverbesserung. Dem gegenüber stehen die technischen Schwierigkeiten einer solchen Operation v.a. bei pädiatrischen Patienten wie z.B. ein zu kurzes oder zu kleines Spendergefäß oder kleine (Empfänger-)Gefäße, die für eine direkte Anastomose ungeeignet sind. In Abbildung 5 ist beispielhaft ein solcher Bypass CT-angiographisch und in der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) dargestellt.



*Abbildung 5: Alle Bildbeispiele desselben Falls, links eine CT-Angiographie (CTA) mit Pfeilmarkierung auf dem direkten STA-MCA-Bypass. Rechts die entsprechende angiographische Darstellung des Bypasses (ebenfalls mit Pfeilmarkierung).*

Eine indirekte Revaskularisation kann durch unterschiedliche Methoden erfolgen:

- Enzephaloduroarteriosynangiose (EDAS): hier wird die STA freigelegt und Seite-zu-Seite an eine Kortikalarterie gelegt und fixiert.
- Enzephalomyosynangiose (EMS): Temporalmuskelgewebe wird auf die Oberfläche des Gehirns aufgebracht.
- Enzephalomyoarteriosynangiose (EMAS): Kombination beider oben genannter Techniken.
- Enzephalodurosynangiose (EDS): Invertieren der Dura damit die gefäßführende Außenseite der Dura in direkten Kontakt mit den Gefäßen der Hirnoberfläche kommt.

Vorteile dieser Techniken liegen in der Durchführbarkeit bei filigranen anatomischen Verhältnissen und in der kürzeren OP-Dauer. Der Nachteil besteht in der nicht sofort verbesserten Durchblutungssituation.

Bei MMD-Patienten angehobene Spiegel angiogenetischer Faktoren im Liquor scheinen sowohl bei der direkten als auch bei der indirekten Revaskularisation zum Erfolg beizutragen (Smith and Scott, 2005).

Die Indikationsstellung für die jeweiligen Therapieansätze richtet sich nach dem klinischen Erscheinungsbild, den Ergebnissen der oben beschriebenen Funktionsdiagnostik (Perfusionsreserve) und den individuellen OP-Risiken (Smith and Scott, 2005).

### 1.3 MMD und HTN

#### 1.3.1 Zusammenhang HTN und intrakranielle Gefäßverschlüsse allgemein

Klinische Beobachtungen an unseren Patienten haben gezeigt, dass viele Patienten mit zerebraler Minderperfusion eine systemische arterielle Hypertonie entwickeln. Es wurde vielfach, teilweise schon in den 80er-Jahren eine Koinzidenz von Nierenarterienstenosen und MMD berichtet. Generell ist eine bekannte Komorbidität bei MMD die arterielle Hypertonie (Halley et al., 1988, Jansen et al., 1990). Diese mehrfach berichtete Koinzidenz hat in einigen Publikationen zu der Aussage geführt, dass beispielsweise MMD die häufigste Ursache einer renovaskulären Hypertonie bei Kindern sei. Hierbei bleibt in dieser Studie allerdings ungeklärt, wie sich die Prävalenz der Nierenarterienstenose bei MMD-Patienten verhält (Lee et al., 2018). Eine Studie von Goyal et al. beschreibt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Stenosen bzw. Verschluss der ACI-Endstrecke oder der proximalen ACA/ACM. Dabei wurden in dieser Untersuchung explizit Patienten mit Atherosklerose, systemischen Vaskulitiden oder MMD in der Angiographie ausgeschlossen. 82% der darin eingeschlossenen Patienten hatten eine Hypertonie, bei 9% wurden im Verlauf Moyamoya-ähnliche Kollateralen diagnostiziert (Goyal et al., 2010). Die Untersuchungstechnik legt nahe, dass in dieser Patientengruppe keine Veränderungen der Nierengefäße vorlagen bzw. diese in der Angiographie sichtbar

gewesen und somit beschrieben worden wären. Insbesondere eine fibromuskuläre Dysplasie, die typischerweise Gefäße des Gehirns und der Nieren befällt, wurde in der genannten Studie insofern ausgeschlossen, als dass nur Patienten mit unklarer Ursache für die Stenosen der basalen Hirngefäße eingeschlossen wurden (Goyal et al., 2010, Kirton et al., 2013). Damit lässt sich die Annahme, dass in jedem Fall eine zugrundeliegende Nierenarterienstenose die Ursache einer arteriellen Hypertonie bei MMD-Patienten ist, schon aus der gegebenen Studienlage nicht bestätigen.

Andere Autoren beschreiben eine arterielle Hypertonie als unabhängigen Risikofaktor für wiederholte zerebrale Ischämien bei Patienten mit MMD in einer Studie mit 104 erwachsenen Patienten (Noh et al., 2015). Auch bei pädiatrischen Fällen findet sich ein Zusammenhang zwischen Hypertonie und der Prognose von MMD. An einer Studie mit 27 Kindern zwischen 11 Monaten und 12 Jahren konnte eine Korrelation zwischen Hypertonie sowie frühem Erkrankungsbeginn und schlechter Prognose gezeigt werden (Kurokawa et al., 1985). Wang et al. konnten an einer Kohorte kaukasischer bzw. afroamerikanischer Abstammung zeigen, dass Hypertonie mit 61% die häufigste Komorbidität Ihrer MMD-Patienten war (Wang et al., 2018). Nicht in jeder Arbeit konnte ebenfalls der Zusammenhang mit Hypertonie gezeigt werden (Yang et al., 2014), jedoch deutet die Gesamtschau der Ergebnisse darauf hin, dass es einen Zusammenhang geben kann. Eine kausale Theorie dazu beschreibt eine Mutation bzw. Variante im GUCY1A3-Gen. Das Genprodukt ist eine Untereinheit einer löslichen Guanylatzyklase, die bei Defekt oder Haploinsuffizienz eine signifikant verminderte Signalabschwächung bei Exposition mit NO gezeigt hat. Diese Unterbrechung in der NO-Signalkaskade führt laut Wallace et al. zu MMD mit Hypertonie, ggfs. mit oder ohne Achalasie (einer weiteren bekannten Komorbidität) (Wallace et al., 2016). Im Weiteren soll der oft genannte Zusammenhang zwischen Nierenarterienstenosen bzw. Gefäßanomalien dort und Hypertonie näher beleuchtet werden.

### 1.3.2 MMD und Nierenarterienstenose

Eine häufig in Zusammenhang mit MMD genannte Komorbidität stellen Nierenarterienstenose bzw. Veränderungen der Nierengefäße allgemein dar. Beschrieben werden dabei von Yamada et al. Prävalenzen von 8% für Nierengefäßveränderungen allgemein, davon 7% Stenosen und 1% Aneurysmen (Yamada et al., 2000). Andere Autoren nennen Werte um 5%, dabei sind vor allem die proximalen Anteile der Nierenarterien betroffen. Stenosen anderer Abdominalgefäße wurden hier nicht berichtet (Togao et al., 2004). Beide Studien gaben nach Betrachtung von 73 bzw. 86 Patienten einstellige Prozentwerte für das Auftreten von Nierenarterienstenosen an. Viele Studien berichten allenfalls im Rahmen eines Case Reports bzw. als seltene und deshalb erwähnenswerte Komorbidität von Anomalien der Nierengefäße (Dibi et al., 2017, Fuchs et al., 2001, Jansen et al., 1990, Lee et al., 2018). Nichtsdestotrotz, die Nierenarterienstenose und die daraus folgende renovaskuläre Hypertonie ist eine in einigen wenigen Fällen oder Studien von verschiedenen Autoren beschriebene Komorbidität bei MMD-Patienten (Shoskes and Novick, 1995, van der Vliet et al., 1994) . Eine ebenfalls bekannte Komorbidität bei MMD-Patienten, die mit einem Befall der Gefäße von Niere und Gehirn einhergeht, ist die fibromuskuläre Dysplasie (Kirton et al., 2013).

Damit stellen die genannten Komorbiditäten zwar eine eindeutig klinisch relevante Manifestation dar, sie erklären aber noch nicht die oben genannten hohen Prävalenzen (um 60%) der Hypertonie (Wang et al., 2018). Zudem entwickeln auch nicht alle Patienten mit Nierenarterienstenose ebenfalls eine Hypertonie (Togao et al., 2004).

Unabhängig vom Befall der Nierengefäße gibt es Hinweise in der Literatur, dass ein niedrigerer Blutdruck bei MMD-Patienten eine zerebrale Minderversorgung bzw. eine Verschlechterung des neurologischen Status verursacht (Kaczorowska et al., 2005, Davis et al., 2013). Die pathophysiologische Erklärung dafür läge darin, dass bei einer Verengung der zuführenden Gefäße des Gehirns die Durchblutung zunächst nur durch einen Druckanstieg und einer damit gesteigerten Flussrate über eine stenotisches Gefäß hinweg gewährleistet werden kann. Daher liegt die Vermutung nahe, dass der Blutdruck bei solchen Patienten im Sinne einer Bedarfshypertonie ansteigt. Wird nun durch einen Bypass das Hirngewebe wieder mit mehr Blutzufuss ohne Stenose versorgt, sinkt

entsprechend der benötigte Blutdruck, um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten. Wird nun dieser Bedarf eines erhöhten Druckes zur Sicherung der Perfusion des Gehirns durch beispielsweise einen operativ angelegten Bypass, der eben keine Stenose passieren muss, entfernt, wäre dieser Regelkreis durchbrochen. Damit wäre in Folge zu erwarten, dass der Blutdruck postoperativ sinkt (es sei denn, es gäbe weitere Gefäßabschnitte, die ebenfalls stenotisch verändert und noch nicht operativ „entlastet“ sind). Alternativ wäre eine exogen/ärztlich getriggerte Senkung einer bestehenden antihypertensiven Medikation bei dann auf Grund der vorbestehenden Medikation induzierter Hypotonie eine Aussage ähnlicher Qualität, da sich auch hierbei die zugrundeliegende Blutdrucksituation im Sinne der angesprochenen Bedarfshypertonie gebessert haben muss.

Der Zusammenhang der Hypertonie mit verschiedenen Komorbiditäten wird an späterer Stelle eingehender diskutiert.

#### 1.4 MMD im Zusammenhang mit Hirnatrophie und Hirnvolumina

Eine klinische Beobachtung, die sich aus der Durchblutungssituation der MMD-Patienten ergibt, ist, dass sie vor allem bei längerer Erkrankungsdauer eine Atrophie der Hirnareale erleiden, die zu ihrem betroffenen Gefäßstromgebiet passt. Pathophysiologisch ließe sich dies bei chronifizierten Verläufen durch wiederholte Minderperfusionen, beispielsweise im Rahmen von Hypovolämien und gesteigerter Blutviskosität erklären. Hierbei kommt es zum Untergang von einzelnen Zellen oder Zellen ganzer Versorgungsgebiete, die sich als lakunäre oder flächige Defekte äußern können. Je nach Lage können diese Infarkte auch stumm ablaufen. In Summe führt dieser Zellverlust zu einer (teilweise makroskopisch sichtbaren) Atrophie des Gehirns mit begleitenden Glianarben im jeweiligen Gefäßstromgebiet. Dem gegenüber stehen Patienten, die einen akut progredienten Krankheitsverlauf zeigen und bei denen bereits frühzeitig Ischämien klinisch und bildgebend detektiert werden. Auf Grund des raschen und akuten Krankheitsverlauf hat sich noch keine chronisch bedingte Atrophie ausgebildet. Um diese Beobachtung zu

verifizieren und zu quantifizieren, werden im Rahmen dieser Arbeit auch Volumetrien der Gehirne durchgeführt. Dabei werden die Hirnvolumina jeweils nach Hemisphäre und Gefäßversorgungsgebiet berechnet. Anhand der gewonnenen Daten können die Patienten dann in zwei Gruppen unterteilt werden. Die eine Gruppe wird aufgrund der Hirnvolumenminderung, als „chronic“ eingestuft, während die andere Gruppe ohne Hirnvolumenminderung als „non-chronic“ klassifiziert wird. Als zusätzliche Information lässt sich jeweils auch der Anteil der grauen und weißen Substanz ermitteln. Genauer eingegangen wird darauf in Kapitel 2 (Material und Methoden).

## 1.5 Zusammenfassung und Begründung der Fragestellung

MMD ist eine steno-okklusive Erkrankung der Karotisendstrecken bzw. der proximalen, angrenzenden ACM/ACA. Eine häufige Komorbidität ist die arterielle Hypertonie. Eine mögliche Begründung für diese häufige und klinisch relevante Komorbidität ist die zerebrale Minderdurchblutung durch die Erkrankung. Daraus resultiert eine Bedarfshypertonie, um eine konstante Blutversorgung des Gehirns zu gewährleisten. Umgeht man das stenotische Gefäßsegment durch einen Bypass, sinkt nach dieser Theorie der Bedarf nach einem höheren Perfusionsdruck durch den neu geschaffenen Umgehungskreislauf, die Bedarfshypertonie bildet sich zurück. Dies soll in der folgenden Arbeit durch die Analyse der Blutdruckwerte der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten prä- und postoperativ sowie durch die Dosis(-änderung) deren antihypertensiver Medikation im Verlauf geklärt werden. Darüber hinaus ergab sich die Frage, ob die chronische Minderperfusion zu einer Atrophie des zugehörigen Hirnareals führt. Dabei zeigten sich in der klinischen Beobachtung unterschiedliche Krankheitsverläufe, die auf eine chronische Verlaufsform mit Hirnatrophie des poststenotisch gelegenen Areals und eine akutere Verlaufsform ohne größere Atrophie des Gehirns mit dafür zügigem Verschluss der Gefäße und entsprechender Symptomatik hindeuten. Da bisher in der Literatur nicht eingehend über das Hirnvolumen von MMD-Patienten berichtet wurde, wird in dieser Arbeit anhand von MR-Volumetrien dieser Aspekt genauer untersucht. Dabei soll geklärt werden, ob Patienten mit MMD eine Hirnvolumenminderung der betroffenen Areale



zeigen. Durch die Frage nach der Volumenänderung des Gehirns und der entsprechenden Kategorisierung der Patienten in chronische und nicht-chronische Patienten liegt die Frage nahe, ob diese Patientengruppen in unterschiedlichem Maß von einer Bypass-Operation profitieren, indem sich die Hypertonie verbessert bzw. die Medikamentendosis sinkt. Dies soll beantwortet werden, indem die beiden Patientengruppen bezüglich ihres Blutdruck- und Medikationsverlaufs postoperativ verglichen werden.

## 2 Material und Methoden

Die Studie wurde unter dem Titel „Arterielle Hypertonie bei Patienten mit Moyamoya“ von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen unter der Projektnummer 144/2018BO2 genehmigt.

### 2.1 Design der Studie

Die Patienten innerhalb dieser Studie rekrutierten sich aus MMD-Patienten, die innerhalb der letzten acht Jahre die neurovaskuläre Sprechstunde der Universitätsklinik Tübingen besuchten bzw. sich im Verlauf einer Bypass-Operation an unserer Klinik unterzogen. Die oben beschriebenen Fragestellungen erforderten unterschiedliche Herangehensweisen zur Beantwortung. Für die Teilfragestellung des Zusammenhangs der arteriellen Hypertonie mit der Bypass-Operation wurden zum einen bestehende Daten aus der Behandlungsdokumentation der Klinik entnommen, zum anderen wurden darüber hinaus Daten über einen eigens erstellten Fragebogen erhoben. Damit ergab sich die Möglichkeit, einen längerfristigen Verlauf der Blutdruckwerte und vor allem der Medikation abzubilden. Zusätzlich konnten so nochmals strukturiert Komorbiditäten und weitere Parameter erhoben werden. In der klinikeigenen Dokumentation war insbesondere der Zeitraum direkt perioperativ interessant und sehr gut und engmaschig durch

Protokolle der Anästhesie/Intensivstation dokumentiert. So sollte unter anderem eingegrenzt werden, ob eine eventuell entstehende Veränderung der Blutdrucksituation unmittelbar postoperativ eintritt oder sich erst im Verlauf mehrerer Wochen oder Monate einstellt.

Die Teilfragestellung bezüglich der Hirnatrophie konnte durch die Analyse der bestehenden Daten aus der (präoperativen) Diagnostik der Patienten heraus beantwortet werden. Dafür wurden, wie in Kapitel 2.4 näher beschrieben, bestehende MR-Datensätze segmentiert und bezüglich der Hirn-(teil)-volumina genauer analysiert. Anhand dieser Volumetriedaten konnte eine Unterteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen mit chronischer und nicht-chronischer Erkrankung vorgenommen werden. Da ein Zusammenhang zwischen Blutdruckveränderung postoperativ und den jeweiligen Subgruppen ein weiterer Teilaspekt der Fragestellung war, wurde dieser Zusammenhang ebenfalls untersucht. Dazu wurden die als chronisch und nicht-chronisch eingestuften Subgruppen bezüglich der Medikamentenänderung postoperativ verglichen.

## 2.2 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden insgesamt 54 Patienten, die sich bis einschließlich Juli 2018 in unserer Datenbank befanden, eingeschlossen. Die klinischen Daten aus den Programmen Meona (Meona GmbH, Freiburg), IntelliSpace Critical Care and Anaesthesia (ICCA, Philips GmbH, Hamburg), SAP (SAP Deutschland, Walldorf) und Centricity (GE Healthcare GmbH, Solingen) wurden bis einschließlich Januar 2019 einbezogen. Die versandten Fragebögen wurden von 29 der 54 Patienten ausgefüllt zurückgesandt, was einer Rücklaufquote von rund 54% entspricht.

### 2.3 Datenerfassung

Die Daten der genannten Patientengruppe entstammen den gespeicherten Datensätzen bzw. Unterlagen in Meona, ICCA, SAP sowie Centricity. Allgemeine Daten wie Operationsdatum, Alter und Geschlecht wurden mittels Excel erfasst und verwaltet. Ebenfalls auf diese Weise erhoben wurden die Blutdruckwerte. Für die Fragestellung sowie die Vergleichbarkeit der Werte wurden bestimmte Zeitpunkte festgesetzt, an denen die Blutdruckwerte erfasst wurden. Dazu zeigten sich jeweils fünf Zeitpunkte innerhalb des stationären Aufenthalts als geeignet:

- Blutdruckmessung bei Aufnahme
- Blutdruckmessung 10min vor Intubation
- Blutdruckmessung 20min nach Intubation
- Blutdruckmessung 2h nach Extubation
- Blutdruckmessung um 7:00 Uhr am Folgemorgen nach der OP

Soweit möglich wurde die genaueste Messmethode bevorzugt, in diesem Fall die invasive Blutdruckmessung. Regelhaft war diese nur für die Werte intra- und postoperativ verfügbar, ansonsten wurde auf Ergebnisse der nicht-invasiven Messmethode nach Riva-Rocci zurückgegriffen. Die Wahl des genauen Zeitpunkts fiel aus Gründen der Vergleichbarkeit auf die oben aufgeführten Eckpunkte.

Um die Langzeitverläufe der Blutdruckwerte zu ermitteln, wurden die entsprechenden Messwerte von den Patienten erfragt bzw. der Hausarzt kontaktiert und dazu befragt. Ebenfalls wurde die antihypertensive Medikation (sofern vorhanden) und deren Veränderung postoperativ erfasst.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden für die Auswertung des Blutdruckverlaufs nur Datensätze verwendet, die vollständig die prä- und postoperativen Werte darstellen. Somit sind für diese Analyse 21 Patientendatensätze verwendet worden.

## 2.4 Datenerfassung der MR-morphologischen Analyse der Hirnvolumina

Zur Klärung der Fragestellung, ob die bei MMD-Patienten veränderte bzw. verminderte Perfusion des Gehirns zu einer Atrophie führt, wurden die vorhandenen Bilddatensätze der Patienten, die auch in die Hypertonie-Fragestellung eingeschlossen waren, genutzt. Diese stellen somit ebenfalls einen Querschnitt der zum Zeitpunkt der Datenerfassung zur Verfügung stehenden Patienten des Uniklinikums Tübingen dar. Für die MR-morphologische Analyse wurden dabei Fälle genutzt, deren zur Verfügung stehende bildgebende Diagnostik den Ansprüchen der Fragestellung genügte. Diese umfassen zwei Sequenzen der MR-Schnittbildgebung: eine native T1-Aufnahme, sofern vorhanden in 1mm-Schichtung (alternativ: 4mm) sowie eine T2 Flair (4mm-Schichtung). Letztlich blieben nach genauerer Betrachtung der Daten 44 Patienten bzw. deren Bildgebungen geeignet. Für die Analysen waren von 54 Patienten insgesamt zehn Datensätze unvollständig und konnten deshalb für diesen Teilaspekt nicht genutzt werden. Darüber hinaus konnte die Patientengruppe anhand der volumetrischen Daten in eine Gruppe mit und ohne Hirnatrophie eingeteilt werden. Die im Rahmen dieser Arbeit als atroph klassifizierten Patienten werden im Folgenden als chronisch betitelt, diejenigen ohne Atrophie als nicht chronisch.

### 2.4.1 Akquirierung der Bilddatensätze

Es wurden hierzu jeweils die T1- und die T2 FLAIR-Aufnahmen im Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Format aus der klinikeigenen Picture Archiving and Communication System (PACS)-Datenbank mittels syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen) exportiert und dabei mittels der Funktion „reduced anonymization“ pseudonymisiert. Diese Funktion steht dabei innerhalb des Programms bereits zur Verfügung, entfernt Name und Datum der Untersuchung, erhält aber relevante Messparameter, Geschlecht und Alter des Patienten. Dabei wurden möglichst aktuelle und dünn-schichtige Datensätze gewählt, was in der Regel 1mm-geschichtete T1-

Datensätze und 4mm-geschichtete FLAIR-Datensätze waren. Gab es keine entsprechend dünn geschichteten T1-gewichteten Datensätze, wurden alternativ 4mm-geschichtete Datensätze genutzt. Im folgenden Schaubild (Abbildung 6) ist der Arbeitsablauf vom DICOM-Datensatz bis zur Ausgabe der Hirnvolumina in ml aufgeführt.

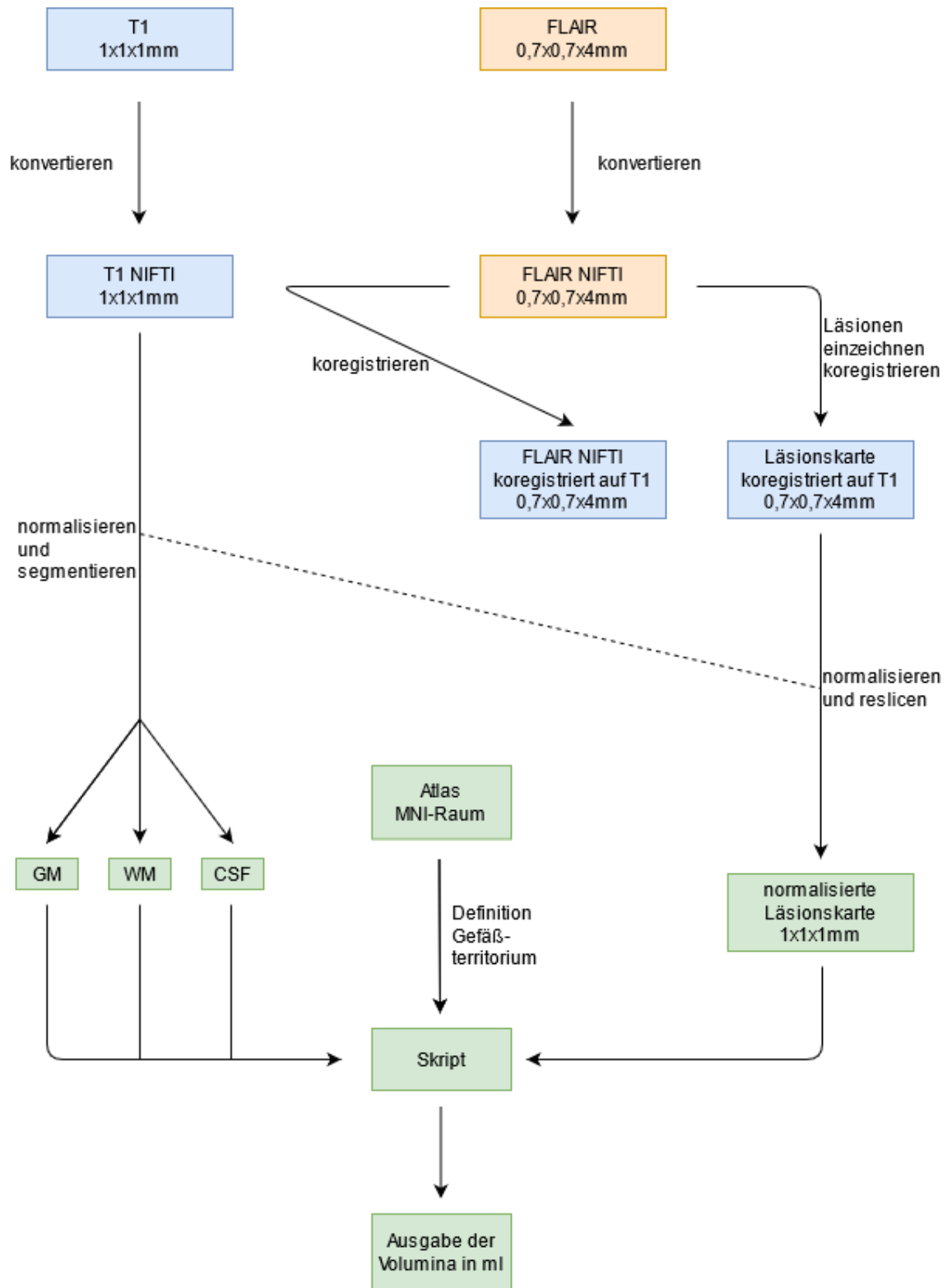
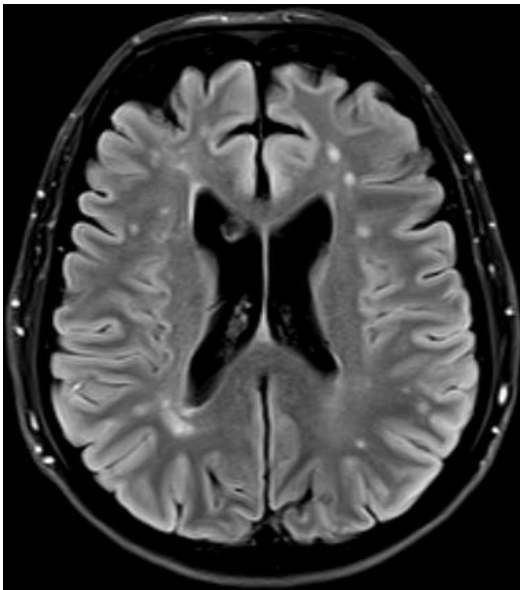
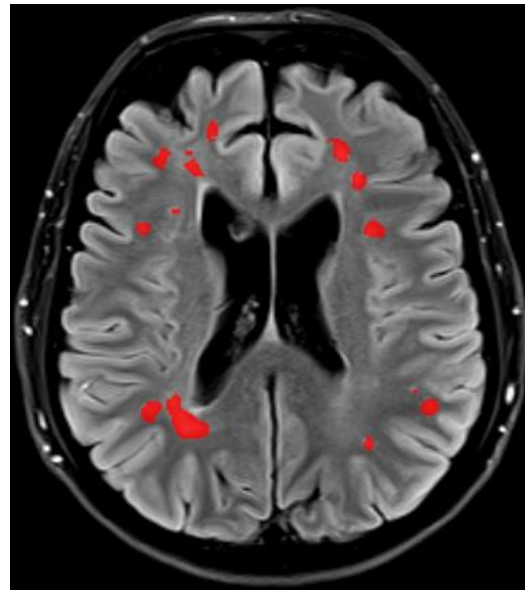


Abbildung 6: Arbeitsablauf von den DICOM-Datensätzen bis zu den segmentierten und normalisierten Daten zur Berechnung der Volumina von grauer und weißer Substanz, Liquor und Insult-Volumen (aufgetrennt nach Gefäßversorgungsgebiet). Blau dargestellt der T1-Raum, grün der MNI-Raum, orange die FLAIR.

Zur weiteren Bildverarbeitung wurden die DICOM Bilder (eine Datei pro Schicht) in das gebräuchliche NIFTI-Format transformiert, das den Vorteil bietet, den gesamten Datensatz in einer Datei inklusive Informationen über die Lage im Raum zu enthalten. Weitere identifizierende Informationen (wie beim DICOM Format) sind im NIFTI-Format nicht enthalten. Aus diesem Grund ist es ein weit verbreitetes Standardformat für wissenschaftliche Auswertungen. Anschließend erfolgte das Einzeichnen der Infarktareale mittels MRIcron (NITRC, 2019). Es folgte das automatisierte Segmentieren der entsprechenden Bildsätze mittels SPM12 (SPM12, 2018), um jeweils die Regionen mit grauer/weißer Substanz, Liquor und die manuell eingezeichneten Infarktareale (Region of Interest, ROI) in Projektion auf die anderen Schichten zu erhalten. Daraufhin war eine volumetrische Auswertung mittels eines eigens erstellten Skripts möglich. Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen beispielhaft die eingezeichneten Läsionsareale.



*Abbildung 7: FLAIR-Aufnahme eines Patienten ohne eingezeichnete Infarktareale*



*Abbildung 8: FLAIR-Aufnahme eines Patienten mit eingezeichneten Infarktarealen*

Nach dem Segmentieren erfolgte, wie in Abbildung 6 beschrieben, das Normalisieren der Datensätze. Ziel dabei war die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Datensätze der verschiedenen Probanden. Darin eingeschlossen ist ebenfalls das Template von Schirmer

et al., innerhalb dessen die Gefäßterritorien von ACA, ACM, ACP und der infratentoriellen Gefäße hinterlegt sind. Sie dienen dazu, die Zuordnung zu grauer und weißer Substanz sowie Liquor- und Insultvolumen in Bezug zu einem Gefäßterritorium zu setzen (Schirmer et al., 2019). Dabei gibt es verschiedene Möglichkeiten, die Zugehörigkeiten von Hirnarealen zu ihren jeweiligen Gefäßstromgebieten festzulegen. In diesem Fall haben Schirmer et al. die zugehörigen anatomischen Zuordnungen der Gefäßversorgungsgebiete manuell in einem Template, bestehend aus 16 hochauflösenden T1-, T2- und FLAIR-Sequenzen, durchgeführt. Dabei wurden zunächst die Gefäßversorgungsgebiete der rechten Hemisphäre in der T1-Untersuchung eingezeichnet. Danach eingezeichnete Umrisse der Versorgungsgebiete wurden anschließend auf die linke Hemisphäre gespiegelt und, wenn notwendig, ebenfalls wieder manuell an die Gegebenheiten angepasst. Die dabei ebenfalls benannten bzw. eingezeichneten infratentoriellen Gefäßversorgungsgebiete sind dabei im Folgenden für diese Arbeit nicht weiter relevant (Schirmer et al., 2019). Die dabei zur Zuordnung der verschiedenen Gefäßversorgungsgebiete genutzte Maske wurde im MNI-Raum erstellt. Im Vergleich zum ansonsten ebenfalls für diese Zwecke genutzten Atlas nach Talairach bietet der MNI-Raum eine Zuordnung von Hirnarealen auf Grund vieler MRT-Datensätze gesunder Probanden. Im Gegensatz dazu basiert die topographische Zuordnung im Atlas von Talairach ausschließlich auf der anatomischen Grundlage eines Gehirns (Sütfels, 2011).



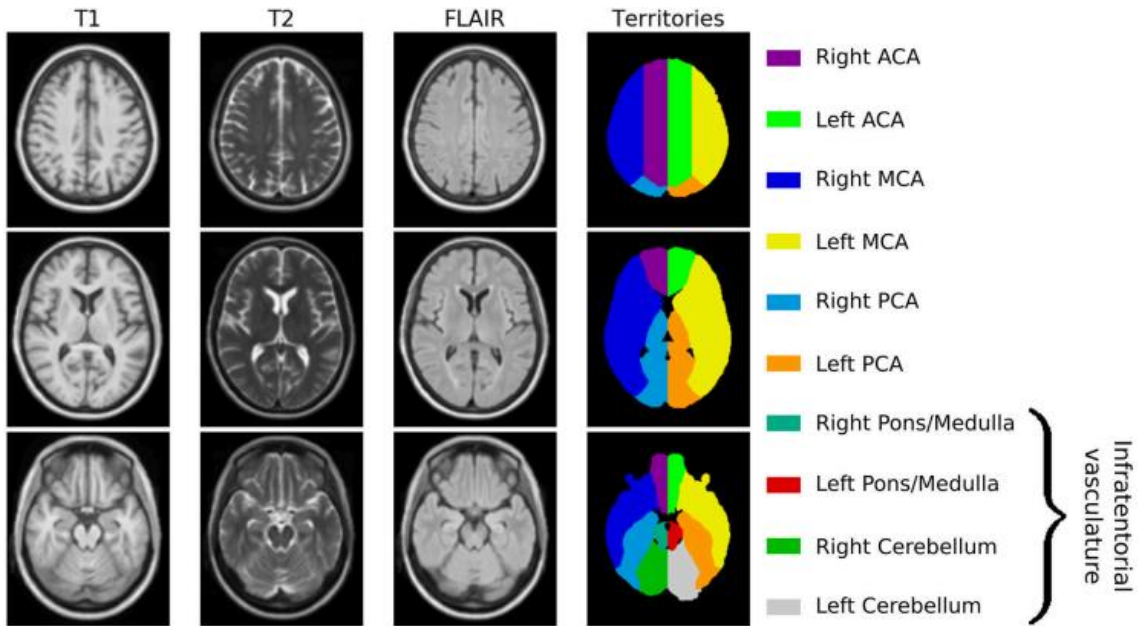


Abbildung 9: Gefäßversorgungsgebiete, MNI (Montreal Neurological Institute) - Template nach Schirmer et al. (Schirmer et al., 2019)

Mit den daraus gewonnenen Bildsätzen wurden in MATLAB/SPM12 die Volumina der grauen und weißen Substanz, aufgetrennt nach Gefäßversorgungsgebiet, in ml errechnet. Zu diesem Zweck wurde ein eigständiges Skript in MATLAB/SPM12 erstellt:

```
% init file names
% c1 = c1masked*.nii
% c2 = c2masked*.nii
% c3 = c3masked*.nii
% vasct = mni_vascular_territories.nii\wmni_vascular_territories.nii
% mask = r*G*.nii
cur_dir = pwd;
dirs = spm_select(Inf, 'dir', 'Please select folders that contain c[1-3]*,mask, anatomy');
for n = 1:size(dirs,1)
    cd(deblank(dirs(n,:)));
    [c1, ~] = spm_select('FPList', pwd, '^c1.*nii');
    c1_vol = spm_read_vols(spm_vol(c1));
    [c2, ~] = spm_select('FPList', pwd, '^c2.*nii');
    c2_vol = spm_read_vols(spm_vol(c2));
    [c3, ~] = spm_select('FPList', pwd, '^c3.*nii');
    c3_vol = spm_read_vols(spm_vol(c3));
    [mask_vol, ~] = spm_select('FPList', pwd, '^r.*G.*nii');
    mask_vol = spm_read_vols(spm_vol(mask_vol));
    ana = spm_read_vols(spm_vol(fullfile(pwd,
'mni_vascular_territories.nii', 'rwmni_vascular_territories.nii')));
    [~, vx] = spm_get_bbox(spm_vol(fullfile(pwd,
'mni_vascular_territories.nii', 'rwmni_vascular_territories.nii')));
    %labels = unique(ana(~isnan(ana) & ana > 0));
    labels = [2 4 6 8 10 12 14 16 18 20]';
```

```

    vx = abs(vx(1) * vx(2) * vx(3));
    fprintf('\n%s - TIV: %1.1f', dirs(n,:), (sum( c1_vol(:) +
c2_vol(:) + c3_vol(:) + mask_vol(:) ) * abs(vx)));
    for i = 1:size(labels,1)
        fprintf('\nLabel: %d, GM: %1.2f WM: %1.2f CSF: %1.2f Lesion:
%1.2f', labels(i), sum(c1_vol(ana == labels(i)))/1000* vx,
sum(c2_vol(ana == labels(i)))/1000* vx, sum(c3_vol(ana ==
labels(i)))/1000* vx, sum(mask_vol(ana == labels(i)))/1000* vx);
    end
end

```

Die Ergebnisse des beschriebenen Skripts stellten sich beispielhaft folgendermaßen dar:

Label: 2, GM: 64.32 WM: 49.25 CSF: 38.75 Lesion: 0.57  
Label: 4, GM: 141.34 WM: 91.69 CSF: 53.00 Lesion: 2.42  
Label: 6, GM: 55.73 WM: 28.55 CSF: 13.99 Lesion: 0.14  
Label: 8, GM: 2.40 WM: 5.53 CSF: 4.51 Lesion: 0.00  
Label: 10, GM: 26.54 WM: 1.85 CSF: 23.56 Lesion: 0.00  
Label: 12, GM: 66.34 WM: 49.48 CSF: 37.65 Lesion: 0.94  
Label: 14, GM: 140.44 WM: 89.09 CSF: 57.82 Lesion: 4.13  
Label: 16, GM: 60.80 WM: 28.35 CSF: 13.95 Lesion: 0.20  
Label: 18, GM: 1.95 WM: 6.06 CSF: 4.72 Lesion: 0.00  
Label: 20, GM: 41.72 WM: 7.80 CSF: 11.09 Lesion: 0.00>>

Dabei entsprechen die Label der Ausgabe der folgenden Tabelle, Label 2 entspricht dem Stromgebiet der rechten ACA, Label 12 dem der linken ACA usw.:

*Tabelle 4: Benennung der Gefäßstromgebiete nach Ausgabe in Matlab*

Label 2	Stromgebiet der rechten ACA
Label 4	Stromgebiet der rechten ACM
Label 6	Stromgebiet der rechten ACP
Label 8	Stromgebiet der mit Versorgung der rechten Pons/Medulla
Label 10	Stromgebiet mit Versorgung des rechten Zerebellums
Label 12	Stromgebiet der linken ACA
Label 14	Stromgebiet der linken ACM

Label 16	Stromgebiet der linken ACP
Label 18	Stromgebiet der mit Versorgung der linken Pons/Medulla
Label 20	Stromgebiet mit Versorgung des linken Zerebellums

Die Ergebnisse der Volumetrie waren die Volumina der entsprechenden Hirnareale in ml passend zu den vaskulären Versorgungsgebieten. Die infratentorielle Gefäß- bzw. Volumenverteilung wird für die weitere Analyse nicht berücksichtigt, da dieser Bereich des Gehirns nicht von Moyamoya betroffen ist. Dank der Segmentation der Datensätze war eine Aufteilung in graue und weiße Substanz ebenfalls mit errechnet, auch wenn diese im Weiteren erst einmal nicht näher betrachtet werden wird. Da die Hirnvolumina, wie auch die Kopfgrößen, individuell verschieden sind, wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse die jeweiligen Prozentwerte der einzelnen Volumina am totalen intrakraniellen Volumen (TIV) berechnet. Auf diese Weise sollten konstitutionsbedingte Unterschiede weitgehend ausgeglichen werden. Das Ergebnis einiger Spalten daraus ist hier beispielhaft aufgeführt.

Zur Bearbeitung der MR-Datensätze wurde MATLAB Version 9.4/R2018a (MathWorks, 2018), Statistical Parametric Mapping SPM12 (SPM12, 2018) und MRICron (NITRC, 2019) genutzt.

*Tabelle 5: Darstellung der Prozentwerte der Versorgungsgebiete in Excel nach der Berechnung der Einzelwerte in SPM12/Matlab*

	Patient 1	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
TIV (ml)	1501,55	1374,06	1449,25	1337,84	1574,76
WM+GM (ml)	994,11	1003,65	1014,94	1086,92	1205,74
%WM+GM/TIV	66,21	73,04	70,03	81,24	76,57
%GM Label 2	4,10	5,19	5,73	4,64	4,48
%GM Label 4	7,79	11,10	11,58	9,84	10,19
%GM Label 6	3,60	4,35	4,22	3,97	4,15
%GM Label 12	4,23	4,33	5,85	4,72	4,47
%GM Label 14	8,45	9,33	11,30	9,71	9,45
%GM Label 16	3,57	4,18	4,36	4,01	4,16

% WM Label 2	3,38	3,61	6,43	4,79	4,22
% WM Label 4	6,95	7,26	11,82	9,00	8,22
% WM Label 6	1,83	2,23	3,56	2,87	2,49
% WM Label 12	7,34	2,60	6,35	4,69	4,17
% WM Label 14	2,18	5,90	12,02	9,01	7,76
% WM Label 16	0,66	2,04	3,84	3,09	2,55
% WM+GM Label 2	7,48	8,80	12,16	9,43	8,71
% WM+GM Label 4	14,75	18,36	23,41	18,83	18,41
% WM+GM Label 6	5,42	6,59	7,77	6,84	6,65
% WM+GM Label 12	11,57	6,93	12,21	9,41	8,64
% WM+GM Label 14	10,63	15,23	23,32	18,72	17,21
% WM+GM Label 16	4,23	6,22	8,20	7,10	6,71
rechte Hemisphäre %GM+WM/TIV	27,65	33,75	43,35	35,11	33,77
rechte Hemisphäre ACA+ACM (%GM+WM/TIV)	22,23	27,16	35,57	28,27	27,12
rechte Hemisphäre ACP (%GM+WM/TIV)	5,42	6,59	7,77	6,84	6,65
linke Hemisphäre %GM+WM/TIV	26,44	28,38	43,73	35,23	32,56
linke Hemisphäre ACA+ACM (%GM+WM/TIV)	22,21	22,16	35,53	28,13	25,85
linke Hemisphäre ACP (%GM+WM/TIV)	4,23	6,22	8,20	7,10	6,71

## 2.5 Statistische Auswertung

Für die gesamte Auswertung der Daten wurden Microsoft Excel 2018 sowie Graphpad Prism 8 (und die Folgeversion Prism 9) genutzt.

Deskriptive Daten wurden je nach ihrem statistischen Skalenniveau durch Verhältnisangaben, Median oder Mittelwert beschrieben. Dementsprechend erfolgte die graphische Darstellung u.a. als Kuchen- oder Balkendiagramm, Histogramm oder Boxplot. Für den Vergleich zweier Gruppen in Kapitel 3.5 wurde aufgrund der kleinen Gruppengröße der Fisher-exact-Test genutzt, in Kapitel 3.2 der gepaarte T-Test. Zur Überprüfung der Inter- bzw. Intraraterreliabilität wurde Cohens Kappa verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 MMD und Hypertonie, Zusammenhang Komorbiditäten

#### 3.1.1 Beschreibung der Studienkohorte

Diese Kohorte bestand aus 38 (70%) Frauen und 16 (30%) Männern zwischen 17 und 68 Jahren (zum Zeitpunkt der Erfassung mittels Fragebogen). Somit wurde hier mit einem Geschlechterverhältnis von ca. 2:1 annähernd das in der Literatur angegebene Verhältnis erreicht (Hoshino et al., 2012). Hier konnte sich die ebenfalls zu findende Hypothese, dass bei einer europäischen Population noch mehr Frauen im Verhältnis zu Männern als bei asiatischen Populationen betroffen seien, nicht bestätigen (Kraemer, 2008).

### Geschlechterverteilung

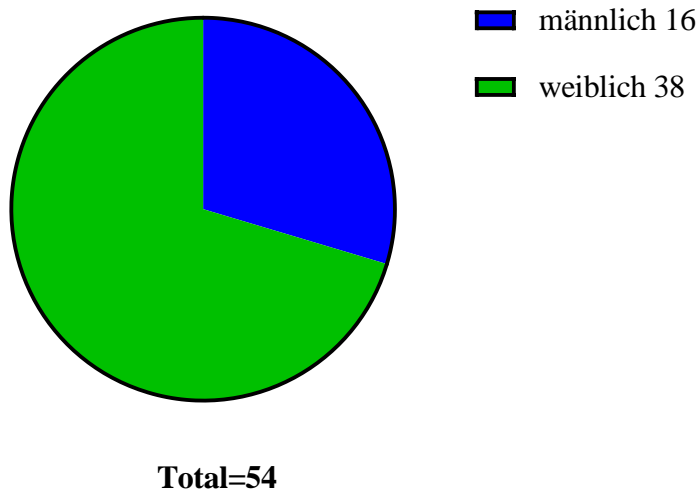


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Studienpatienten

### Altersverteilung

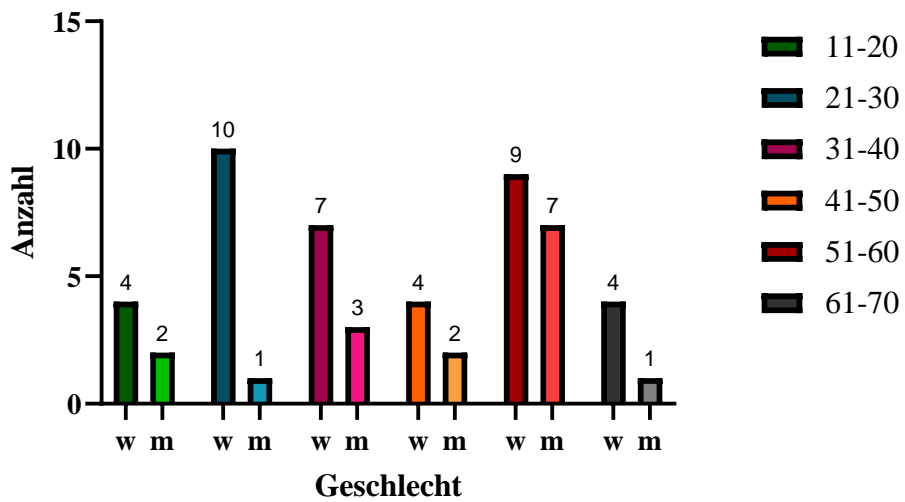


Abbildung 11: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Datenerhebung, Altersgruppen aufgeführt in 10-Jahres-Schritten; w=weiblich, m=männlich

Das Patientenalter wurde erfasst, dabei betrug die Spannweite 18 bis 69 Jahre, dabei beträgt der Durchschnittswert 42 Jahre.

### 3.1.2 Komorbiditäten der Studienkohorte

Bei der Aufarbeitung der Daten sowie im Fragebogen wurde auf das Vorhandensein von Komorbiditäten geachtet. Dabei wurden innerhalb des Fragebogens getrennt mögliche Ursachen einer sekundären Hypertonie, Risikofaktoren einer primären Hypertonie sowie zu MMD assoziierte Erkrankungen erfragt. Wie im Vorhinein beschrieben, gibt es vor allem bezüglich der sekundären Hypertonieursachen und der assoziierten Erkrankungen Überschneidungen. In den folgenden Tabellen ist eine Übersicht der genannten Antworten abgebildet. Hierbei sind zunächst die Antworten aller Rücksender aufgenommen, auch wenn sie im Folgenden, teils aus Gründen der Unvollständigkeit anderer Teilbereiche ihrer Rückantwort, nicht in alle weiteren Analysen mit aufgenommen werden konnten. Hierauf wird in den jeweiligen Abschnitten explizit hingewiesen. In unserer Kohorte, die aufgrund Ihrer Grunderkrankung umfassende Diagnostik durchlaufen hat, zeigte sich folgende Verteilung der Komorbiditäten. Dabei wurden zunächst alle Rücksendungen der Fragebögen (n=29, entsprechend ca. 54%) aufgelistet.

*Tabelle 6: Mögliche Ursachen sekundärer Hypertonie (\* = in der Vergangenheit IgA-Nephritis, Therapieende 2012)*

Ursachen sekundärer Hypertonie	Ja	Unbekannt	Nein
Diagnostizierte Nierenarterienstenose	0	0	29
Andere Auffälligkeiten der Nierenarterien	0	0	29
Schlafapnoe-Syndrom	0	6	29
Niereninsuffizienz	0	6	29
Nierentumore	1	4	24
Glomerulonephritis	(1*)	5	23

Zystennieren	0	4	25
Schrumpfnieren	0	5	24
Aortenisthmusstenose	0	7	22
Morbus Conn/Hyperaldosteronismus	0	5	24
Hypercortisolismus	0	6	23
Hyperthyreose	0	4	25
Phäochromozytom	0	7	22
Akromegalie	0	5	24

### 3.1.3 Risikofaktoren primäre Hypertonie

Im Folgenden sind die Risikofaktoren einer primären Hypertonie aufgeführt, die sich aus der Beantwortung des Fragebogens ergaben. Als primäre Hypertonie wird hierbei eine Hypertonie angesehen, der keine andere Erkrankung als Ursache zugrunde liegt. Hierbei wurde, um den Rahmen des Fragebogens nicht zu sprengen, eine Auswahl der gängigsten Ursachen getroffen.

*Tabelle 7: Risikofaktoren Hypertonie (\* = 6 Patienten  $\geq 10$  Py; \*\* = DM Typ 1)*

Risikofaktoren Hypertonie	Ja	Unbekannt	Nein
Alter > 65 Jahre	2	0	27
(Ex-)Raucher	12*	0	17
Erhöhte Blutfette	9	2	18
DM Typ 2	5 (6**)	2	22
Hypertonie bei Verwandten 1. <sup>o</sup>	14	3	12
Hohe psychische Belastung über einen langen Zeitraum (mehrere Monate)	15	3	11
Alkoholkonsum über 40g/Tag (♂), 20g/Tag (♀)	1	2	26



koronare Herzerkrankung	1	2	26
chronische Herzinsuffizienz	1	3	25
Tod durch Schlaganfall bei über zwei Verwandten 1.°	1	1	27
BMI > 30kg/m <sup>2</sup>	5	0	24

### 3.1.4 Mit MMD assoziierte Erkrankungen

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des Fragebogens aufgeführt, die sich auf die Komorbiditäten beziehen, die mit MMD assoziiert sind.

*Tabelle 8: Assoziierte Erkrankungen zu MMD (\* = mind. 1 nimmt aktuell keine entsprechenden Medikamente) Unterpunkt Neoplasien Gehirn ist zwar mehrfach als unbekannt markiert, aber aufgrund der präoperativen Diagnostik als unwahrscheinlich anzusehen.*

Assoziierte Erkrankungen	Ja	Unbekannt	Nein
Thyreoiditis Hashimoto	5	3*	21
Morbus Basedow	1	2	26
Achalasie	0	2	27
Angina Pectoris/ Koronare Herzkrankheit	1	3	25
Turner-Syndrom	0	4	25
Sneddon-Syndrom	0	4	25
Neurofibromatose Typ 1	0	3	26
Primäre pulmonale Hypertension	0	6	23
Stenose der Mesenterialgefäße Aortenstenose	0	6	23
Hämophilie A	0	1	28
Down-Syndrom	1	1	27
Fibromuskuläre Dysplasie	0	4	25
Nephrotisches Syndrom	0	3	26

Z.n. Meningitis	1	4	24
Neoplasien Gehirn	0	7	22
Z.n. SHT (Schädel-Hirn-Trauma)	3	0	26
Radiatio Gehirn	0	3	26
Marfan-Syndrom	0	3	26
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	0	3	26

Wie ebenfalls im Kommentar zu Tabelle 8 geschildert, ist es aufgrund der Diagnostik, die diese Patientengruppe durchlaufen hat, als unwahrscheinlich anzunehmen, dass sie unerkannte Raumforderungen im Gehirn oder entsprechende Therapien (Radiatio) gehabt haben (diese könnten eine sekundäre MMD hervorrufen) (Scala et al., 2020). Ebenfalls als unwahrscheinlich gelten können seltene genetische Anomalien wie oben genannt.

Für die neuroradiologische Fragestellung wurden ebenfalls Fälle aus der oben genannten Patientengruppe genutzt, deren zur Verfügung stehende bildgebende Diagnostik den Ansprüchen der Fragestellung genügte. Diese umfassen zwei Sequenzen der MR-Schnittbildgebung: eine native T1-Aufnahme, sofern vorhanden in 1mm-Schichtung (alternativ: 4mm) sowie eine T2 Flair (4mm-Schichtung). Letztlich blieben nach genauerer Betrachtung der Daten 44 Patienten bzw. deren Bildgebungen geeignet.

Somit stellt das erfasste Patientenkollektiv möglichst vollständig die in der Universitätsklinik Tübingen vorgestellten und teils operierten Patienten mit MMD dar.

### 3.1.5 Präoperativ bekannte Hypertonie

Für die Beantwortung der Fragestellung einer vorliegenden arteriellen Hypertonie konnten 23 Datensätze ausgewertet werden. Hierbei zeigte sich, dass 15 Patienten eine bekannte art. Hypertonie hatten, acht nicht.

### präoperativ bekannte Hypertonie

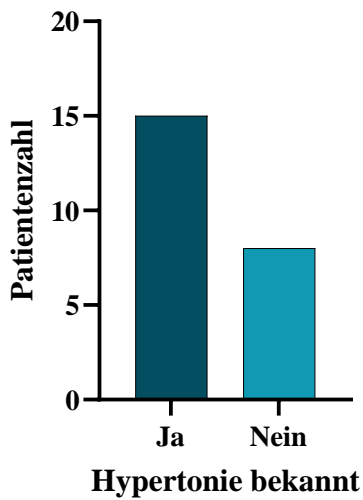
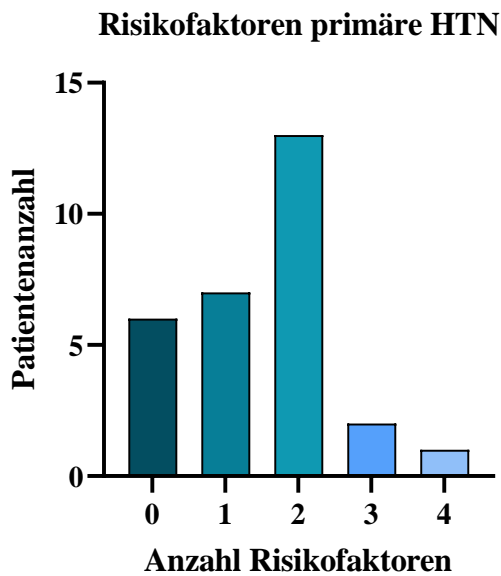


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit vorbekannter präoperativer Hypertonie (unter den Fragebogenrückläufern, insgesamt 23 Patienten)

Dabei entspricht der Anteil der Patienten mit einer vorbekannten Hypertonie 65%. Dieser Wert liegt somit deutlich über dem Gesamtdurchschnitt der Bevölkerung. Zum Vergleich können hier Zahlen des Robert-Koch-Instituts herangezogen werden, wonach in Deutschland im Durchschnitt 13% der Frauen und 18% der Männer von einer Hypertonie mit systolischen Blutdruckwerten über oder gleich 140mmHg bzw. diastolisch über oder gleich 90mmHg betroffen sind. Diese Zahlen beziehen sich dabei auf 8152 Menschen zwischen 18 und 79 Jahren in Deutschland in den Jahren von 2008 bis 2011 (H. Neuhauser, 2013).

Um mögliche andere Ursachen der Hypertonie zu identifizieren, wurden diese abgefragt. Wie in Tabelle 6 beschrieben, gaben nur zwei Patienten an, eine mögliche Ursache für eine sekundäre Hypertonie zu haben. Eine davon liegt austherapiert in der Vergangenheit („IgA-Nephritis 2012“).

### 3.1.6 Anzahl der Risikofaktoren einer primären Hypertonie



*Abbildung 13: Anzahl der Risikofaktoren für eine primäre Hypertonie unter allen 29 Fragebogenrückläufern*

Wie in Abbildung 13 zu sehen, gibt es in dieser Gruppe vergleichsweise wenige mögliche Ursachen für eine primäre Hypertonie. Vor allem zeigt sich, dass die meisten Patienten maximal zwei Risikofaktoren (gesamte Aufzählung der erfassten Risikofaktoren siehe Fragebogen im Anhang) vereinen, viele sogar weniger (siehe Abbildung 13). Nur drei Patienten vereinen drei oder vier Risikofaktoren in einer Person.

### Anzahl Risikofaktoren bei Patienten mit präoperativer Hypertonie

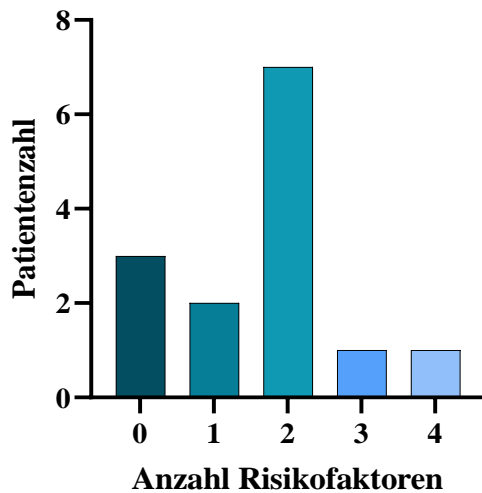


Abbildung 14: Anzahl der Patienten mit Hypertonie präoperativ, nach Anzahl der Risikofaktoren für primäre Hypertonie geordnet.

Wie in Abbildung 14 zu erkennen, haben auch Patienten ohne jeden Risikofaktor für eine primäre Hypertonie in unserer Kohorte eine präoperative Hypertonie.

Ebenfalls viel diskutierte Ursachen für eine arterielle Hypertonie bei MMD-Patienten sind die mit MMD assoziierten Erkrankungen, wie beispielsweise Nierenerkrankungen. Auch diese wurden innerhalb des Fragebogens erfasst. Hierbei haben nur zwei Patienten angegeben, jeweils an einem nicht näher bezeichneten Nierentumor bzw. einer (mittlerweile ausgeheilten) IgA-Nephritis gelitten zu haben. Insbesondere sei an dieser Stelle erwähnt, dass keiner der Patienten angab, an einer Nierenarterienstenose oder anderweitigen Nierenerkrankungen zu leiden, die eine Hypertonie verursachen könnten. Eine vollständige Auflistung der abgefragten Erkrankungen findet sich in Kapitel 3.1.2 (Komorbiditäten der Studienkohorte) bzw. im Anhang innerhalb des dort mitaufgeführten Fragebogens.

### 3.2 MMD und Hypertoniewerte aus klinischen Datenbanken

Durch die Dokumentation der Blutdruckdaten der Patienten, die eine Bypass-Operation erhalten hatten, ergab sich die Möglichkeit, diese prä- und postoperativ zu vergleichen. Dabei bezog sich die Herangehensweise hauptsächlich auf den Aspekt, ob sich eine eventuell eintretende Blutdruckänderung postoperativ zeigt. In den folgenden Darstellungen werden die Patienten verglichen, die sowohl eine Bypass-OP erhalten als auch im Fragebogen einen konkreten Blutdruckwert eingetragen haben.

#### MAP der gesamten operierten Patienten mit Fragebogen

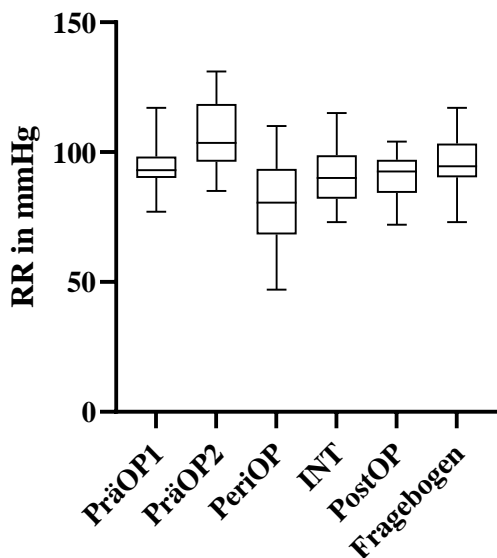


Abbildung 15: Blutdruckwerte der Patienten in mmHg des MAP. PräOP1 = Messwert am Abend vor der OP bzw. bei Patientenaufnahme, PräOP2 = ca. 10min vor Intubation, PeriOP = ca. 20min nach Intubation, INT = ca. 2h nach Extubation, PostOP = am Folgemorgen um 7:00 Uhr bzw. vor Verlegung von Intensivstation. Fragebogen = der im Fragebogen angegebene Wert.

Dargestellt sind die Werte von Minimum bis Maximum, die Werte innerhalb der Box stellen die Werte von der 25.-75. Perzentile dar. Die Mittellinie der Box entspricht dem Mittelwert. Die Gesamtzahl der Patienten beträgt  $n = 20$ , entsprechend allen Patienten mit OP und Fragebogen bzw. daraus hervorgehenden, vollständigen Blutdruckdaten-

sätzen. Ein Patient hatte zwar im Fragebogen postoperative Werte angegeben, die (erste) Bypass-Operation erfolgte aber extern vor Jahren, weshalb für diese Fragestellung zum OP-Zeitpunkt keine Blutdruckwerte vorlagen. Die weiteren Daten des Patienten aus dem Fragebogen wurden jedoch genutzt, da sie ebenfalls einen ansonsten korrekten Verlauf prä- bzw. postoperativ abbilden. Ein Fragebogenrückläufer ohne Blutdruckwert sowie eine externe OP ohne verfügbare Blutdruckwerte schließen die Lücke zu den insgesamt 23 Fragebogenrückläufern.

Dabei zeigt sich bei in diesem Fall gepaartem, einer Normalverteilung genügenden Daten in der Analyse mittels gepaartem T-Test zunächst kein wesentlicher Unterschied in den Blutdruckwerten postoperativ (Fragebogen) im Vergleich zu den präoperativen Messwerten bei einem P-Wert von 0,54. Bildet man nun Subgruppen von denjenigen Patienten, die postoperativ weniger oder keine Medikamente mehr nehmen müssen im Vergleich zu jenen, deren Medikation sich nicht verändert hat, zeigt sich ebenfalls kein wesentlicher Zusammenhang der soeben verglichenen Gruppe bei einem P-Wert von 0,91 (Medikamentenkonstanz) bzw. 0,29 (Medikamentenreduktion). Zum genaueren Vergleich ist hier die obige Darstellung nach Subgruppen getrennt aufgearbeitet.

### MAP der Patienten mit Medikamentenreduktion

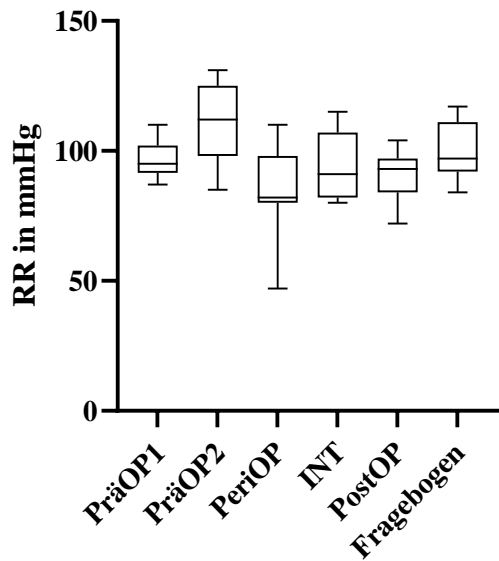


Abbildung 16: Blutdruckwerte der Subgruppe (n=11) mit Medikamentenreduktion postoperativ.

### MAP der Patienten ohne Medikamentenreduktion

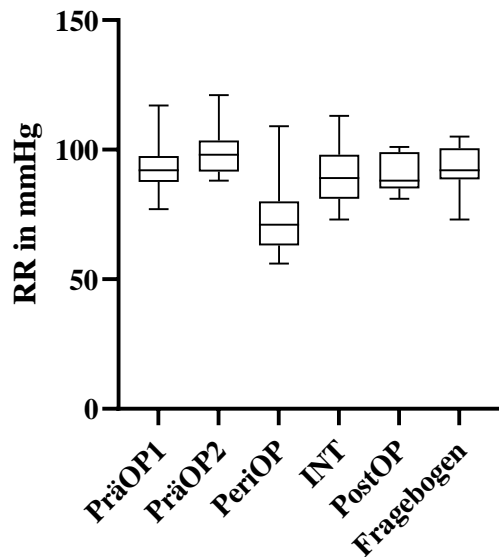


Abbildung 17: Blutdruckwerte der Subgruppe (n=9) ohne Medikamentenreduktion oder mit gleichbleibender Medikamentendosis postoperativ.



Tabelle 9: Mittelwerte der MAP zu in Abbildung 14-16 dargestellten Zeitpunkten in mmHg.

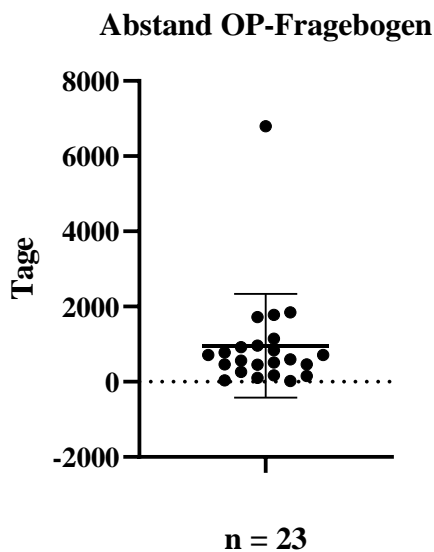
Zeitpunkt	Alle	Medikamentenreduktion	Medikamentenkonstanz
PräOP1	94,89	96,56	93,22
PräOP2	106,2	111,5	99,56
PeriOP	80,00	84,64	74,33
INT	92,50	94,55	90,00
PostOP	90,70	90,45	91,00
Fragebogen	96,15	99,00	92,67

Es zeigt sich sowohl in der Analyse der gesamten Gruppe als auch in den Subgruppenanalysen, dass die Mittelwerte des intraoperativen Blutdrucks (MAP) zwischen 74,33mmHg und 84,64mmHg schwanken. Vergleicht man nun die MAP-Blutdruckwerte aller Patienten präoperativ („PräOP1“) mit den intraoperativ gemessenen Blutdruckwerten („PeriOP“), zeigt sich im gepaarten T-Test ein signifikanter Unterschied der Werte mit einem P-Wert von 0,0092. Im Hinblick darauf, dass die Patienten präoperativ mit einem MAP-Mittelwert von 94,89mmHg liegen, fällt auf, dass die perioperativen MAP-Mittelwerte die Vorgabe eines perioperativen Blutdrucks von 80-90mmHg MAP bzw. eines Blutdrucks vergleichbar zur präoperativen Situation deutlich unterschreiten. Dies kann ein mögliches Zeichen einer intraoperativ zu niedrig gewählten Blutdruckeinstellung sein.

### 3.3 MMD und Medikamentenänderung nach OP

Innerhalb des Fragebogens wurden explizit die Medikamentensituation vor und nach einer stattgehabten Operation erfragt, da diese exogen den Blutdruck beeinflusst. In der folgenden Abbildung ist der zeitliche Abstand zwischen OP-Datum und Fragebogenabfrage in Tagen dargestellt. Der Median beträgt dabei 956 Tage (entsprechend 31 Monaten), das Minimum lag bei 22 Tagen, das Maximum bei 6793 Tagen. Bei einem Fall

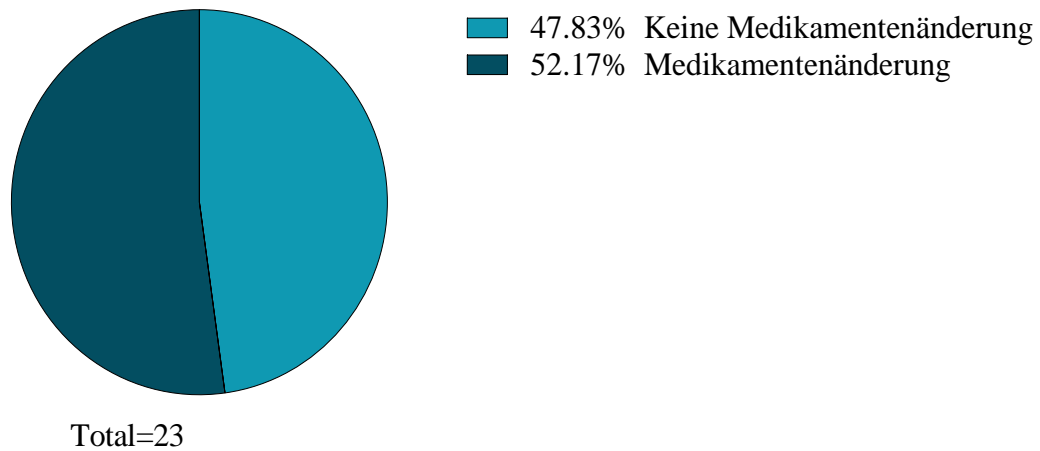
existierte nur eine Jahresangabe zum OP-Datum, das auch nicht intern rekonstruiert werden konnte. Es wurde der 01.01. des betreffenden Jahres angenommen. Der betreffende Fall wurde schon in Kapitel 3.2 angesprochen und hatte eine (erste) externe OP 2000. Für die weiteren Analysen in Bezug auf Medikamentenänderung etc. wurde dieser Fall weiterhin verwendet, da er hierbei (analog zu den anderen Patienten) ebenfalls einen prä- und postoperativen Verlauf aufweist.



*Abbildung 18: zeitlicher Abstand in Tagen zwischen OP-Datum und Fragebogenerfassung*

Im Folgenden dargestellt sind die Ergebnisse des Fragebogens. Sollte das betreffende Feld im Fragebogen unklar oder gar nicht markiert worden sein, wurde die erfragte Information, soweit möglich, aus den anderen Antworten innerhalb des Fragebogens oder den hinterlegten Medikationsdaten, beispielsweise in den Anästhesieprotokollen oder Meona, entnommen. Daraus ergab sich innerhalb der Rücksender des Fragebogens die hier dargestellte Verteilung der Medikationsänderungen postoperativ. In den folgenden Kuchendiagrammen sind alle Fragebogenrückläufer dargestellt, die eine Bypass-Operation erhalten haben und dementsprechend eine postoperative Medikamentenänderung erfahren haben können. Die Datensätze von 23 Patienten konnten so für diese Fragestellung genutzt werden.

### Medikamentenänderung postoperativ



*Abbildung 19: Darstellung der Patienten mit und ohne Medikamentenänderung postoperativ*

Wie in Abbildung 19 deutlich zu sehen, hatten von allen Patienten mit Operation etwas mehr als die Hälfte eine Änderung ihrer Blutdruckmedikation. Des Weiteren wurde erfragt, in welchem Ausmaß sich diese Änderung bewegt. Erfasst wurden dabei zunächst die Kategorien „keine Medikamente mehr notwendig“ und „weniger Medikamente notwendig“, jeweils im Vergleich zur Situation präoperativ. Daraus ergab sich wiederum folgende Verteilung:

### Medikamentenänderung postoperativ

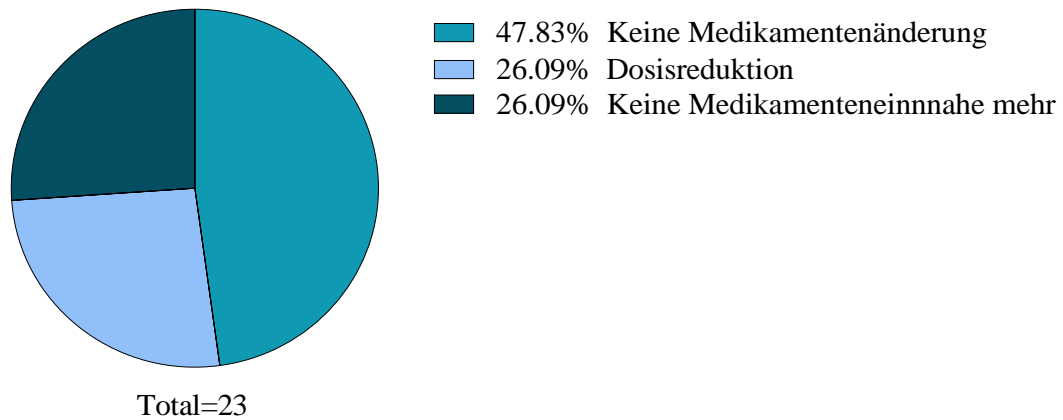
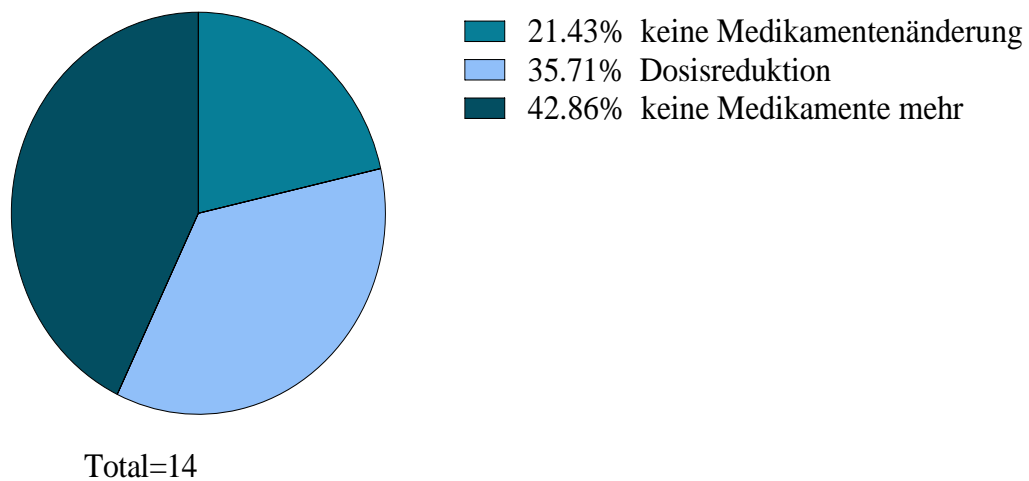


Abbildung 20: Medikamentenänderung aller Patienten

Wie hier zu erkennen, ist die Patientengruppe, die eine Medikamentenänderung erfahren hat, nahezu hälftig geteilt. Die eine Hälfte nimmt keine Medikamente mehr gegen Hypertonie ein, die andere Hälfte nimmt weniger als die präoperative Dosis ein.

Es kommt nun außerdem zum Tragen, dass nicht alle Patienten von vornherein eine Hypertonie hatten. Stellt man die oben aufgeführten Überlegungen nur für diejenigen Patienten an, die auch tatsächlich eine Hypertonie präoperativ hatten, ergeben sich nochmals andere Verteilungen, die im nächsten Schaubild verdeutlicht werden sollen. Dabei hatte ein Patient eine präoperative Hypertonie mit folgender Dosisreduktion angegeben, dies jedoch nach einer IgA-Nephritis, die seit 2012 ausbehandelt war. Aus diesem Grund wurde der betroffene Patient in diese Wertung nicht einbezogen, da seine Hypertonie als „abgeschlossenes Ereignis“ weit vor der Operation angesehen werden kann.

## Medikamentenänderung bei präoperativer Hypertonie



*Abbildung 21: Verteilung der Medikamentenänderung der Patienten, die eine präoperative Hypertonie angegeben haben.*

In der oben dargestellten Verteilung zeigt sich (erwartungsgemäß) eine noch größere Gruppe an Patienten, die eine Reduktion der Medikamentendosis erfahren haben oder sogar keine Blutdruckmedikation mehr benötigen. Im Einzelnen haben insgesamt 78,57% der Patienten mit einer präoperativ bekannten Hypertonie eine Reduktion ihrer Hypertoniemedikation erfahren, wobei 42,86% der genannten Patienten mit Dosisreduktion sogar überhaupt keine antihypertensive Medikation mehr benötigen. In welchem Ausmaß sich diese Medikamentenänderung im Detail bewegt, zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 10: Medikamentenänderung der Blutdruckmedikation innerhalb der Fragebogenrückläufer, ergänzt aus Anästhesieprotokollen etc. (sofern vollständige Datensätze verfügbar waren bzw. überhaupt eine Medikamenteneinnahme vorlag).

	Patient 3		Patient 4		Patient 6	
	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP
Ramipril mg	2,5	1,25	5,0	5,0	5,0	0,0
Lisinopril mg						
Elanapril mg						
Losartan mg						
Candesartan mg			47,5	20,0		
Metoprolol mg						
Bisoprolol mg						
Amlodipin mg						
Lercanidipin mg						
Indapamid mg						
HCT mg						
	Patient 11		Patient 18		Patient 20	
	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP
Ramipril mg					2,5	2,5
Lisinopril mg	5,0	5,0				
Elanapril mg			150,0	150,0		
Losartan mg					32,0	32,0
Candesartan mg					190,0	190,0
Metoprolol mg						
Bisoprolol mg						
Amlodipin mg					20,0	
Lercanidipin mg	2,5	2,5				
Indapamid mg					12,5	12,5
HCT mg					0,6	
	Patient 21		Patient 28		Patient 30	
	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP
Ramipril mg	5,0	2,5			5,0	2,5
Lisinopril mg						
Elanapril mg						
Losartan mg			16,0	16,0		
Candesartan mg						
Metoprolol mg						
Bisoprolol mg						
Amlodipin mg						
Lercanidipin mg						
Indapamid mg						
HCT mg						

	Patient 32		Patient 42		Patient 43	
	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP	PräOP	PostOP
Ramipril mg					5,0	0,0
Lisinopril mg						
Elanapril mg						
Losartan mg	16,0	8,0				
Candesartan mg			4,0	0,0		
Metoprolol mg						
Bisoprolol mg						
Amlodipin mg						
Lercanidipin mg						
Indapamid mg						
HCT mg						

### 3.4 MMD und Hirnvolumina

Im Folgenden werden die Ergebnisse dargestellt, die zeigen sollen, ob es Zusammenhänge zwischen Hypertonie (bzw. deren Verlauf postoperativ) und dem Hirnvolumen gibt. Dabei deutete die klinische Beobachtung darauf hin, dass es verschiedene Verlaufsformen der Erkrankung je nach Dauer und damit einhergehendem Grad der Atrophie des Gehirns gibt. Zur Objektivierung und Verifizierung dieser Annahme wurde das jeweilige Hirnvolumen berechnet. Da bei MMD-Patienten in der Regel die Gefäßstromgebiete im Einzelnen betroffen sind, ist hierbei zusätzlich eine Betrachtung getrennt nach Stromgebiet erfolgt. Dies hat den zusätzlichen Effekt, dass auch eine Volumenminderung in einem vergleichsweise kleinen Stromgebiet, die bezogen auf das Gesamthirnvolumen wenige Prozent ausmacht, nicht unbemerkt bleibt. Bildmorphologisch wurden die Patienten, je nachdem, ob durch die Volumetriedaten eine Atrophie belegt werden konnte, in chronische und nicht-chronische Patienten unterteilt. Letztlich eigneten sich Bildgebungsdaten von 44 Patienten für eine entsprechende volumetrische Auswertung.

Die Ergebnisse der Volumetrie finden sich in den nächsten zwei Abbildungen. Hieraus resultierte dann die Festlegung der Definition der unteren 20%-Perzentile zur volumetrisch festgelegten Untergrenze eines chronisch geschädigten/atrophierten

Gehirns. Da auch unilaterale Fälle vorliegen, erfolgte die Berechnung für jede Hemisphäre individuell. Das Volumen (WM und GM) betrug im Mittel 1010ml bei einer Spannweite von 805,9ml. Das Minimum betrug hierbei 582,6ml, das Maximum 1388ml (jeweils bezogen auf die Volumina beider Hemisphären).

### Hirnvolumina beider Hemisphären

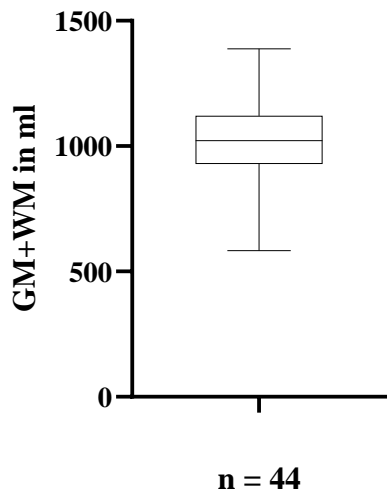


Abbildung 22: Hirnvolumina des gesamten Gehirns in ml.

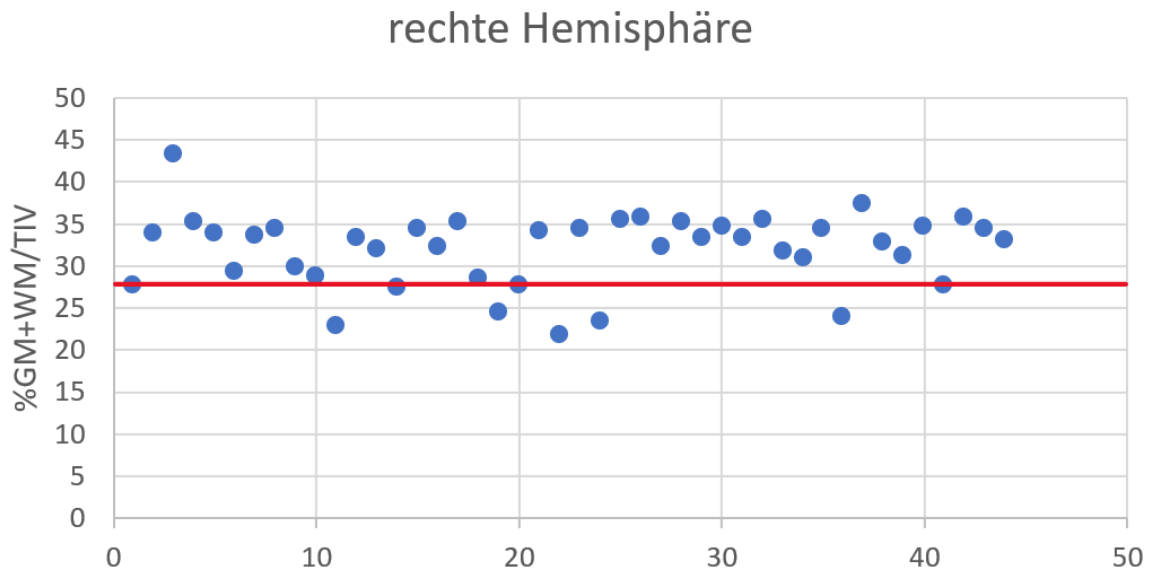


Abbildung 23: Verteilung der Werte bezogen auf die rechte Hemisphäre. Die 20%-Perzentile liegt hier bei 27,8%GM+WM/TIV.



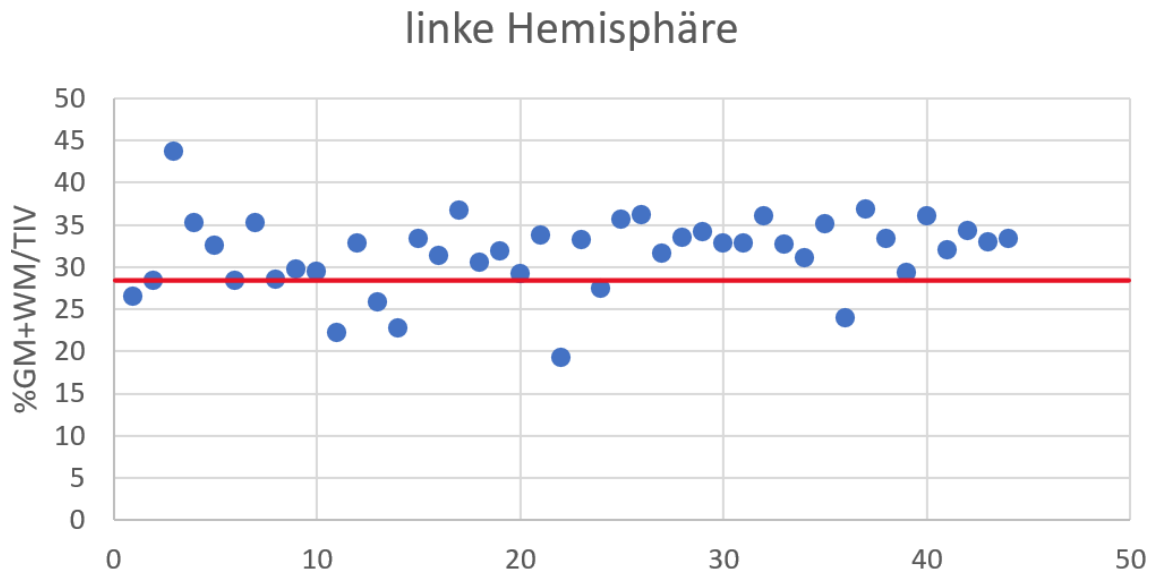


Abbildung 24: Korrespondierende Darstellung der Volumina der linken Hemisphäre insgesamt. Hier entspricht die 20%-Perzentile 28,4%GM+WM/TIV.

Die untere 20%-Perzentile für die rechte Hemisphäre lag bei 27,8%, für die linke Hemisphäre bei 28,4%.

Im Folgenden sind die so als atroph festgelegten Durchblutungsbereiche in Bezug auf die klinisch/bildgebende Einschätzung dargestellt. Dabei wurde zum einen der angiographische Eindruck bewertet, zum anderen der Bildeindruck im MRT. In Tabelle 11 sind dementsprechend die durch Volumetrien als atroph berechneten Bereiche farblich hervorgehoben dargestellt. Hierzu wurden die Datensätze der bis dahin operierten Patienten bzw. der Patienten mit vorliegenden, aktuellen Angiographien herangezogen; dies entspricht verbliebenen 41 Datensätzen. Zu Nr. 9 war keine vollständige, volumetrische Auswertung möglich, dennoch waren die vorhandenen MR-Daten zur Verwendung im Rahmen der Beurteilung der Intra- bzw. Interratervariabilität ausreichend (siehe Tabelle 12 und Tabelle 13).

Tabelle 11: Gelb markiert sind klinisch/bildgebend als chronisch eingestufte Patienten, grün eingefärbt die als nicht-chronisch eingestuften Patienten. In der rechten Tabellenhälfte sind, nach Versorgungsgebiet aufgeteilt, die Patienten jeweils mit 1 markiert und farblich hervorgehoben, die eine Atrophie in der Volumetrie vorweisen konnten, 0 bedeutet keine Atrophie. Die klinische Einschätzung erfolgte dabei durch die Betrachtung der Angiographien sowie durch die MR-Bilder.

Nr.	Angio-graphie rechts	Angio-graphie links	MRT rechts	MRT links	gesamte Hemisphäre rechts	ACA+ ACM rechts	ACP rechts	gesamte Hemisphäre links	ACA+ ACM links	ACP links
1	gelb	gelb	gelb	gelb	1	0	1	1	1	1
4	grün	grün	grün	grün	0	0	0	1	1	0
5	gelb	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
6	gelb	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
7	grün	grün	grün	grün	0	0	0	0	0	0
8	gelb	grün	gelb	gelb	0	0	0	0	0	0
9	gelb	gelb	grün	grün	-	-	-	-	-	-
10	grün	grün	grün	grün	0	0	1	0	0	1
11	grün	grün	grün	gelb	0	0	0	0	0	0
12	gelb	gelb	gelb	gelb	0	0	0	0	0	0
13	gelb	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
14	gelb	gelb	gelb	gelb	1	1	1	1	1	1
15	gelb	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
16	grün	gelb	grün	gelb	0	0	0	1	1	0
17	gelb	gelb	gelb	gelb	1	1	1	1	1	1
19	grün	grün	grün	grün	0	0	0	0	0	0
20	grün	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
21	gelb	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
22	gelb	gelb	gelb	gelb	0	0	0	0	0	0
23	gelb	gelb	gelb	gelb	1	1	1	0	0	0
24	gelb	gelb	gelb	gelb	0	1	1	0	0	0
25	gelb	gelb	gelb	grün	0	0	0	0	0	0
27	gelb	gelb	gelb	gelb	1	1	1	1	1	1
28	gelb	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
29	gelb	gelb	gelb	gelb	1	1	1	1	1	1
30	gelb	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
31	grün	grün	grün	grün	0	0	0	0	0	0
32	gelb	grün	grün	grün	0	0	0	0	0	0
34	gelb	grün	grün	grün	0	0	0	0	0	0
35	grün	grün	grün	grün	0	0	0	0	0	0
36	grün	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
37	grün	gelb	grün	grün	0	0	0	0	0	0
40	gelb	gelb	grün	gelb	0	0	0	0	0	0

41					0	0	0	0	0	0
42					1	1	1	1	1	1
43					0	0	0	0	0	0
44					0	0	0	0	0	0
47					1	1	0	0	0	0
48					0	0	0	0	0	0
49					0	0	0	0	0	0
54					0	0	0	0	0	0

Wie in Tabelle 11 zu erkennen, konnte der oben genannte klinische Eindruck insgesamt nicht bei jedem Patienten bildgebend nachgewiesen werden. Um diese Hypothese statistisch zu untermauern, wurde die Inter- bzw. Intraraterreliabilität mittels Cohens Kappa ermittelt. Dabei wurde zum einen die Intraraterreliabilität zwischen der Einschätzung der Angiographie-Daten und der MRT-Daten (Tabelle 11, linke Spalten, Markierungen in grün und gelb), zum anderen zwischen der Einschätzung der MRT-Daten zweier verschiedener Personen betrachtet (Tabelle 11, Vergleich linke Spalte MRT-Daten und rechte Spalte MRT-Daten). Das Ergebnis ist in den folgenden beiden Tabellen zusammengefasst.

*Tabelle 12: Vergleich der Bewertung eines Raters der Angiographie- und MRT-Daten (nicht seitengetreunte Betrachtung)*

		Rater 2 (MRT-Daten)	
		Chronisch	Nicht-chronisch
Rater 1 (Angiographie-Daten)	Chronisch	16	14
	Nicht-chronisch	2	9

*Tabelle 13: Vergleich der Bewertung zweier verschiedener Rater in Bezug auf die MRT-Datensätze (seitengetreunt)*

		Rater 2 (MRT-Daten)	
		Chronisch	Nicht-chronisch
Rater 1 (MRT-Daten)	Chronisch	16	14
	Nicht-chronisch	1	51

Anhand der Werte von Tabelle 12 und 13 wurde Cohens Kappa (K) als Maß für die Übereinstimmung der Rater herangezogen. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

Herleitung der Ergebnisse von Tabelle 12:

$$P_0=(16+9)/41=0,609$$

$$P(\text{chronisch, Rater 1})=(16+14)/n=30/41=0,731$$

$$P(\text{nicht chronisch, Rater 1})=11/41=0,268$$

$$P(\text{chronisch, Rater 2})=18/41=0,439$$

$$P(\text{nicht-chronisch, Rater 2})=23/41=0,560$$

$$P(\text{chronisch, beide})=P(\text{chronisch, Rater 1}) \times P(\text{chronisch, Rater 2})=0,731 \times 0,439=0,320$$

$$P(\text{nicht chronisch, beide})=P(\text{nicht chronisch, Rater 1}) \times P(\text{nicht-chronisch, Rater 2})=0,150$$

$$P_e(\text{zufällige Übereinstimmung beider Rater})=p(\text{chronisch, beide})+p(\text{nicht-chronisch, beide})=0,320+0,150=0,47$$

$$K=p_0-p_e/1-p_e=(0,609-0,47)/(1-0,47)=0,262$$

Herleitung der Ergebnisse von Tabelle 13:

$$P_0=(16+51)/82=0,817$$

$$P(\text{chronisch, Rater 1})=(16+14)/82=0,365$$

$$P(\text{nicht chronisch, Rater 1})=52/82=0,634$$

$$P(\text{chronisch, Rater 2})=17/82=0,207$$

$$P(\text{nicht-chronisch, Rater 2})=65/82=0,792$$

$$P(\text{chronisch, beide})=P(\text{chronisch, Rater 1}) \times P(\text{chronisch, Rater 2})=0,365 \times 0,207=0,075$$

$$P(\text{nicht chronisch, beide})=P(\text{nicht chronisch, Rater 1}) \times P(\text{nicht-chronisch, Rater 2})=0,634 \times 0,792=0,502$$

$$P_e(\text{zufällige Übereinstimmung beider Rater})=p(\text{chronisch, beide})+p(\text{nicht-chronisch, beide})=0,075+0,502=0,577$$

$$K=p_0-p_e/1-p_e=(0,817-0,577)/(1-0,577)=0,567$$

Dabei zeigt sich als Ergebnis von Tabelle 12, die die Intraratervariabilität der Angiographie- und MRT-Daten beschreibt, dass sich mit einem Kappa zwischen 0,21 und 0,40 insgesamt eine mittlere Übereinstimmung der Untersuchungsbewertungen ergibt.

Das Ergebnis von Tabelle 13 mit einem Kappa zwischen 0,41 und 0,6 stellt dagegen eine höhere Übereinstimmung der Bewertungen (zweier verschiedener Betrachter) dar. Dabei ist zu beachten, dass hierbei die gleiche Modalität betrachtet wurde (beide Male MRT-Datensätze), wohingegen davor (in Tabelle 12) die Angiographie- mit MRT-Datensätzen verglichen wurden.

Daraus lässt sich ableiten, dass eine Einschätzung des Krankheitsstatus je nach betrachteter Modalität sogar beim gleichen Betrachter zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann.

### 3.5 Arterielle Hypertonie, Medikamentenänderung und Gehirnatrophie

Im Verlauf hat sich die Frage gestellt, ob und wenn ja, wie sich eine vorhandene Gehirnatrophie auf die Medikamentenänderung postoperativ ausgewirkt hat. Dazu wurden die in Kapitel 3.4 erwähnten chronischen und nicht-chronischen Patienten in Bezug auf ihre Medikamentenänderung postoperativ betrachtet. Die Entscheidung, einen Patienten als chronisch einzustufen wurde ausgehend von der errechneten Atrophie der Volumetriedaten gefällt. Dabei wurde „jede“ Atrophie, also auch diejenigen Fälle, in denen nur in einzelnen Stromgebieten eine Atrophie nachgewiesen werden konnte, als chronisch gewertet. Dadurch wurden insgesamt zwölf Patienten als chronisch eingestuft. Von diesen zwölf Patienten gab es zu sechs Patienten Daten aus der Rückantwort des Fragebogens. Von diesen sechs Patienten gaben fünf im Fragebogen an, präoperativ eine Hypertonie gehabt zu haben. Von den als nicht-chronisch eingestuften Patienten gaben acht an, präoperativ eine Hypertonie gehabt zu haben, sieben gaben an, keine gehabt zu haben. Somit haben von den Patienten, die als chronisch gewertet wurden, 83% eine Hypertonie präoperativ angegeben. Dem gegenüber haben von den als nicht-chronisch gewerteten Patienten 53% eine präoperative Hypertonie angegeben.

*Tabelle 14: Verteilung der präoperativ angegebenen Hypertonie unter allen Patienten mit Volumetrieergebnis (zur Klassifikation in chronisch und nicht-chronisch) und Fragebogenrückläufern (n = 21).*

	Hypertonie präoperativ	keine Hypertonie präoperativ	gesamt
chronisch	5	1	6
nicht-chronisch	8	7	15

Die Angabe der Medikamentenreduktion wurde aus den Ergebnissen des Fragebogens (teils in Zusammenschau mit den Informationen aus verschiedenen Klinikprogrammen) entnommen. Dadurch ergab sich folgende Verteilung:

*Tabelle 15: Anzahl an Patienten mit Medikamentenreduktion im Vergleich zur Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe. Die Einteilung in chronische bzw. nicht-chronische Patienten wurde dabei anhand der Volumetriedaten gefällt.*

	Chronisch	nicht-chronisch
Medikamentenreduktion	5	5
Keine Medikamentenreduktion	0	10
Keine Medikamenteneinnahme	1 (davor auch keine)	2 (keine Medikamenteneinnahme mehr nötig)
Gesamt	6	15

Bei dieser Verteilung der Werte zeigte sich interessanterweise, dass ein weit höherer Anteil der Patienten, die als chronisch eingestuft wurden, im Vergleich zu den als nicht-chronisch eingestuften Patienten eine Medikamentenreduktion postoperativ erfahren hat. Daher wurden die beiden Gruppen zusätzlich mittels des Fisher-exact-Tests verglichen, um festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen den Gruppen (chronisch und nicht-chronisch) und dem Outcome in Form der Medikamentenreduktion gibt. Der Fisher-exact-Test wurde aufgrund der kleinen Gruppengrößen gewählt bzw. dem Chi-

Quadrat-Test vorgezogen. Wendet man diesen Test auf die beschriebenen Gruppen an, ergibt sich folgendes Ergebnis:

*Tabelle 16: Gruppe 1 entspricht den als chronisch eingestuften Patienten, Gruppe 2 den als nicht-chronisch eingestuften Patienten. Outcome 1 entspricht keiner Medikamentenänderung, Outcome 2 entspricht einer Medikamentenreduktion.*

	Outcome 1	Outcome 2	Gesamt
Gruppe 1	1	5	6
Gruppe 2	10	5	15
Gesamt	11	10	21

Bei einer Testung mittels des Fisher-exact-Tests entspricht der errechnete P-Wert 0,0635. Damit liegt er zwar über der Grenze von  $P=0,05$ , ab der ein Test als statistisch signifikant gewertet werden würde, er zeigt aber eine deutliche Tendenz zur Signifikanz, was der kleinen verwertbaren Gruppengröße geschuldet sein dürfte. Hierauf wird in der Diskussion detaillierter eingegangen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

An dieser Stelle werden die Hauptergebnisse der einzelnen Fragestellungen nochmals kurz zusammengefasst und dargestellt. Das Ergebnis des Fragebogens in Bezug auf Hypertonie stellt eine Prävalenz derselben unter MMD-Patienten von 65% dar. Dabei haben die meisten Patienten zwei Risikofaktoren für eine primäre Hypertonie. Viele haben einen oder sogar keine Risikofaktoren, wenige drei oder vier. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Hypertonie bei diesen (abgesehen von MMD) weitgehend

gesunden Patienten nicht auf das Vorhandensein primärer Ursachen zurückzuführen ist. Auch die mit MMD assoziierten Nierenerkrankungen oder Gefäßveränderungen sind in dieser Kohorte, die umfassende diagnostische Maßnahmen erfahren hat, nicht als Ursache für eine derart erhöhte Prävalenz der Hypertonie zu werten.

Im Vergleich der Hypertonie-Messwerte aus Meona, ICCA, den Anästhesieprotokollen und den Fragebogenrückläufern kann kein wesentlicher Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Blutdruckwerten festgestellt werden. Auch einzelne Subgruppen, beispielsweise diejenigen mit Medikamentenänderung, verglichen mit denjenigen ohne Medikamentenänderung postoperativ, zeigen keine großen Unterschiede. Es sei aber schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass diese Patienten bezüglich der Hypertonie immer medikamentös therapiert waren und sind. Deshalb wurden hier in erster Linie diesbezüglich keine größeren Unterschiede erwartet. Es war eher von Interesse, den Zeitpunkt der klinisch beobachteten Verbesserung der Blutdrucksituation einzugrenzen. Erwartet wurde, dass die Anpassung an die neue Blutdrucksituation postoperativ einige Wochen bis Monate dauern würde, wofür sich letztlich auch Belege fanden. Die beschriebenen Daten zeigen lediglich, dass eine direkt postoperative, „plötzliche“ Senkung des Blutdrucks nicht stattfand. Eine andere Auffälligkeit dieser Daten war der überraschend niedrige Blutdruck zum intraoperativen Zeitpunkt. Der perioperativ ermittelte Durchschnitts-Blutdruckwert der gesamten Kohorte liegt mit ca. 80,00mmHg MAP weit unter den durchschnittlichen Werten der Patienten vor der OP (94,89mmHg).

Zu den Ergebnissen des Fragebogens in Bezug auf die Medikamentenänderung postoperativ lässt sich sagen, dass etwas mehr als die Hälfte aller Patienten eine Änderung der Blutdruckmedikation postoperativ erfahren hat. In diesem Fall ist Änderung gleichbedeutend mit Dosisreduktion oder gänzlich abgesetzter Blutdruckmedikation, da es niemanden gab, bei dem eine Steigerung der Medikamentendosis notwendig gewesen wäre. Betrachtet man nur diejenigen, die auch präoperativ schon eine Hypertonie angegeben haben, steigt der Anteil an Patienten, die nun eine geringere Medikamentendosis erhalten oder keine Medikamente mehr nehmen müssen, noch weiter an. Unter den besagten Patienten hat nur rund ein Fünftel keine Medikamentenänderung erfahren, ein Drittel konnte die Medikamentendosis reduzieren und die Übrigen benötigten keine Blutdruckmedikation mehr. In Anbetracht der Tatsache, dass die Ergebnisse des direkten Vergleichs der Blutdruckwerte keine wesentlichen Unterschiede erbrachten, ist dieses



Ergebnis bemerkenswert. Hier zeigt sich, dass die Patientengruppe trotz gesenkter Medikation gleiche Blutdruckwerte erreicht. Das spricht für eine Verbesserung der Hypertonie an sich, da ein sonstiger Vergleich entweder steigende Blutdruckwerte oder eine höhere Medikamentendosis hervorbringen müsste.

In Bezug auf die Hirnvolumina der hierfür betrachteten Patienten konnte gezeigt werden, dass tatsächlich einige Patienten eine Atrophie des Anteils des Gehirns aufweisen, der zu dem betroffenen Gefäßabschnitt passt. Dabei wurde der Grenzwert, ab dem ein Abschnitt des Gehirns als atroph gewertet wird, in Zusammenschau mit der klinischen Einschätzung und den Volumetriedaten gesetzt. Dabei hat sich insgesamt gezeigt, dass die Einschätzung, ob ein Patient klinisch als chronisch gewertet wird (anhand der Erkrankungsdauer oder der Schwere der Betroffenheit) bzw. anhand der Angiographiedaten so eingestuft wird, eine nicht unerhebliche Schwierigkeit darstellt. Bei einigen Patienten war der angiographische Befund suggestiv für eine chronische Erkrankung, aber in den Volumetrien konnte keine wesentliche Atrophie festgestellt werden. Im Zusammenhang mit den Daten zur Medikamentenänderung aus dem Fragebogen wird deutlich, dass es eine Tendenz zur Signifikanz bei als chronisch eingestuften Patienten bezüglich der Medikamentenreduktion gibt. Zwar sind auch bei einigen Patienten ohne Gehirnatrophie postoperativ die Blutdruckmedikamente reduziert worden, bei den chronischen Patienten war das aber bei fünf von sechs Patienten der Fall. Daher begründet sich die Vermutung, dass insbesondere chronische Patienten von einer Operation im Hinblick auf eine Verbesserung der arteriellen Hypertonie profitieren.

#### 4.2 Diskussion der Methoden

Der folgende Teil lässt sich in die drei Hauptquellen der Daten, die für diese Studie ausgewertet wurden, unterteilen. Dies wären zum einen der Fragebogen, dann die Blutdruckwerte aus den klinischen Programmen und zuletzt die Bildgebungen der Patienten.

#### 4.2.1 Diskussion des Fragebogens

Die Formulierung des Fragebogens ergab sich teilweise direkt aus der Fragestellung der Arbeit. Zusätzlich wären einige Informationen auf anderem Wege nicht zu gewinnen gewesen. Dies schließt beispielsweise aktuelle Blutdruckwerte oder den Medikamentenbedarf, aber auch die Risikofaktoren für eine sekundäre Hypertonie ein. Zum Teil wurde mit dem Fragenkomplex zu assoziierten Erkrankungen ein Bereich abgedeckt, der auch in den klinikinternen Daten vorhanden gewesen sein kann. Um hier möglicherweise fehlende Daten zu ergänzen, wurden diese dennoch abgefragt. Hier schließt sich ein möglicher Kritikpunkt an, denn dadurch wurde der Fragebogen in einigen Unterpunkten recht lang. Außerdem mussten die Antwortenden grundlegende medizinische Begriffe kennen. Bei der Erstellung wurde darauf geachtet, dass (wenn möglich) auf unnötig komplizierte Fachausdrücke verzichtet wurde, dies ließ sich aber nicht immer umsetzen. Dies könnte letztlich zu geringeren Rückläuferzahlen geführt haben. Die zurückgeschickten Fragebögen waren allerdings weitestgehend sorgfältig ausgefüllt, was wir auf die medizinische Erfahrung der Patienten, die diese im Krankheitsverlauf erworben haben, zurückgeführt haben. Nichtsdestotrotz wäre vermutlich ein etwas kürzerer Bogen bzw. eine Kennzeichnung der Hauptfragen für den Patienten komfortabler gewesen. Bei bestehenden Unschlüssigkeiten oder dementsprechendem Vermerk des Patienten wurde in einzelnen Fällen telefonisch mit dem Hausarzt Rücksprache gehalten.

#### 4.2.2 Diskussion der Datenerhebung aus Klinikdatenbanken

Zu den aus Meona, ICCA und den Anästhesieberichten gewonnenen Daten lässt sich sagen, dass die Zeitpunkte (beispielsweise der Blutdruckdatenerhebung) vor allem im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der erhaltenen Medikamentendosen und die Verfügbarkeit ähnlich gewonnener Blutdruckmesswerte festgelegt wurden. In Bezug auf die zeitlich direkt um eine Operation akquirierten Werte entsprach die Verfügbarkeit derselben auch den Vorstellungen. Allerdings sind Abweichungen im Minutenbereich

von den gesetzten Zeitmarken möglich. Was die übrigen Werte angeht, so liegen die zeitlichen Abweichungen vom gesetzten Zeitpunkt etwas höher, da hier weniger häufig gemessen wurde. Die Messmethode stellt eine weitere mögliche Ungenauigkeit dar, da intraoperativ und auf der Intensivstation in der Regel eine invasive Messung vorgenommen wurde, während bei Aufnahme oder ambulant selbstverständlich die nicht-invasive Messmethode nach Riva-Rocci bevorzugt wurde. Insbesondere die Messwerte des Blutdrucks, die aus dem Fragebogen verwendet wurden, sind im Hinblick auf die Vergleichbarkeit anfällig, da sie in verschiedenen Praxen mit vermutlich unterschiedlichen Geräten erhoben wurden. Auch wissen wir nicht sicher, ob die für eine aussagekräftige Messung eigentlich erforderlichen Rahmenbedingungen, wie passende Größe der Blutdruckmanschette oder entsprechende Ruhezeit vor der Messung, eingehalten wurden. Aufgrund der organisatorischen Bedingungen und des Designs der Studie bezüglich dieses Aspekts der Fragestellung erschien es dennoch die beste Möglichkeit, die gewünschten Daten auf diese Art und Weise zu erheben. Beispielsweise scheinen auch die Werte PräOP1, die direkt vor der Einleitung der Narkose erhoben wurden, erheblich höher als die anderen Werte. Das ließe sich am ehesten damit erklären, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt verständlicherweise aufgeregter waren, und sich dadurch die erhöhte Blutdruckkonstellation ergab.

Grundsätzlich stellt sich ebenfalls die Frage nach Komorbiditäten von MMD, die ebenfalls eine Hypertonie auslösen können. In diesem Zusammenhang ist die in mehreren Studien beschriebene Komorbidität der fibromuskulären Dysplasie zu erwähnen (de Vries et al., 2003, Kaneko et al., 2004). Eine Studie, die die Komorbidität von Patienten mit fibromuskulärer Dysplasie und Nierenarterienstenose erfasste, zeigte eine Beteiligung der intrakraniellen Arterien bei 8% der Fälle (Mishima et al., 2018). Hier sind vor allem Gefäße der Nieren und des Gehirns betroffen, aber auch andere Manifestationen werden berichtet. Insbesondere Kinder fallen hierbei mit multifokalen zerebralen Ischämien und V.a. eine Intimahyperplasie auf. In einer Studie zu diesem Thema werden 63% Nierenarterienstenosen genannt, 72% haben eine systemische Arteropathie, 35% der Patienten haben ebenfalls eine diagnostizierte MMD (Kirton et al., 2013). Dieses gemeinsame Auftreten von MMD, Nierenarterienstenosen sowie Stenosen anderer (Abdominal-)Gefäße lässt vermuten, dass eine fibromuskuläre Dysplasie Gemeinsamkeiten mit MMD haben könnte (de Vries et al., 2003, Kaneko et al., 2004). Diese (seltene)

Koinzidenz ist deshalb interessant, da die Prävalenz von Patienten mit MMD und Nierenarterienstenosen aufgrund der Verzerrung durch eben genannte Patientengruppe möglicherweise zu hoch eingeschätzt wurde. Daran gebunden sind dann ebenfalls die kausalen Begründungen für Hypertonie bei diesen Patienten. Insbesondere kaukasische Kohorten scheinen hierfür gefährdet zu sein, da eine höhere intrakranielle Beteiligung bei fibromuskulärer Dysplasie mit Nierenarterienstenose und Hypertonie vorliegt als bei Probanden japanischer Herkunft (Mishima et al., 2018).

Perspektivisch kann überdacht werden, ob die hohe Prävalenz der Hypertonie bei MMD-Patienten ohne fibromuskuläre Dysplasie nicht viel mehr mit der zerebralen Minderdurchblutung in Zusammenhang stehen könnte, da in unserem Patientenkollektiv keine Hinweise auf Komorbiditäten der Nierenarterien vorlagen.

#### 4.2.3 Diskussion des neuroradiologischen Aspekts der Fragestellung

Die Erfassung der Daten aus den Bildgebungen erscheint eine sehr objektive Methode zu sein. Ein möglicher Kritikpunkt an diesem Ansatz ist, dass nicht alle Bildgebungen in gleichem zeitlichem Abstand im Vergleich zur Operation erfasst wurden. Zugunsten der Qualität und damit der Vergleichbarkeit der Bildgebungen wurden stets möglichst neue und dünnschichtige Aufnahmen gewählt, die jedoch meist im Rahmen der direkten präoperativen Diagnostik erfolgten. Ein weiterer möglicher Kritikpunkt wäre, dass die Berechnung der Zuordnung zu grauer/weißer Substanz und Liquor/nicht Hirnmasse unter anderem aufgrund der manuell eingezeichneten Infarktareale erfolgte. Diese sind daher unter Umständen, je nach Bewertung des Untersuchers, nicht immer gleich. Um Schwankungen hierbei zu vermeiden, wurden alle Infarktareale von der gleichen Person eingezeichnet und im Anschluss von einem Neuroradiologen kontrolliert beziehungsweise, falls nötig, korrigiert. Auf diese Weise sollten Schwankungen in der Wertung gewisser Areale als Infarkt minimiert werden. So sollte ein möglichst vergleichbares Abbild der Volumenverteilung der Gehirnmasse der Patienten entstehen, aufgrund dessen die Einteilung der Patienten in chronisch und nicht-chronisch erfolgte. Diese Information

ließ sich wiederum in Bezug zur Medikamentenänderung postoperativ setzen. Dabei zeigte sich lediglich eine Tendenz zur Signifikanz dahingehend, dass vor allem chronische Patienten postoperativ eine Medikamentenreduktion erfahren. Um eine bessere Aussagekraft der statistischen Tests zu erreichen, wäre eine größere Patientengruppe notwendig. Auf Grund der Verteilung der Werte in unserer Kohorte kann allerdings davon ausgegangen werden, dass schon ca. doppelt so viele Patienten ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis liefern könnten. Diese Patientenzahlen wären selbst bei dieser seltenen Erkrankung in einem Zentrum wie Tübingen ohne weiteres erreichbar.

#### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse des Fragebogens gaben, trotz der in Kapitel 4.2 genannten Erschwernisse, mit guten Rückläuferzahlen (54%) und vor allem sorgfältig ausgefüllten Fragebögen insgesamt ein repräsentatives Abbild der aktuellen Patientenkohorte ab. Die durch ihre chronische und seltene Erkrankung medizinisch professionalisierten Patienten haben alles in allem zuverlässige und schlüssige Daten geliefert. Wo notwendig, wurden diese durch die vorhandenen Informationen aus Meona etc. ergänzt. Beispielsweise wurde bei manchen Fragebögen von den Patienten sorgfältigerweise bei „Hirntumor“ unbekannt markiert. Dies wurde allerdings bei jedem Patienten präoperativ nochmals abgeschlossen.

Die Ergebnisse der Hypertoniemessung sind insbesondere deshalb zu relativieren, da alle Patienten unter ständiger Therapie ihrer Hypertonie standen. Demzufolge sind die normalen präoperativen Blutdruckwerte eher als Zeichen einer guten hausärztlichen Betreuung zu sehen, als unverfälschter Ausgangswert sind sie aber nur unter Vorbehalt zu verwenden. Ebenso sei an dieser Stelle erneut auf die Probleme der Vergleichbarkeit der Messmethode und der Zeitpunkte verwiesen. Insgesamt wird daher die Aussage zur Medikamentenänderung als aussagekräftigerer Parameter und für die langfristige Blutdruckentwicklung als wegweisend angesehen. Dabei könnte man sogar so weit

gehen, zu sagen, dass ein postoperativ konstanter Blutdruck bei dem genannten Anteil an Blutdrucksteigerung, der sonst zu erwarten gewesen wäre, sicherlich noch als Teilerfolg gesehen werden kann. Da dies jedoch schwer zu überprüfen ist, muss diese Schlussfolgerung zunächst spekulativ bleiben.

Das „direkte“ Ergebnis der Volumetrie, dass manche Patienten in dem von MMD betroffenen Gefäßversorgungsgebiet eine Gehirnatrophie zeigen, kann als schlüssiges Ergebnis gelten. Seine Pathogenese ist ebenfalls einleuchtend, da die betroffenen Gebiete im Gehirn mehr Infarktvolumen verzeichnen. Interessant wäre ebenfalls, ob es nicht nur allein dem Infarktvolumen anzulasten ist, dass eine Atrophie berechnet wurde, sondern auch ob es davon abgesehen zu einer Volumenminderung der grauen/weißen Substanz selbst (durch die Minderversorgung) kommt. Zwischen klinischer Einschätzung der Patienten aus den Angiographiedaten bzw. den MRT-Datensätzen und den berechneten Volumetriedaten in Tabelle 11 zeigen sich einige Unterschiede. Es finden sich jedoch mehrere Ansätze, die dieses manchmal vorhandene Missverhältnis erklären können. Zunächst einmal ist der Bildeindruck in der Angiographie zwar sehr umfassend den Gefäßstatus betreffend, er zeigt jedoch nicht, wie viel Gehirnmasse eventuell schon untergegangen ist. Der Grad der Kollateralisierung, der in der Angiographie auch sichtbar wird, kann dafür zwar indirekte Hinweise liefern, eine absolute Aussage ist damit aber nicht möglich. Ebenso wird in der Angiographie eine hochgradige Stenose eines Gefäßes mit einem relativ kleinen Versorgungsgebiet, bezogen auf das gesamte Gehirn, womöglich in seinem Einfluss überschätzt. Was die klinische Einschätzung des MRT angeht, so liegt hier teilweise die gleiche Problematik vor: ein schwer betroffenes, kleines Gebiet verleitet zur Einschätzung der „Atrophie“ der betrachteten Hemisphäre, obwohl der eigentlichen Volumeneffekt nicht so groß ist. Ebenfalls hat sich die Einschätzung der Atrophie, abgesehen von der Läsionslast, mit bloßem Auge als schwierig erwiesen. Die genannten Gründe stellen sowohl Erklärungen für ein Über- als auch ein Unterschätzen der Gehirnatrophie dar.

Zum letzten Teil der Interpretation beziehungsweise zur Verknüpfung der Ergebnisse aus den Fragebögen bezüglich der Medikamentenänderung und den Volumetrien bleibt zu sagen, dass die Ergebnisse vielversprechend sind. Sie konnten zwar keine statistische Signifikanz erreichen, was allerdings nicht gleichbedeutend mit klinischer Signifikanz ist. Bei diesen kleinen Patientenzahlen kann es schon als vielversprechend gelten, so eine

Tendenz zu entdecken. Wenn sich diese schon bei den kleinen Fallzahlen so deutlich zeigt, wären weitere Untersuchungen, die dann auch gezielter auf diese Fragestellung ausgerichtet sein könnten, vielversprechend. Es wäre auch im Hinblick auf eine mögliche Konsequenz in der klinischen Patientenbetreuung interessant, diese Zusammenhänge weiter zu klären. So könnte beispielsweise ein gut kontrollierter Blutdruckverlauf ein Hinweis auf die Krankheitsprogression und letztlich eine Entscheidungshilfe zur Wahl des richtigen Operationszeitpunktes sein. Im Umkehrschluss könnte die Besserung einer vorbestehenden Hypertonie eine gute Prognose für die Patienten postoperativ bedeuten.

Ein weiterer Ansatzpunkt für mögliche zukünftige Fragestellungen könnte sich aus den bisher nicht genutzten Informationen über die Verteilung der Atrophie auf die graue und weiße Substanz, bezogen auf die Gefäßstromgebiete, ergeben. Möglicherweise ist die Verteilung der Atrophie auf die Gewebetypen schon vor Eintritt großflächig ischämischer Areale verändert, so dass wiederum eine Änderung des Verhältnisses der grauen und weißen Substanz andernorts beim gleichen Patienten ein weiterer Parameter der Krankheitsprogression sein könnte.

Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch die Frage nach dem Zusammenhang der Ergebnisse aus den Volumetrien und den Ergebnissen der psychologischen Testungen, die zu jedem Patienten mit stattgehabter Operation vorliegen. Potenziell lassen sich hierbei Rückschlüsse aus den Testungen auf das Atrophiegebiet bzw. auf ein möglicherweise zukünftiges Atrophiegebiet ziehen. Auch wäre dabei die Verknüpfung mit den Ergebnissen des Fragebogens möglich. Dadurch könnte sich die klinische Relevanz der Aussage zu den Blutdruckverläufen weiter verifizieren lassen, falls die Patienten mit postoperativ niedrigerem Medikationsbedarf auch in der psychologischen Testung im Vergleich zu ihren präoperativen Ergebnissen eine Verbesserung zeigen würden. Dies würde auch den aktuellen klinischen Beobachtungen entsprechen.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die kleinen Fallzahlen bei dieser seltenen Erkrankung die wohl größte Herausforderung sowohl für die Diagnosestellung als auch die Therapie und letztlich Forschung an diesem Krankheitsbild darstellen. Daher sind prospektive Studiendesigns mit vielen Patienten, die statistisch ein höheres Aussageniveau hätten, leider aus pragmatischen Gründen kaum umsetzbar. Nichtsdestotrotz kann in

Zusammenschau mehrerer Parameter durchaus ein Informationsgewinn mit klinischer Relevanz entstehen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich durch die Erfassung von Daten aus verschiedenen Quellen die meisten Teilfragestellungen beantworten ließen, bzw. zumindest eine deutliche Eingrenzung der ursprünglichen Fragestellung möglich war. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Prävalenz der Hypertonie bei MMD-Patienten deutlich höher lag als in der Normalbevölkerung. Dabei gab es wenige andere mögliche Ursachen einer primären Hypertonie in der Studienpopulation, was nahelegt, dass der zerebrale Perfusionsstatus eine Hauptursache der Hypertonie ist. Unterstützt wird diese Annahme durch die Dosisreduktion der Antihypertensiva, die bei einem überwiegenden Anteil der Patienten mit präoperativer Hypertonie postoperativ möglich war. Dass dabei keine wesentliche Änderung der Blutdruckmesswerte nachvollziehbar war, liegt unserer Ansicht nach daran, dass die Patienten jederzeit bestmöglich medikamentös eingestellt waren, um ihr Komplikationsrisiko bezüglich der Grunderkrankung möglichst gering zu halten. Somit ist die postoperative Medikationsänderung unserer Ansicht nach aussagekräftiger als die Messung eines einzelnen Blutdruckwerts. Zudem wird durch eine Medikamentendosisänderung zusätzlich eine indirekte Aussage über einen längerfristigen Zustand getätigt, da eine Dosisänderung üblicherweise nicht aufgrund einer einzelnen Messung vorgenommen wird, sondern die mitbetreuenden Allgemeinmediziner in der Regel eine Tendenz über einen längeren Zeitraum abwarten, bevor endgültig eine Änderung einer Dauermedikation vorgenommen wird.

Ein vorwiegend für die eigene weitere klinische Beobachtung wichtiges Ergebnis der Betrachtung der Hypertoniewerte intraoperativ ist, dass meist der prä- und postoperative MAP deutlich unterschritten wurde. Generell sollte zukünftig darauf geachtet werden, dass das intraoperative Blutdruckmanagement insbesondere die präoperativ gemessenen Werte als Grundlage verwendet.



Die Studien der Hirnvolumina der MMD-Patienten haben gezeigt, dass es eine Atrophie im entsprechenden Versorgungsgebiet des jeweiligen pathologischen Gefäßes gibt. Ein Zusammenhang zwischen Medikamentenänderung und Atrophie der entsprechenden Areale des Gehirns konnte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Die Tendenz zur statistischen Signifikanz war jedoch gegeben. In Anbetracht der geringen Fallzahlen ist das unserer Ansicht nach ein Ansatz, der unbedingt mit einer größeren Patientengruppe verfolgt werden sollte. Die vorhandenen Ergebnisse legen nahe, dass statistisch aussagekräftigere Zahlen in naher Zukunft mit vorhandenen Patienten erreicht werden können. In einer Weiterentwicklung dieses Ansatzes wäre es vorstellbar, den Blutdruck bzw. die Blutdruckmedikation als Surrogatparameter zur Kontrolle des Therapieverlaufs zu nutzen. Auch ein Einfließen dieses Parameters in die Entscheidung über den OP-Zeitpunkt wäre denkbar, zumal der Verlauf der Blutdruckmedikation ein ohne weiteres verfügbares diagnostisches „Instrument“ wäre. Letztlich stellte die klinische Einstufung in chronische bzw. nicht-chronische Patienten aufgrund der Angiographie- bzw. MRT-Daten eine nicht unerhebliche Schwierigkeit dar. Es gibt zwar die Einteilung in Stadien anhand der Angiographie-Darstellung, allerdings ist für die Einschätzung des Gesamtstatus ebenfalls relevant, ob sich die Veränderungen auf ein letztlich recht kleines Gefäßversorgungsgebiet beschränken oder nicht. In Zusammenschau mit den aus den Volumetriedaten errechneten Atrophieergebnissen wäre eine weitere Korrelation z.B. mit den Ergebnissen der präoperativ routinemäßig durchgeführten psychologischen Testung interessant. Damit könnte abgebildet werden, welches Ausmaß an Atrophie tatsächlich zu einer funktionellen Einschränkung führt und in welchem Ausmaß und welcher Spannweite sich diese Befunde in der Angiographie widerspiegeln.

Insgesamt stellen Studien an einer seltenen Erkrankung wie MMD eine große Herausforderung an die Umsetzenden dar, da die Fallzahlen oft nicht ausreichend für entsprechende statistisch aussagekräftige Ergebnisse sind. In diesem Fall konnte durch die Zentrumsfunktion, die das UKT bei MMD-Patienten hat, eine entsprechend große Gruppe an Patienten zusammengestellt werden. Perspektivisch wären vor allem die Betrachtungen der Hirnvolumina und des Medikamentenverlaufs mit den seither dazu gekommenen Patientendaten für weitere Untersuchungen vielversprechend, da hier offensichtlich mit nur wenigen zusätzlichen Patienten bereits ein statistisch signifikantes

Ergebnis erreichbar sein könnte. Auch eine noch engere Zusammenarbeit mit weiteren Zentren, die sich der Behandlung dieser Erkrankung verschrieben haben, wäre in diesem Sinne hilfreich.

- ACKER, G., GOERDES, S., SCHNEIDER, U. C., SCHMIEDEK, P., CZABANKA, M. & VAJKOCZY, P. 2015. Distinct clinical and radiographic characteristics of moyamoya disease amongst European Caucasians. *Eur J Neurol*, 22, 1012-7.
- AMLIE-LEFOND, C., FLANAGAN, J., KANTER, J. & DOBYNS, W. B. 2018. The Genetic Landscape of Cerebral Steno-Occlusive Arteriopathy and Stroke in Sickle Cell Anemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27, 2897-2904.
- AOYAGI, M., FUKAI, N., YAMAMOTO, M., NAKAGAWA, K., MATSUSHIMA, Y. & YAMAMOTO, K. 1996. Early development of intimal thickening in superficial temporal arteries in patients with moyamoya disease. *Stroke*, 27, 1750-4.
- ARIAS, E. J., DERDEYN, C. P., DACEY, R. G., JR. & ZIPFEL, G. J. 2014. Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. *Neurosurgery*, 74 Suppl 1, S116-25.
- BANG, O. Y., FUJIMURA, M. & KIM, S. K. 2016. The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *J Stroke*, 18, 12-20.
- CAO, Y., KOBAYASHI, H., MORIMOTO, T., KABATA, R., HARADA, K. H. & KOIZUMI, A. 2016. Frequency of RNF213 p.R4810K, a susceptibility variant for moyamoya disease, and health characteristics of carriers in the Japanese population. *Environ Health Prev Med*, 21, 387-390.
- CHUNG, J. W., KIM, D. H., OH, M. J., CHO, Y. H., KIM, E. H., MOON, G. J., KI, C. S., CHA, J., KIM, K. H., JEON, P., YEON, J. Y., KIM, G. M., KIM, J. S., HONG, S. C. & BANG, O. Y. 2018. Cav-1 (Caveolin-1) and Arterial Remodeling in Adult Moyamoya Disease. *Stroke*, 49, 2597-2604.
- DAVIS, T. K., HALABI, C. M., SIEFKEN, P., KARMARKAR, S. & LEONARD, J. 2013. Aggressive blood pressure control for chronic kidney disease unmasks moyamoya! *Clin Kidney J*, 6, 495-9.
- DE VRIES, R. R., NIKKELS, P. G., VAN DER LAAG, J., BROERE, G. & BRAUN, K. P. 2003. Moyamoya and extracranial vascular involvement: fibromuscular dysplasia? A report of two children. *Neuropediatrics*, 34, 318-21.
- DHAWAN, S. R., SAHU, J. K., VYAS, S., SINGHI, S. C. & SINGHI, P. D. 2018. Pyogenic Meningitis Complicated with Extensive Central Nervous System Vasculitis and Moyamoya Vasculopathy. *J Pediatr Neurosci*, 13, 343-345.
- DIBI, A., MAANA, Z., JABOURIK, F. & BENTAHILA, A. 2017. [Moyamoya disease associated with kidney angiodyplasia in a child]. *Arch Pediatr*, 24, 476-479.
- FUCHS, F. D., FRANCESCONI, C. R., CARAMORI, P. R., DA SILVA JUNIOR, R., FINGER, C. & COSTA, L. F. 2001. Moyamoya disease associated with renovascular disease in a young African-Brazilian patient. *J Hum Hypertens*, 15, 499-501.
- FUJIMURA, M. & TOMINAGA, T. 2015. Diagnosis of moyamoya disease: international standard and regional differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 55, 189-93.
- FUKUI, M., KONO, S., SUEISHI, K. & IKEZAKI, K. 2000. Moyamoya disease. *Neuropathology*, 20 Suppl, S61-4.
- GOYAL, M. S., HALLEMEIER, C. L., ZIPFEL, G. J., RICH, K. M., GRUBB, R. L., JR., CHICOINE, M. R., MORAN, C. J., CROSS, D. T., 3RD, DACEY, R. G., JR. & DERDEYN, C. P. 2010. Clinical features and outcome in North American adults

- with idiopathic basal arterial occlusive disease without moyamoya collaterals. *Neurosurgery*, 67, 278-85.
- GUO, D. C., PAPKE, C. L., TRAN-FADULU, V., REGALADO, E. S., AVIDAN, N., JOHNSON, R. J., KIM, D. H., PANNU, H., WILLING, M. C., SPARKS, E., PYERITZ, R. E., SINGH, M. N., DALMAN, R. L., GROTTA, J. C., MARIAN, A. J., BOERWINKLE, E. A., FRAZIER, L. Q., LEMAIRE, S. A., COSELLI, J. S., ESTRERA, A. L., SAFI, H. J., VEERARAGHAVAN, S., MUZNY, D. M., WHEELER, D. A., WILLERSON, J. T., YU, R. K., SHETE, S. S., SCHERER, S. E., RAMAN, C. S., BUJA, L. M. & MILEWICZ, D. M. 2009. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet*, 84, 617-27.
- H. NEUHAUSER, M. T., U. ELLERT 2013. Blutdruck in Deutschland 2008–2011. *Bundesgesundheitsbl* 2013:56:795–801.
- HALLEMEIER, C. L., RICH, K. M., GRUBB, R. L., JR., CHICOINE, M. R., MORAN, C. J., CROSS, D. T., 3RD, ZIPFEL, G. J., DACEY, R. G., JR. & DERDEYN, C. P. 2006. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke*, 37, 1490-6.
- HALLEY, S. E., WHITE, W. B., RAMSBY, G. R. & VOYTOVICH, A. E. 1988. Renovascular hypertension in moyamoya syndrome. Therapeutic response to percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Hypertens*, 1, 348-52.
- HAN, D. H., KWON, O. K., BYUN, B. J., CHOI, B. Y., CHOI, C. W., CHOI, J. U., CHOI, S. G., DOH, J. O., HAN, J. W., JUNG, S., KANG, S. D., KIM, D. J., KIM, H. I., KIM, H. D., KIM, M. C., KIM, S. C., KIM, S. C., KIM, Y., KWUN, B. D., LEE, B. G., LIM, Y. J., MOON, J. G., PARK, H. S., SHIN, M. S., SONG, J. H., SUK, J. S., YIM, M. B. & KOREAN SOCIETY FOR CEREBROVASCULAR, D. 2000. A co-operative study: clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir (Wien)*, 142, 1263-73; discussion 1273-4.
- HAUSER, T. K., SEEGER, A., BENDER, B., KLOSE, U., THUROW, J., ERNEMANN, U., TATAGIBA, M., MEYER, P. T., KHAN, N. & RODER, C. 2019. Hypercapnic BOLD MRI compared to H(2)(15)O PET/CT for the hemodynamic evaluation of patients with Moyamoya Disease. *Neuroimage Clin*, 22, 101713.
- HORI, S., KASHIWAZAKI, D., YAMAMOTO, S., ACKER, G., CZABANKA, M., AKIOKA, N., KUWAYAMA, N., VAJKOCZY, P. & KURODA, S. 2018. Impact of Interethnic Difference of Collateral Angioarchitectures on Prevalence of Hemorrhagic Stroke in Moyamoya Disease. *Neurosurgery*.
- HOSHINO, H., IZAWA, Y., SUZUKI, N. & RESEARCH COMMITTEE ON MOYAMOYA, D. 2012. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 52, 295-8.
- HUANG, S., GUO, Z. N., SHI, M., YANG, Y. & RAO, M. 2017. Etiology and pathogenesis of Moyamoya Disease: An update on disease prevalence. *Int J Stroke*, 12, 246-253.
- IKEDA, E. 1991. Systemic vascular changes in spontaneous occlusion of the circle of Willis. *Stroke* 22 (11): 1358-1362.
- IKEZAKI, K. 2001. Moyamoya Disease. *Thieme International*, 66.

- IKEZAKI, K., HAN, D. H., KAWANO, T., KINUKAWA, N. & FUKUI, M. 1997. A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke*, 28, 2513-2517.
- IM, S. H., CHO, C. B., JOO, W. I., CHOUGH, C. K., PARK, H. K., LEE, K. J. & RHA, H. K. 2012. Prevalence and epidemiological features of moyamoya disease in Korea. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 14, 75-8.
- IRIKURA, K., MIYASAKA, Y., KURATA, A., TANAKA, R., FUJII, K., YADA, K. & KAN, S. 1996. A source of haemorrhage in adult patients with moyamoya disease: the significance of tributaries from the choroidal artery. *Acta Neurochir (Wien)*, 138, 1282-6.
- 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, S187-90.
- JANSEN, J. N., DONKER, A. J., LUTH, W. J. & SMIT, L. M. 1990. Moyamoya disease associated with renovascular hypertension. *Neuropediatrics*, 21, 44-7.
- JEA, A., SMITH, E. R., ROBERTSON, R. & SCOTT, R. M. 2005. Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: outcome after surgical revascularization. *Pediatrics*, 116, e694-701.
- 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, 242-6.
- KANEKO, K., SOMEYA, T., OHTAKI, R., YAMASHIRO, Y., YAMATAKA, A., IIZUKA, Y., FUKUMURA, Y. & SUDA, K. 2004. Congenital fibromuscular dysplasia involving multivessels in an infant with fatal outcome. *Eur J Pediatr*, 163, 241-4.
- KIRTON, A., CRONE, M., BENSELER, S., MINEYKO, A., ARMSTRONG, D., WADE, A., SEBIRE, G., CROUS-TSANACLIS, A. M. & DEVEBER, G. 2013. Fibromuscular dysplasia and childhood stroke. *Brain*, 136, 1846-56.
- KONO, S., OKA, K. & SUEISHI, K. 1990. Histopathologic and morphometric studies of leptomeningeal vessels in moyamoya disease. *Stroke*, 21, 1044-1050.
- KRAEMER, M. 2008. Moyamoya Disease in Europeans. *Stroke*, 2008;39:3193-3200.
- KURODA, S. & HOUKIN, K. 2008. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 7, 1056-66.
- KUROKAWA, T., TOMITA, S., UEDA, K., NARAZAKI, O., HANAI, T., HASUO, K., MATSUSHIMA, T. & KITAMURA, K. 1985. Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol*, 1, 274-7.
- LEE, Y., LIM, Y. S., LEE, S. T. & CHO, H. 2018. Pediatric renovascular hypertension: Treatment outcome according to underlying disease. *Pediatr Int*, 60, 264-269.
- 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, K. H., FUJIYAMA, A., HERZIG, R., KRISCHEK, B., ZOU, L., KIM, J. E., 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.
- MA, Y., GUO, Q., YAN, Y., ZHANG, Y., LIN, Z., ZHANG, J., WANG, K. & SONG, C. 2019. Moyamoya disease: A retrospective study of 198 cases. *Med Clin (Barc)*.

- MATHWORKS. 2018. *MATLAB* [Online]. Available: <https://de.mathworks.com/academia/tah-portal/universitat-tubingen-556154.html> [Accessed 2018].
- MISHIMA, E., UMEZAWA, S., SUZUKI, T., FUJIMURA, M., ABE, M., HASHIMOTO, J., ABE, T. & ITO, S. 2018. Low frequency of cervicocranial artery involvement in Japanese with renal artery fibromuscular dysplasia compared with that of Caucasians. *Clin Exp Nephrol*.
- NANBA, R., KURODA, S., TADA, M., ISHIKAWA, T., HOUKIN, K. & IWASAKI, Y. 2006. Clinical features of familial moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, 22, 258-62.
- NITRC. 2019. *MRICron* [Online]. Available: [https://www.nitrc.org/frs/download.php/11541/MRICron\\_windows.zip](https://www.nitrc.org/frs/download.php/11541/MRICron_windows.zip) [Accessed 02.09.2019 2019].
- NOH, H. J., KIM, S. J., KIM, J. S., HONG, S. C., KIM, K. H., JUN, P., BANG, O. Y., CHUNG, C. S., LEE, K. H., LEE, K. H. & KIM, G. M. 2015. Long term outcome and predictors of ischemic stroke recurrence in adult moyamoya disease. *J Neurol Sci*, 359, 381-8.
- PARMAR, R. C., BAVDEKAR, S. B., MURANJAN, M. N. & LIMAYE, U. 2000. Chorea: an unusual presenting feature in pediatric Moyamoya disease. *Indian Pediatr*, 37, 1005-9.
- PETERS, V.-S. 2011. *Assoziation genetischer Polymorphismen von bFGF, CRABP-I, PDGFRB und TGF-β1 mit der Ätiopathogenese von Moyamoya*.
- PHI, J. H., SUZUKI, N., MOON, Y. J., PARK, A. K., WANG, K. C., LEE, J. Y., CHOI, S. A., CHONG, S., SHIRANE, R. & KIM, S. K. 2017. Chemokine Ligand 5 (CCL5) Derived from Endothelial Colony-Forming Cells (ECFCs) Mediates Recruitment of Smooth Muscle Progenitor Cells (SPCs) toward Critical Vascular Locations in Moyamoya Disease. *PLoS One*, 12, e0169714.
- PINARDI, F., STRACCIARI, A., SPINARDI, L. & GUARINO, M. 2013. Postpneumococcal Moyamoya syndrome case report and review of the postinfective cases. *BMJ Case Rep*, 2013.
- REID, A. J., BHATTACHARJEE, M. B., REGALADO, E. S., MILEWICZ, A. L., EL-HAKAM, L. M., DAUSER, R. C. & MILEWICZ, D. M. 2010. Diffuse and uncontrolled vascular smooth muscle cell proliferation in rapidly progressing pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr*, 6, 244-9.
- RODER, C. 2010. *Common Genetic Polymorphisms in Moyamoya and Atherosclerotic Disease*. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen.
- RODER, C., BURKLE, E., EBNER, F. H., TATAGIBA, M., ERNEMANN, U., BUCK, A., MEYER, P. T. & KHAN, N. 2018. Estimation of Severity of Moyamoya Disease with [(15)O]Water-Positron Emission Tomography Compared with Magnetic Resonance Imaging and Angiography. *World Neurosurg*, 117, e75-e81.
- RODER, C., HAUSER, T. K., ERNEMANN, U., TATAGIBA, M., KHAN, N. & BENDER, B. 2019. Arterial wall contrast enhancement in progressive moyamoya disease. *J Neurosurg*, 1-9.
- RODER, C., NAYAK, N. R., KHAN, N., TATAGIBA, M., INOUE, I. & KRISCHEK, B. 2010. Genetics of Moyamoya disease. *J Hum Genet*, 55, 711-6.
- RUPARELIYA, C. & LUI, F. 2018. Moyamoya Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL).

- RYAN, R. W., CHOWDHARY, A. & BRITZ, G. W. 2012. Hemorrhage and risk of further hemorrhagic strokes following cerebral revascularization in Moyamoya disease: A review of the literature. *Surg Neurol Int*, 3, 72.
- SANTORO, C., GIUGLIANO, T., KRAEMER, M., TORELLA, A., SCHWITALLA, J. C., CIRILLO, M., MELIS, D., BERLIT, P., NIGRO, V., PERROTTA, S. & PILUSO, G. 2018. Whole exome sequencing identifies MRVII as a susceptibility gene for moyamoya syndrome in neurofibromatosis type 1. *PLoS One*, 13, e0200446.
- SCALA, M., FIASCHI, P., CAMA, A., CONSALES, A., PIATELLI, G., GIANNELLI, F., BARRA, S., SATRAGNO, C., PACETTI, M., SECCI, F., TORTORA, D., GARRE, M. L. & PAVANELLO, M. 2020. Radiation-Induced Moyamoya Syndrome in Children with Brain Tumors: Case Series and Literature Review. *World Neurosurg*, 135, 118-129.
- SCHIRMER, M. D., GIESE, A. K., FOTIADIS, P., ETHERTON, M. R., CLOONAN, L., VISWANATHAN, A., GREENBERG, S. M., WU, O. & ROST, N. S. 2019. Spatial Signature of White Matter Hyperintensities in Stroke Patients. *Front Neurol*, 10, 208.
- SCOTT, R. M. & SMITH, E. R. 2009. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*, 360, 1226-37.
- SCOTT, R. M., SMITH, J. L., ROBERTSON, R. L., MADSEN, J. R., SORIANO, S. G. & ROCKOFF, M. A. 2004. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, 100, 142-9.
- SEOL, H. J., WANG, K. C., KIM, S. K., HWANG, Y. S., KIM, K. J. & CHO, B. K. 2005. Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases. *J Neurosurg*, 103, 439-42.
- SHOSKES, D. A. & NOVICK, A. C. 1995. Surgical treatment of renovascular hypertension in moyamoya disease: case report and review of the literature. *J Urol*, 153, 450-2.
- SMITH, E. R. & SCOTT, R. M. 2005. Surgical management of moyamoya syndrome. *Skull Base*, 15, 15.
- SPM12, S. P. M. 2018. *Statistical Parametric Mapping SPM12* [Online]. Available: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/> [Accessed 2018].
- SÜTFELS, S. 2011. Anatomische Zuordnung funktioneller MRT- und PET-Daten von subkortikalen Hirnarealen im Talairach-Raum – Anwendung eines serienschnittbasierten Atlassystems.
- SUZUKI, J. & TAKAKU, A. 1969. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, 20, 288-99.
- TAKEUCHI K, S. K. 1957. Hypoplasia of the bilateral internal carotid arteries. *Brain Nerve*, 9: 37-43.
- TARASOW, E., KULAKOWSKA, A., LUKASIEWICZ, A., KAPICA-TOPCZEWSKA, K., KORNELUK-SADZYNSKA, A., BRZOZOWSKA, J. & DROZDOWSKI, W. 2011. Moyamoya disease: Diagnostic imaging. *Pol J Radiol*, 76, 73-9.
- THOMAS, B., LOGAN, W., DONNER, E. J. & SHROFF, M. 2013. Assessment of cerebrovascular reactivity using real-time BOLD fMRI in children with moyamoya disease: a pilot study. *Childs Nerv Syst*, 29, 457-63.
- TOGAO, O., MIHARA, F., YOSHIURA, T., TANAKA, A., KUWABARA, Y., MORIOKA, T., MATSUSHIMA, T., SASAKI, T. & HONDA, H. 2004.

- Prevalence of stenocclusive lesions in the renal and abdominal arteries in moyamoya disease. *AJR Am J Roentgenol*, 183, 119-22.
- UCHINO, K., JOHNSTON, S. C., BECKER, K. J. & TIRSCHWELL, D. L. 2005. Moyamoya disease in Washington state and California. *Neurology*, 65, 956-958.
- ULLRICH, N. J., ROBERTSON, R., KINNAMON, D. D., SCOTT, R. M., KIERAN, M. W., TURNER, C. D., CHI, S. N., GOUMNEROVA, L., PROCTOR, M., TARBELL, N. J., MARCUS, K. J. & POMEROY, S. L. 2007. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology*, 68, 932-938.
- VAN DER VLIET, J. A., ZEILSTRA, D. J., VAN ROYE, S. F., MERX, J. L. & ASSMANN, K. J. 1994. Renal artery stenosis in moyamoya syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 35, 441-3.
- WALLACE, S., GUO, D. C., REGALADO, E., MELLOR-CRUMMEY, L., BAMSHAD, M., NICKERSON, D. A., DAUSER, R., HANCHARD, N., MAROM, R., MARTIN, E., BERKA, V., SHARINA, I., GANESAN, V., SAUNDERS, D., MORRIS, S. A. & MILEWICZ, D. M. 2016. Disrupted nitric oxide signaling due to GUCY1A3 mutations increases risk for moyamoya disease, achalasia and hypertension. *Clin Genet*, 90, 351-60.
- WANG, C. Y., GRUPKE, S. L., ROBERTS, J., LEE, J. & FRASER, J. F. 2018. Factors Associated with Moyamoya Syndrome in a Kentucky Regional Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27, 793-800.
- WU, Y. H., CHANG, F. C., LIANG, M. L., CHEN, H. H., WONG, T. T., YEN, S. H. & CHEN, Y. W. 2016. Incidence and long-term outcome of postradiotherapy moyamoya syndrome in pediatric patients with primary brain tumors: a single institute experience in Taiwan. *Cancer Med*, 5, 2155-60.
- YAMADA, I., HIMENO, Y., MATSUSHIMA, Y. & SHIBUYA, H. 2000. Renal artery lesions in patients with moyamoya disease: angiographic findings. *Stroke*, 31, 733-7.
- YAMADA, I., MATSUSHIMA, Y. & SUZUKI, S. 1992. Moyamoya disease: diagnosis with three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Radiology*, 184, 773-8.
- YAMASHITA, M., OKA, K. & TANAKA, K. 1983. Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke*, 14, 50-58.
- YANG, J., HONG, J. C., OH, C. W., KWON, O. K., HWANG, G., KIM, J. E., KANG, H. S., CHO, W. S., KIM, T., MOON, J. U., AHN, S. Y., KIM, J. H. & BANG, J. S. 2014. Clinicoepidemiological features of asymptomatic moyamoya disease in adult patients. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 16, 241-6.
- YILMAZ, E. Y., PRITZ, M. B., BRUNO, A., LOPEZ-YUNEZ, A. & BILLER, J. 2001. Moyamoya: Indiana University Medical Center experience. *Arch Neurol*, 58, 1274-8.
- YONEKAWA Y, T. E. Moyamoya disease: Status 1998. *Neurologist*, (1999) 5 (5):, 13-23.
- ZIPFEL, G. J., FOX, D. J., JR. & RIVET, D. J. 2005. Moyamoya disease in adults: the role of cerebral revascularization. *Skull Base*, 15, 27-41.



7 Anhang: Fragebogen für Patienten mit MMD

Nummer: XXXX

Körpergewicht:

\_\_\_\_\_

Körpergröße:

\_\_\_\_\_

Zuletzt gemessener Blutdruck ca \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

**1. Haben Sie einen bekannten Bluthochdruck?**

1.1 Wenn Ja, seit wann leiden Sie daran/seit wann wird der Bluthochdruck behandelt?

\_\_\_\_\_

**2. Welche Medikamente nehmen Sie aktuell ein? Kreuzen Sie denn Einnahmezeitpunkt an.**

Name Medikament	Dosis	Morgens	Mittags	Abends	Nachts

**3. Haben Sie auf Grund Ihrer Erkrankung operativ einen Bypass am Kopf erhalten?**

Ja

Nein

Wenn Ja, bitte beantworten Sie die Fragen 4 bis 6, ansonsten fahren Sie bei 7 fort.

**4. Hatten Sie vor der OP Bluthochdruck?**

Ja

Nein

unbekannt

**5. Haben Sie vor der OP Blutdruckmedikamente eingenommen?**

- Ja
- Nein

Wenn Ja, welche und in welcher Dosis (z.B. Bisoprolol 10mg 1-0-1)?

---

---

---

**6. Wie hat sich seit der OP Ihre Blutdruckmedikation verändert?**

- Gar nicht
- Niedrigere/höhere Dosis des Medikaments

Wenn Ja, welches Medikament (inklusive alter und neuer Dosis):

---

---

---

---

---

- Kein Medikament mehr nötig

**7. Wurde bei Ihnen jemals eine Nierenarterienstenose diagnostiziert?**

- Ja
- Nein

**8. Haben Sie andere Auffälligkeiten der Nierengefäße?**

- Ja
- Nein

Wenn Ja welche?

---

**9. Treffen folgende Diagnosen auf Sie zu?**

	Ja	Nein	Unbekannt
Schlafapnoe-Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nierentumore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glomerulonephritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zystennieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schrumpfnieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aortenisthmusstenose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperaldosteronismus/Morbus Conn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypercortisolismus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperthyreose/Schilddrüsenüberfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phäochromozytom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Akromegalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**10. Treffen folgende Dinge auf Sie zu?**

	Ja	Nein	unbekannt
Alter über 65	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(ehemalige/r) Raucher/in	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erhöhte Blutfette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bluthochdruck bei Verwandten ersten Grades (Eltern/Geschwister)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hohe psychische Belastung über einen langen Zeitraum (mehrere Monate)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkoholkonsum über 40g/Tag (♂), 20g/Tag (♀), Beispiele: 20 g Alkohol finden sich in ca. 0,5 L Bier; 0,25 L Wein; 0,1 L Whisky/Wodka (40 Vol. %)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
koronare Herzerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
chronische Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tod durch Schlaganfall bei über zwei Verwandten ersten Grades (Eltern/Geschwister)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**11.1 Wenn Sie rauchen/geraucht haben, wie lange und wie viel haben Sie geraucht?**

---

**11.2 Wenn bei Ihnen über zwei Verwandte ersten Grades (Eltern/Geschwister) an Schlaganfällen verstorben sind, wie alt waren Sie dabei jeweils?**

---

**12 Assoziierte Erkrankungen: leiden Sie unter folgenden Erkrankungen (bitte kreuzen Sie an, wenn ja)**

	Ja	Nein	unbekannt
Thyreoiditis Hashimoto (Schilddrüsenerkrankung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morbus Basedow (Schilddrüsenerkrankung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Achalasie (Engstelle der Speiseröhre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belastungs- Angina Pectoris /Verengung der Koronararterien (Herzkranzgefäße)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turner-Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sneddon-Syndrom mit Antiphospholipid-Antikörper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurofibromatose Typ 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Primäre pulmonale Hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stenose der Mesenterialgefäße Aortenstenose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hämophilie A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Down-Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibromuskuläre Dysplasie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nephrotisches Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meningitis (in der Vorgeschichte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neoplasien des Gehirns	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schädel-Hirn-Trauma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bestrahlung des Gehirns	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marfan-Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**13 Sind Sie damit einverstanden, dass wir eventuell fehlende Daten über Ihre vergangenen Blutdruckwerte und -medikation bei Ihrem Hausarzt erfragen?**

Ja

Name/Kontakt des Hausarztes:

---



---



---

Nein

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!



Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Constantin Roder durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Constantin Roder (Geschäftsführender Oberarzt Neurochirurgie Tübingen und Betreuer der Promotion) und mit Unterstützung von PD Dr. med. Benjamin Bender (Oberarzt Neuroradiologie Tübingen).

Sämtliche Datenerhebung wurden von mir mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Constantin Roder und PD Dr. med. Benjamin Bender durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig (sowie nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Constantin Roder) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

*Eva Schäfer*

Tübingen, den 31.05.2021